

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4648630号
(P4648630)

(45) 発行日 平成23年3月9日 (2011.3.9)

(24) 登録日 平成22年12月17日 (2010.12.17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 231/56 (2006.01)

C O 7 D 231/56 C S P F

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 409/12 (2006.01)

C O 7 D 409/12

A 6 1 K 31/416 (2006.01)

A 6 1 K 31/416

請求項の数 7 (全 121 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-576409 (P2003-576409)
 (86) (22) 出願日 平成15年3月7日 (2003.3.7)
 (65) 公表番号 特表2005-530711 (P2005-530711A)
 (43) 公表日 平成17年10月13日 (2005.10.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2003/000752
 (87) 国際公開番号 W02003/078403
 (87) 国際公開日 平成15年9月25日 (2003.9.25)
 審査請求日 平成18年2月24日 (2006.2.24)
 (31) 優先権主張番号 02/02997
 (32) 優先日 平成14年3月11日 (2002.3.11)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 301014948
 アベンティス・ファーマ・ソシエテ・アノ
 ニム
 フランス国92160アントニー・アヴェ
 ニュー・レモン・アロン20
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次
 (72) 発明者 ジレ・デュトリュク・ロセ
 フランス国F-75012パリ・アヴニ
 ュ・デュドクテールアルノールドネテ21

最終頁に続く

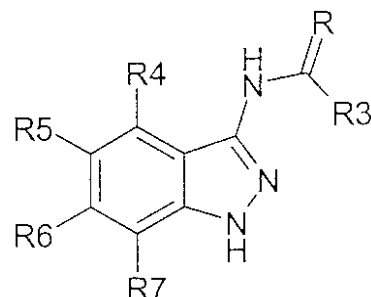
(54) 【発明の名称】 アミノインダゾール誘導体、その製造方法、医薬としての該方法の中間体の使用および該誘導体を含む医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式 (I) :

【化1】



(I)

[式中、

RはOであり、

R3は(1-6C)アルキル、アリール、アリール(1-6C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1-6C)アルキル、(1-10C)シクロアルキルに縮合したアリールまたはヘテロアリール、複素環、(1-10C)シクロアルキル、アダマンチル、ポリシクロアルキル、(1-6C)アルケニル、(1-6C)アルキニル基であり；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR₈、COOH、C(O)OR₈、-O-C(O)R₈、NR₈R₉、NHC(O)R₈、C(O)NR₈R₉、SR₈、

S(O)R₈、SO₂R₈、NH₂SO₂R₈、SO₂NR₈R₉、C(S)NR₈R₉、NHC(S)R₈、−O−SO₂R₈、−SO₂−O−R₈、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R₄、R₅、R₆およびR₇は相互に独立して下記の基：水素、ハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、C(O)OR₈、−O−C(O)R₈、NR₈R₉、NHC(O)R₈、C(O)NR₈R₉、NHC(S)R₈、C(S)NR₈R₉、SR₈、S(O)R₈、SO₂R₈、NH₂SO₂R₈、SO₂NR₈R₉、−O−SO₂R₈、−SO₂−O−R₈、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(1−6C)アルキル、(1−6C)アルコキシ、アリール、アリール(1−6C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1−6C)アルキル、複素環、(1−10C)シクロアルキル、(1−6C)アルケニル、(1−6C)アルキニル、アダマンチル、ポリシクロアルキルから選択され；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR₁₀、COOH、C(O)OR₁₀、−O−C(O)R₁₀、NR₁₀R₁₁、NHC(O)R₁₀、C(O)NR₁₀R₁₁、NHC(S)R₁₀、C(S)NR₁₀R₁₁、SR₁₀、S(O)R₁₀、SO₂R₁₀、NH₂SO₂R₁₀、SO₂NR₁₀R₁₁、−O−SO₂R₁₀、−SO₂−O−R₁₀、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており、

R₈、R₉、R₁₀、R₁₁は相互に独立して水素、(1−6C)アルキル、アリール、(1−6C)アルケニル、(1−6C)アルキニルまたはヘテロアリールであり、これら自体は場合により、ハロゲン、(1−6C)アルキル、(1−6C)アルコキシ、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、COOアルキル、CONH₂、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており、

前記アリールは、フェニル、ナフチルおよびインデニルからなる群より選択される基であり、前記ヘテロアリールは、チアゾリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、フリル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピラジニルおよびテトラゾリルからなる群より選択される基であり、前記複素環は、ピペリジル、モルホリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、イソチアゾリジニル、チアゾリジニル、イソキサゾリジニル、オキサゾリジニルおよびピペラジニルからなる群より選択される基であり、そして前記ポリシクロアルキルは、キヌクリジニル、ボルナニル、ノルボルナニル、ボルネニルおよびノルボルネニルからなる群より選択される基である]

の化合物であって、ただし、3−(2−ニトロベンズアミド)インダゾール、3−(2−アミノベンズアミド)インダゾール、3−(4−クロロ−2−ニトロベンズアミド)インダゾール、3−(5−クロロ−2−ニトロベンズアミド)インダゾール、3−(2−アミノベンズアミド)インダゾール、3−(2−アミノ−4−クロロベンズアミド)インダゾール、3−(2−アミノ−5−クロロベンズアミド)インダゾール、3−(ベンズアミド)−インダゾール、3−(4−メチルベンズアミド)インダゾール、3−(4−クロロベンズアミド)インダゾール、3−(4−ニトロベンズアミド)インダゾール、3−アセトアミドインダゾール、N−(1H−インダゾール−3−イル)ブタンアミド、N−(1H−インダゾール−3−イル)フェニルアセトアミド、N−(1H−インダゾール−3−イル)ベンズヒドリルアセトアミド、3−アセトアミドインダゾール、5−アミノ−3−アセトアミドインダゾール、3−(2−ヒドロキシベンズアミド)インダゾール、N−(6−クロロ−1H−インダゾール−3−イル)−2,2,2−トリフルオロアセトアミド、N−(6−クロロ−1H−インダゾール−3−イル)−2−フランカルボキサミド、N−(6−クロロ−1H−インダゾール−3−イル)−2−チオフエンカルボキサミド、N−(6−クロロ−1H−インダゾール−3−イル)−4−(ヘキシルオキシ)ベンズアミド、3−クロロ−N−(6−クロロ−1H−インダゾール−3−イル)ベンズアミド、4−クロロ−N−(6−クロロ−1H−インダゾール−3−イル)ベンズアミドおよびN−(5−ニトロ−1H−インダゾール−3−イル)アセトアミドを除外した上記化合物、そのラ

10

20

30

40

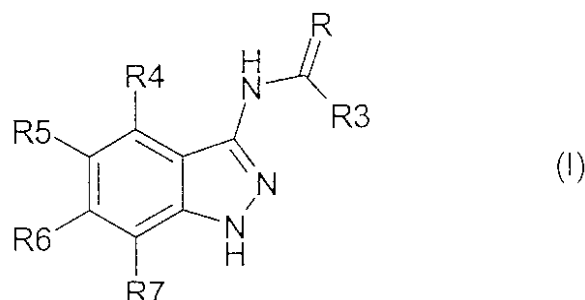
50

セミ混合物、エナンチオマー、ジアステレオマー若しくはその混合物、その互変異体または製薬上許容しうるその塩。

【請求項 2】

下記式 (I) :

【化 2】



(I)

10

[式中、

R は O であり、

R 3 は (1-6 C) アルキル、アリール、アリール (1-6 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (1-6 C) アルキル、(1-10 C) シクロアルキル、(1-6 C) アルケニルまたは (1-6 C) アルキニル基であり；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR₈、COOH、C(O)OR₈、-O-C(O)R₈、NR₈R₉、NHC(O)R₈、C(O)NR₈R₉、SR₈、S(O)R₈、SO₂R₈、NHSO₂R₈、SO₂NR₈R₉、C(S)NR₈R₉、NHC(S)R₈、-O-SO₂R₈、-SO₂-O-R₈、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニルおよびトリフルオロメトキシから選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R 4 および R 7 は水素であり；

R 5 および R 6 は相互に独立して下記の基：水素、ハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、C(O)OR₈、-O-C(O)R₈、NR₈R₉、NHC(O)R₈、C(O)NR₈R₉、NHC(S)R₈、C(S)NR₈R₉、SR₈、S(O)R₈、SO₂R₈、NHSO₂R₈、SO₂NR₈R₉、-O-SO₂R₈、-SO₂-O-R₈、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アリール、アリール (1-6 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (1-6 C) アルキル、(1-10 C) シクロアルキル、複素環、(1-6 C) アルケニル、(1-6 C) アルキニル、アダマンチル、ポリシクロアルキルから選択され；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR₁₀、COOH、C(O)OR₁₀、-O-C(O)R₁₀、NR₁₀R₁₁、NHC(O)R₁₀、C(O)NR₁₀R₁₁、NHC(S)R₁₀、C(S)NR₁₀R₁₁、SR₁₀、S(O)R₁₀、SO₂R₁₀、NHSO₂R₁₀、SO₂NR₁₀R₁₁、-O-SO₂R₁₀、-SO₂-O-R₁₀、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており、

R₈、R₉、R₁₀、R₁₁ は相互に独立して水素、(1-6 C) アルキル、アリール、(1-6 C) アルケニル、(1-6 C) アルキニルまたはヘテロアリールであり、これら自体は場合により、ハロゲン、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、COO アルキル、CONH₂、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており、

前記アリールは、フェニル、ナフチルおよびインデニルからなる群より選択される基であり、前記ヘテロアリールは、チアゾリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、フリル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピラジニルおよびテトラゾリルからなる群より選択される基であり、前記複素環は、ピペリジル、モルホリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、イソチアゾリジニル、チアゾリジニル、イソキサゾリジニル、オキサゾ

20

30

40

50

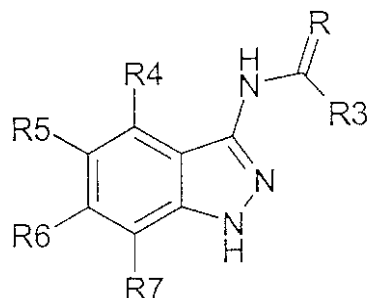
リジニルおよびピペラジニルからなる群より選択される基であり、そして前記ポリシクロアルキルは、キヌクリジニル、ボルナニル、ノルボルナニル、ボルネニルおよびノルボルネニルからなる群より選択される基である]

の化合物であって、ただし、3-(2-ニトロベンズアミド)インダゾール、3-(2-アミノベンズアミド)インダゾール、3-(4-クロロ-2-ニトロベンズアミド)インダゾール、3-(5-クロロ-2-ニトロベンズアミド)インダゾール、3-(2-アミノベンズアミド)インダゾール、3-(2-アミノ-4-クロロベンズアミド)インダゾール、3-(2-アミノ-5-クロロベンズアミド)インダゾール、3-(ベンズアミド)-インダゾール、3-(4-メチルベンズアミド)インダゾール、3-(4-クロロベンズアミド)インダゾール、3-(4-ニトロベンズアミド)インダゾール、3-アセト
10
アミドインダゾール、N-(1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド、N-(1H-インダゾール-3-イル)フェニルアセトアミド、N-(1H-インダゾール-3-イル)ベンズヒドリルアセトアミド、3-アセトアミドインダゾール、5-アミノ-3-アセトアミドインダゾール、3-(2-ヒドロキシベンズアミド)インダゾール、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-フランカルボキサミド、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-チオフェンカルボキサミド、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-4-(ヘキシルオキシ)ベンズアミド、3-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、4-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドおよびN-(5-
20
ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミドを除外した上記化合物、そのラセミ混合物、エナンチオマー、ジアステレオマー若しくはその混合物、その互変異体または製薬上許容しうるその塩。

【請求項3】

下記式(I)：

【化3】



(I)

[式中、

RはOであり、

R4およびR7はHであり、

R3は(1-6C)アルキル、アリール、アリール(1-6C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1-6C)アルキル、複素環、(1-10C)シクロアルキルまたは(1-6C)アルケニル基であり；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR₈、COOH、C(O)OR₈、-O-C(O)R₈、NR₈R₉、NHC(O)R₈、C(O)NR₈R₉、SR₈、S(O)R₈、SO₂R₈、NH₂SO₂R₈、SO₂NR₈R₉、C(S)NR₈R₉、NHC(S)R₈、-O-SO₂R₈、-SO₂-O-R₈、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R5およびR6は相互に独立して下記の基：水素、ハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、C(O)OR₈、-O-C(O)R₈、NR₈R₉、NHC(O)R₈、C(O)NR₈R₉、NHC(S)R₈、C(S)NR₈R₉、SR₈、S(O)R₈、SO₂R₈、NH₂SO₂R₈、SO₂NR₈R₉、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(1-6
50

C) アルキル、(1-6C) アルコキシ、アリール、アリール(1-6C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1-6C) アルキル、複素環、(1-10C) シクロアルキル、(1-6C) アルケニルから選択され；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR10、COOH、C(O)OR10、-O-C(O)R10、NR10R11、NHC(O)R10、C(O)NR10R11、NHC(S)R10、C(S)NR10R11、SR10、S(O)R10、SO₂R10、NH₂SO₂R10、SO₂NR10R11、-O-SO₂R10、-SO₂-O-R10、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており、

R8、R9、R10、R11は相互に独立して水素、(1-6C) アルキル、アリール、(1-6C) アルケニル、(1-6C) アルキニルまたはヘテロアリールであり、これら自体は場合により、ハロゲン、(1-6C) アルキル、(1-6C) アルコキシ、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、COOアルキル、CONH₂、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており、

前記アリールは、フェニル、ナフチルおよびインデニルからなる群より選択される基であり、前記ヘテロアリールは、チアゾリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、フリル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピラジニルおよびテトラゾリルからなる群より選択される基であり、前記複素環は、ピペリジル、モルホリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、イソチアゾリジニル、チアゾリジニル、イソキサゾリジニル、オキサゾリジニルおよびピペラジニルからなる群より選択される基であり、そして前記ポリシクロアルキルは、キヌクリジニル、ボルナニル、ノルボルナニル、ボルネニルおよびノルボルネニルからなる群より選択される基である]

の化合物であって、ただし、3-(2-ニトロベンズアミド) インダゾール、3-(2-アミノベンズアミド) インダゾール、3-(4-クロロ-2-ニトロベンズアミド) インダゾール、3-(5-クロロ-2-ニトロベンズアミド) インダゾール、3-(2-アミノベンズアミド) インダゾール、3-(2-アミノ-4-クロロベンズアミド) インダゾール、3-(2-アミノ-5-クロロベンズアミド) インダゾール、3-(ベンズアミド) インダゾール、3-(4-メチルベンズアミド) インダゾール、3-(4-クロロベンズアミド) インダゾール、3-(4-ニトロベンズアミド) インダゾール、3-アセトアミド-インダゾール、N-(1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、N-(1H-インダゾール-3-イル) フェニルアセトアミド、N-(1H-インダゾール-3-イル) ベンズヒドリルアセトアミド、3-アセトアミド-インダゾール、5-アミノ-3-アセトアミド-インダゾール、3-(2-ヒドロキシベンズアミド) インダゾール、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-フランカルボキサミド、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-チオフェンカルボキサミド、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-4-(ヘキシルオキシ) ベンズアミド、3-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) ベンズアミド、4-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドおよびN-(5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル) アセトアミドを除外した上記化合物、そのラセミ混合物、エナンチオマー、ジアステレオマー若しくはその混合物、その互変異体または製薬上許容しうるその塩。

【請求項4】

下記物質：

(2Z) 4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ] -4-オキシ-2-ブテン酸、

(2E) 4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ] -4-オキシ-2-ブテン酸、

エチル(2E) 4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ] -4-

オキソ-2-ブテノエート、

エチル(2Z)-4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-4-オキソ-2-ブテノエート、

4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-4-オキソ-2-ブタン酸、

(2Z)-4-[(5-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-4-オキソ-2-ブテン酸、

(2E)-4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-4-オキソ-2-ブテン酸、

(2E)-4-[(5-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-4-オキソ-2-ブテン酸、 10

(2Z)-4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-4-オキソ-2-ブテン酸、

4-[(5-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-4-オキソ-2-ブタン酸、

(2E)-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-ブテンアミド、

(2Z)-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-ブテンアミド、

塩酸N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-ブテンアミド、

メチル4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-4-オキソ-2-ブタノエート、 20

N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミド、

N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド、

(2E)-N-(6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)-2-ブテンアミド、

(2E)-N-(5-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-ブテンアミド、

(2Z)-N-(6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)-2-ブテンアミド、

(2Z)-N-(5-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-ブテンアミド、

N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-プロパンアミド、

(2E)-N-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]-2-ブテンアミド、

(2Z)-N-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]-2-ブテンアミド、 30

エチル4-[[6-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]アミノ]-4-オキソブタノエート、

(2E)-N-[5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]-2-ブテンアミド、

(2Z)-N-[5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]-2-ブテンアミド、

N-[5-クロロ-1H-インダゾール-3-イル]-2-ブタンアミド、

N-[4-クロロ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド、

N-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド、 40

N-[6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル]プロパンアミド、

N-[5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド、

N-[5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド、

N-[6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド、

N-[6-(3-ピリジル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド、

N-[4-ヨード-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド、

N-[6-フェニル-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド、

N-[6-ブロモ-5,7-ジニトロ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

、

N-[6-ブロモ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド、

50

- N- [6-ブロモ-5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N- [6- (3-フリル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N- [6- [4- (ベンジルオキシ) フェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブ
 タンアミド、
 N- [6- (4-ヒドロキシフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミ
 ド、
 N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] ベンゼンアミド、
 N- [6- (3,5-ジフルオロフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタン
 アミド、
 N- [6- (3-チエニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、 10
 N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] -2-チオフェンアセトアミド、
 N- [5- (3-フルオロベンゼンスルホニルアミノ) -1H-インダゾール-3-イ
 ル] ベンズアミド、
 N- [6- (2-クロロフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N- [6- (2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) -1H-インダゾール-3-イル
] ブタンアミド、
 N- [6- (4-エチルフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N- [6- (4-エテニルフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド
 、
 N- [6- (4-ピリジル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、 20
 N- [6- (フェニルメチル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N- [6- (4-アミノフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N- [6- (1-モルホリノ) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N- [6- [(4-フェニルエチニル) フェニル] -1H-インダゾール-3-イル]
 ブタンアミド、
 N- [6- (2-プロベニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N- [5-アミノ-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N- [6-ブロモ-5-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N- [6-クロロ-5-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N- [6-クロロ-5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、 30
 N- [6- (4-ヒドロキシフェニル) -5-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル
] ブタンアミド、
 N- [6- (4-ヒドロキシフェニル) -5- (フェニルアミノ) -1H-インダゾー
 ル-3-イル] ブタンアミド、
 N- [6- (4-ヒドロキシフェニル) -5- (2-フェニルエテニル) -1H-イン
 ダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N- [6- (4-ヒドロキシフェニル) -5-フェニルカルボニル-1H-インダゾー
 ル-3-イル] ブタンアミド、
 N- [6- (4-ヒドロキシフェニル) -5- [3- (ジメチルアミノ) プロピニル]
 -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、 40
 N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] -3-チオフェンカルボキサミド
 、
 N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] -2-ピリジンアセトアミド、
 N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] -3-ピリジンカルボキサミド、
 N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] ベンゼンアセトアミド、
 N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] ベンゼンプロパンアミド、
 N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] -3-ピリジンアセトアミド、
 N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] -2-クロロアセトアミド、
 N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] -4-モルホリンアセトアミド、
 N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] -1-ピペラジンアセトアミド、 50

N-〔6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル〕-4-〔(2-メトキシエチル)アミノ〕シクロヘキサancarボキサミド、

4-アミノ-N-〔6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル〕-1-ピペリジンカルボキサミド、

N-〔6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル〕-4-モルホリニルカルボキサミドから選択されることを特徴とする、請求項1記載の化合物、そのラセミ混合物、エナンチオマー、ジアステレオマー若しくはその混合物、その互変異体または製薬上許容しうるその塩。

【請求項5】

下記物質：

10

(2Z) 4-〔(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ〕-4-オキソ-2-ブテン酸、

エチル(2E) 4-〔(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ〕-4-オキソ-2-ブテノエート、

4-〔(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ〕-4-オキソ-2-ブタン酸、

(2Z) 4-〔(5-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ〕-4-オキソ-2-ブテン酸、

(2E) 4-〔(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ〕-4-オキソ-2-ブテン酸、

20

4-〔(5-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ〕-4-オキソ-2-ブタン酸、

(2E) N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-ブテンアミド、
塩酸N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-ブテンアミド、

メチル4-〔(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ〕-4-オキソ-2-ブタノエート、

N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミド、

N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド、

(2E) N-(6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)-2-ブテンアミド、

(2E) N-(5-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-ブテンアミド、

30

N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-プロパンアミド、

(2E) N-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]-2-ブテンアミド、

エチル4-〔[6-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]アミノ〕-4-オキソブタノエート、

(2E) N-[5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]-2-ブテンアミド、

N-[5-クロロ-1H-インダゾール-3-イル]-2-ブタンアミド、

N-[4-クロロ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド、

N-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド、

40

N-[6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル]プロパンアミド、

N-[5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド、

N-[5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド、

N-[6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド、

N-[6-(3-ピリジル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド、

N-[4-ヨード-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド、

N-[6-フェニル-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド、

N-[6-ブロモ-5,7-ジニトロ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

、

N-[6-ブロモ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド、

50

- N- [6-ブロモ-5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N- [6- (3-フリル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N- [6- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] -1H-インダゾール-3-イル] ブ
 タンアミド、
 N- [6- (4-ヒドロキシフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミ
 ド、
 N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] ベンゼンアミド、
 N- [[6- (3,5-ジフルオロフェニル) -1H-インダゾール-3-イル]] ブ
 タンアミド、
 N- [6- (3-チエニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、 10
 N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] -2-チオフェンアセトアミド、
 N- [5- (3-フルオロベンゼンスルホニルアミノ) -1H-インダゾール-3-イ
 ル] ベンズアミド、
 N- [6- (2-フェニルエチル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N- (6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、
 N- [6- (4-メトキシフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド
 、
 N- [6- (4-メチルチオフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミ
 ド、
 N- [6- (4-トリフルオロメトキシフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] 20
 ブタンアミド、
 N- [(6- (1-プロペニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] -2-ピリジンカルボキサミド、
 N- [6- (4-フルオロフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド
 、
 N- [6- [4- (1,1-ジメチルエチル) フェニル] -1H-インダゾール-3-
 イル] ブタンアミド、
 N- [6-ブロモ-7-アミノ-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N- [6- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-3-イル
] ブタンアミド、 30
 N- [6- (4-メチルフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N- [6- (3,5-ジクロロフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンア
 ミド、
 N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] -3,5-ジクロロベンズアミド
 、
 N- [6- (4-クロロフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 トリフルオロ酢酸N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] ベンゼンプロパ
 ンアミド、
 N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] ベンゼンプロパンアミド、
 N- [[6- (4-エチルフェニル) -1H-インダゾール-3-イル]] ブタンアミ 40
 ド、
 N- [6- (4-ピリジル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N- (5-アミノ-1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、
 N- (5-ブロモ-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、
 N- (6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) -2-チオフェンカルボキサミド
 、
 N- (6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) -2-メチルプロピルアミド、
 4-クロロ-N- (6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、
 N- (5-フェニル-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、
 N- [5-ブロモ-6- [4- (フェニルメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール 50

- 3 - イル] ブタンアミド、
 N - [5 - ブロモ - 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル]
] ブタンアミド、
 N - [[6 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル]] ブタンアミ
 ド、
 N - [6 - (2 - クロロフェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ブタンアミド、
 N - [6 - [3 - (フェニルメトキシ) フェニル] - 1 H - インダゾール - 3 - イル]
 ブタンアミド、
 N - [6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ブタンアミ
 ド、
 N - [6 - クロロ - 5 - (4 - ピリジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ブタンア
 ミド、
 N - [6 - クロロ - 5 - (3 - フリル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ブタンアミ
 ド、
 N - [6 - [2 - クロロ - 4 - (フェニルメトキシ) フェニル] - 1 H - インダゾール
 - 3 - イル] ブタンアミド、
 N - [6 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル
] ブタンアミド、
 N - [5 , 6 - ジブロモ - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ブタンアミド、
 N - [6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 2 , 2 , 3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ヘプタ
 フルオロブタンアミド、
 N - [6 - クロロ - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル]
 ブタンアミド、
 N - [[6 - (4 - アミノフェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル]] ブタンアミ
 ド、
 N - [6 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ブ
 タンアミド、
 N - (6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 1 - ピペラジンア
 セトアミド、
 N - (6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 1 - ピペリジンアセトアミド、
 N - (6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 4 - モルホリンアセトアミド、
 N - (6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール
 - 1 - アセトアミド、
 N - (6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - (シクロヘキシルアミノ)
 アセトアミド、
 2 - [(フェニルメチル) アミノ] - N - (6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イ
 ル) アセトアミド、
 N - (6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 1 H - アゼピン - 1 - アセトア
 ミド、
 N - (6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジンアセトアミド、
 N - (6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - [[3 - (ジメチルアミノ
) プロピル] アミノ] アセトアミド、
 N - (6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) チオモルホリン - 4 - アセトアミ
 ド、
 N - (6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 1 - ピロリジンアセトアミド、
 N - (6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - [[2 - (ジメチルアミノ
) エチル] アミノ] アセトアミド、
 トリフルオロ酢酸 N - (6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 1 - シクロプロ
 ピルアミノアセトアミド、
 N - (6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 1 - シクロプロピルアミノアセ

10

20

30

40

50

トアミド、

トリス（トリフルオロ酢酸）N－（6－クロロ－1H－インダゾール－3－イル）－2－（2－ジエチルアミノエチルアミノ）アセトアミド、

N－（6－クロロ－1H－インダゾール－3－イル）－2－（2－ジエチルアミノエチルアミノ）アセトアミド、

N－〔5,6－ジフェニル－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔6－クロロ－5－（4－メチルフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5－フェニル－6－〔4－（フェニルメトキシ）フェニル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5－フェニル－6－（4－ヒドロキシフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔6－クロロ－5－（4－ピリジル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5－（4－アミノフェニル）－6－クロロ－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔6－クロロ－5－（4－エチルフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔6－クロロ－5－〔4－（フェニルメトキシ）フェニル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔6－クロロ－5－（4－ヒドロキシフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5,6－ビス〔4－（フェニルメトキシ）フェニル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5,6－ビス（4－ヒドロキシフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5－（3－フリル）－6－〔4－（フェニルメトキシ）フェニル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5－（3－フリル）－6－（4－ヒドロキシフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5－（4－エチルフェニル）－6－〔4－（フェニルメトキシ）フェニル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5－（4－エチルフェニル）－6－（4－ヒドロキシフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5－（3－ピリジル）－6－〔4－（フェニルメトキシ）フェニル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5－（3－ピリジル）－6－（4－ヒドロキシフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5－（2－フリル）－6－〔4－（フェニルメトキシ）フェニル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5－（2－フリル）－6－（4－ヒドロキシフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－（5－ブロモ－6－クロロ－7－ニトロ－1H－インダゾール－3－イル）ブタンアミド、

N－（5－ブロモ－6,7－ジフルオロ－1H－インダゾール－3－イル）ブタンアミド、

N－〔6－（4－シアノフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－（6,7－ジフルオロ－5－ニトロ－1H－インダゾール－3－イル）ブタンアミド、

N－（6,7－ジフルオロ－5－フェニル－1H－インダゾール－3－イル）ブタンア

10

20

30

40

50

ミド、

N- [6- (6-ヒドロキシピリド-3-イル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

トリフルオロ酢酸N- [6- (3,4-ジヒドロキシフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6- (3,4-ジヒドロキシフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [7-フルオロ-5-ニトロ-6- [2- (フェニルエチル) アミノ] -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- (7-フルオロ-5-ニトロ-6-モルホリノ-1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、 10

N- (7-フルオロ-5-アミノ-6-モルホリノ-1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、

N- (5-ブロモ-7-フルオロ-6-モルホリノ-1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、

N- [7-フルオロ-6- (トリフルオロメチル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- (6-ブロモ-4,5,7-トリフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、

ジフルオロ酢酸N- [6- (6-アミノピリド-3-イル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、 20

N- [6- (6-アミノピリド-3-イル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

2-クロロ-N- (6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) アセトアミド、

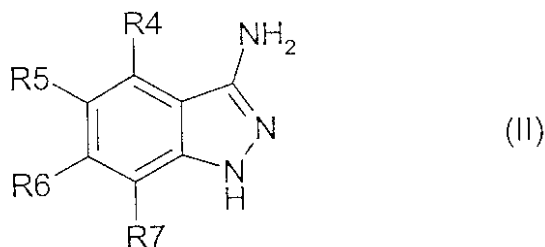
N- (6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) -1-ピペリジンアセトアミド

から選択されることを特徴とする、請求項1または2に記載の化合物、そのラセミ混合物、エナンチオマー、ジアステレオマー若しくはその混合物、その互変異体または製薬上許容しうるその塩。 30

【請求項6】

下記式 (II) :

【化4】

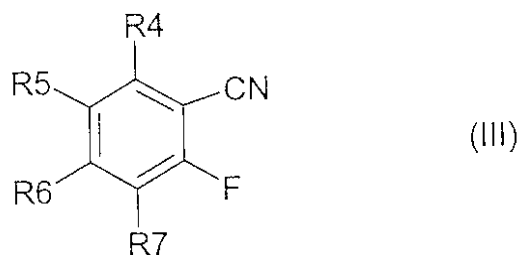


[式中、R4、R5、R6およびR7は請求項1と同様の意味を有する] のアミン誘導体に対して、塩基の存在下、酸クロリドR3COCl (ここで、R3は請求項1と同様の意味を有する)、不活性溶媒中、酸無水物(R3COO)₂O、または活性化剤の存在下、酸R3COOHを用いてアシル化を行い、そして、これを場合により製薬上許容しうるその塩に変換することを特徴とする、請求項1に記載の、そして、Rが酸素である請求項1の式(I)の化合物の製造方法。

【請求項7】

式(II)の誘導体が、式(III) :

【化 5】



の誘導体から、アルコール溶媒中ヒドラジンとの反応により得られることを特徴とする、請求項 6 に記載の製造方法。

10

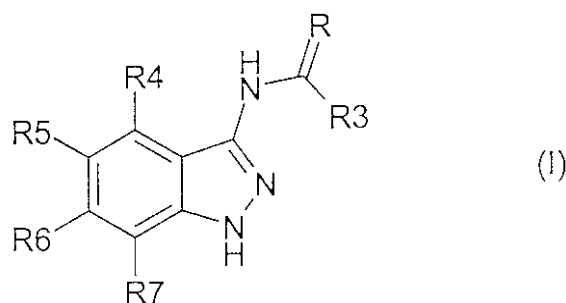
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は下記式 (I) :

【化 1】



20

のアミノインダゾール誘導体または製薬上許容しうるその塩のキナーゼ阻害剤としての使用に関する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0002】

本発明はキナーゼの異常な活性から生じる可能性のある疾患、例えば、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭頭頂性痴呆、皮質基底変性、ピック病、卒中、頭部および脊髄の外傷および末梢神経症、肥満、代謝性疾患、II型糖尿病、本態性高血圧、アテローム性動脈硬化性心臓血管疾患、多嚢胞性卵巣症候群、X症候群、免疫不全症および癌に関わるものの予防および治療のための医薬組成物の製造のための式 (I) のアミノインダゾール誘導体および製薬上許容しうるその塩の使用、新しいアミノインダゾール誘導体および製薬上許容しうるその塩を含有する医薬組成物、および、新しいアミノインダゾールおよび製薬上許容しうるその塩に関する。

30

【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明は式 (I) において、式中、

R は O、S または NH のいずれかであり、

40

R 3 は (1-6 C) アルキル、アリール、アリール (1-6 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (1-6 C) アルキル、シクロアルキル (1-10 C) に縮合したアリールまたはヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、アダマンチル、ポリシクロアルキル、アルケニル、アルキニル基であり；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR₈、COOH、C(O)OR₈、-O-C(O)R₈、NR₈R₉、NHC(O)R₈、C(O)NR₈R₉、SR₈、S(O)R₈、SO₂R₈、NH₂SO₂R₈、SO₂NR₈R₉、C(S)NR₈R₉、NHC(S)R₈、-O-SO₂R₈、-SO₂-O-R₈、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニルおよびトリフルオロメトキシから選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており；

50

R 4、R 5、R 6 および R 7 は相互に独立して下記の基：水素、ハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、C(O)OR 8、-O-C(O)R 8、NR 8 R 9、NHC(O)R 8、C(O)NR 8 R 9、NHC(S)R 8、C(S)NR 8 R 9、SR 8、S(O)R 8、SO₂R 8、NH SO₂R 8、SO₂NR 8 R 9、-O-SO₂R 8、-SO₂-O-R 8、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アリール、アリール(1-6 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1-6 C) アルキル、複素環、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アダマンチル、ポリシクロアルキルから選択され；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR 10、COOH、C(O)OR 10、-O-C(O)R 10、NR 10 R 11、NHC(O)R 10、C(O)NR 10 R 11、NHC(S)R 10、C(S)NR 10 R 11、SR 10、S(O)R 10、SO₂R 10、NH SO₂R 10、SO₂NR 10 R 11、-O-SO₂R 10、-SO₂-O-R 10、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており、

10

R 8、R 9、R 10、R 11 は相互に独立して水素、(1-6 C) アルキル、アリール、アルケニル、アルキニルまたはヘテロアリールであり、これら自体は場合により、ハロゲン、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、COO アルキル、CONH₂、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている、アミノインダゾール誘導体であって、

20

ただし、3-(2-ニトロベンズアミド) インダゾール、3-(2-アミノベンズアミド) インダゾール、3-(2-ニトロベンズアミド) インダゾール、3-(4-クロロ-2-ニトロベンズアミド) インダゾール、3-(5-クロロ-2-ニトロベンズアミド) インダゾール、3-(2-アミノベンズアミド) インダゾール、3-(2-アミノ-4-クロロベンズアミド) インダゾール、3-(2-アミノ-5-クロロベンズアミド) インダゾール、3-(ベンズアミド)-インダゾール、3-(4-メチルベンズアミド) インダゾール、3-(4-クロロベンズアミド) インダゾール、3-(4-ニトロベンズアミド) インダゾール、3-アセトアミドインダゾール、N-(1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、N-(1H-インダゾール-3-イル) フェニルアセトアミド、N-(1H-インダゾール-3-イル) ベンズヒドリルアセトアミド、3-アセトアミドインダゾール、5-アミノ-3-アセトアミドインダゾール、3-(2-ヒドロキシベンズアミド) インダゾール、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-フランカルボキサミド、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-チオフエンカルボキサミド、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-4-(ヘキシルオキシ) ベンズアミド、3-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) ベンズアミド、4-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドおよびN-(5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル) アセトアミドを除外した、

30

40

上記化合物、その異性体、その混合物、そのラセミ混合物、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび互変異体、および、製薬上許容しうるその塩に関する。

【0004】

より詳細には、本発明は、式(I)において、式中、

R は O、S または NH のいずれかであり、

R 3 は (1-6 C) アルキル、アリール、アリール(1-6 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1-6 C) アルキル、シクロアルキル、アルケニルまたはアルキニル基であり；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR 8、COOH、C(O)OR 8、-O-C(O)R 8、NR 8 R 9、NHC(O)R 8、C(O)NR

50

8 R 9、S R 8、S(O)R 8、SO₂R 8、NH SO₂R 8、SO₂NR 8 R 9、C(S)N R 8 R 9、NHC(S)R 8、-O-SO₂R 8、-SO₂-O-R 8、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R 4およびR 7は水素であり；

R 5およびR 6は相互に独立して下記の基：水素、ハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、C(O)OR 8、-O-C(O)R 8、NR 8 R 9、NHC(O)R 8、C(O)NR 8 R 9、NHC(S)R 8、C(S)NR 8 R 9、S R 8、S(O)R 8、SO₂R 8、NH SO₂R 8、SO₂NR 8 R 9、-O-SO₂R 8、-SO₂-O-R 8、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(1-6 C)アルキル、(1-6 C)アルコキシ、アリール、アリール(1-6 C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1-6 C)アルキル、シクロアルキル、複素環、アルケニル、アルキニル、アダマンチル、ポリシクロアルキルから選択され；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR 10、COOH、C(O)OR 10、-O-C(O)R 10、NR 10 R 11、NHC(O)R 10、C(O)NR 10 R 11、NHC(S)R 10、C(S)NR 10 R 11、S R 10、S(O)R 10、SO₂R 10、NH SO₂R 10、SO₂NR 10 R 11、-O-SO₂R 10、-SO₂-O-R 10、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており、

R 8、R 9、R 10、R 11は相互に独立して水素、(1-6 C)アルキル、アリール、アルケニル、アルキニルまたはヘテロアリールであり、これら自体は場合により、ハロゲン、(1-6 C)アルキル、(1-6 C)アルコキシ、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、COOアルキル、CONH₂、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている、アミノインダゾール誘導体であって、

ただし、3-(2-ニトロベンズアミド)インダゾール、3-(2-アミノベンズアミド)インダゾール、3-(2-ニトロベンズアミド)インダゾール、3-(4-クロロ-2-ニトロベンズアミド)インダゾール、3-(5-クロロ-2-ニトロベンズアミド)インダゾール、3-(2-アミノベンズアミド)インダゾール、3-(2-アミノ-4-クロロベンズアミド)インダゾール、3-(2-アミノ-5-クロロベンズアミド)インダゾール、3-(ベンズアミド)-インダゾール、3-(4-メチルベンズアミド)インダゾール、3-(4-クロロベンズアミド)インダゾール、3-(4-ニトロベンズアミド)インダゾール、3-アセトアミドインダゾール、N-(1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド、N-(1H-インダゾール-3-イル)フェニルアセトアミド、N-(1H-インダゾール-3-イル)ベンズヒドリルアセトアミド、3-アセトアミドインダゾール、5-アミノ-3-アセトアミドインダゾール、3-(2-ヒドロキシベンズアミド)インダゾール、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-フランカルボキサミド、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-チオフェンカルボキサミド、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-4-(ヘキシルオキシ)ベンズアミド、3-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、4-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドおよびN-(5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミドを除外した、

上記化合物、その異性体、その混合物、そのラセミ混合物、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび互変異体、および、製薬上許容しうるその塩に関する。

【0005】

好ましくは、本発明は、式(I)において、式中、

10

20

30

40

50

RはOであり、

R 4およびR 7はHであり、

R 3は(1-6C)アルキル、アリール、アリール(1-6C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1-6C)アルキル、複素環、シクロアルキルまたはアルケニル基であり；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR₈、COOH、C(O)OR₈、-O-C(O)R₈、NR₈R₉、NHC(O)R₈、C(O)NR₈R₉、SR₈、S(O)R₈、SO₂R₈、NH₂SO₂R₈、SO₂NR₈R₉、C(S)NR₈R₉、NHC(S)R₈、-O-SO₂R₈、-SO₂-O-R₈、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており；

10

R 5およびR 6は相互に独立して下記の基：水素、ハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、C(O)OR₈、-O-C(O)R₈、NR₈R₉、NHC(O)R₈、C(O)NR₈R₉、NHC(S)R₈、C(S)NR₈R₉、SR₈、S(O)R₈、SO₂R₈、NH₂SO₂R₈、SO₂NR₈R₉、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、アリール、アリール(1-6C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1-6C)アルキル、複素環、シクロアルキル、アルケニルから選択され；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR₁₀、COOH、C(O)OR₁₀、-O-C(O)R₁₀、NR₁₀R₁₁、NHC(O)R₁₀、C(O)NR₁₀R₁₁、NHC(S)R₁₀、C(S)NR₁₀R₁₁、SR₁₀、S(O)R₁₀、SO₂R₁₀、NH₂SO₂R₁₀、SO₂NR₁₀R₁₁、-O-SO₂R₁₀、-SO₂-O-R₁₀、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており、

20

R 8、R 9、R 10、R 11は相互に独立して水素、(1-6C)アルキル、アリール、アルケニル、アルキニルまたはヘテロアリールであり、これら自体は場合により、ハロゲン、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、COOアルキル、CONH₂、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている、アミノインダゾール誘導体であって、

ただし、3-(2-ニトロベンズアミド)インダゾール、3-(2-アミノベンズアミド)インダゾール、3-(2-ニトロベンズアミド)インダゾール、3-(4-クロロ-2-ニトロベンズアミド)インダゾール、3-(5-クロロ-2-ニトロベンズアミド)インダゾール、3-(2-アミノベンズアミド)インダゾール、3-(2-アミノ-4-クロロベンズアミド)インダゾール、3-(2-アミノ-5-クロロベンズアミド)インダゾール、3-(ベンズアミド)-インダゾール、3-(4-メチルベンズアミド)インダゾール、3-(4-クロロベンズアミド)インダゾール、3-(4-ニトロベンズアミド)インダゾール、3-アセトアミドインダゾール、N-(1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド、N-(1H-インダゾール-3-イル)フェニルアセトアミド、N-(1H-インダゾール-3-イル)ベンズヒドリルアセトアミド、3-アセトアミドインダゾール、5-アミノ-3-アセトアミドインダゾール、3-(2-ヒドロキシベンズアミド)インダゾール、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-フランカルボキサミド、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-チオフエンカルボキサミド、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-4-(ヘキシルオキシ)ベンズアミド、3-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、4-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドおよびN-(5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミドを除外した、

30

40

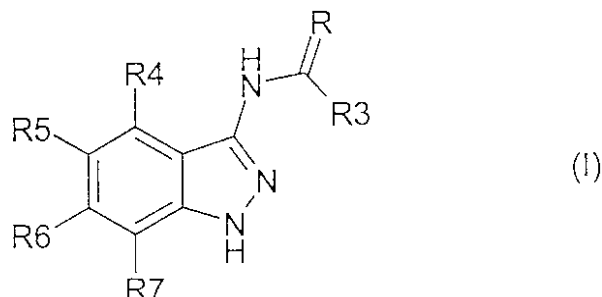
50

上記化合物、そのラセミ混合物、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよびその混合物、その互変異体および製薬上許容しうるその塩に関する。

【0006】

本発明は、医薬品の製造のための、下記式（I）：

【化2】



10

[式中、

RはO、SまたはNHのいずれかであり、

R3は（1-6C）アルキル、アリール、アリール（1-6C）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（1-6C）アルキル、シクロアルキル（1-10C）に縮合したアリールまたはヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、アダマンチル、ポリシクロアルキル、アルケニル、アルキニル基であり；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR₈、COOH、C(O)OR₈、-O-C(O)R₈、NR₈R₉、NHC(O)R₈、C(O)NR₈R₉、SR₈、S(O)R₈、SO₂R₈、NH₂SO₂R₈、SO₂NR₈R₉、C(S)NR₈R₉、NHC(S)R₈、-O-SO₂R₈、-SO₂-O-R₈、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており；

20

R4、R5、R6およびR7は相互に独立して下記の基：水素、ハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、C(O)OR₈、-O-C(O)R₈、NR₈R₉、NHC(O)R₈、C(O)NR₈R₉、NHC(S)R₈、C(S)NR₈R₉、SR₈、S(O)R₈、SO₂R₈、NH₂SO₂R₈、SO₂NR₈R₉、-O-SO₂R₈、-SO₂-O-R₈、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、（1-6C）アルキル、（1-6C）アルコキシ、アリール、アリール（1-6C）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（1-6C）アルキル、複素環、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アダマンチル、ポリシクロアルキルから選択され；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR₁₀、COOH、C(O)OR₁₀、-O-C(O)R₁₀、NR₁₀R₁₁、NHC(O)R₁₀、C(O)NR₁₀R₁₁、NHC(S)R₁₀、C(S)NR₁₀R₁₁、SR₁₀、S(O)R₁₀、SO₂R₁₀、NH₂SO₂R₁₀、SO₂NR₁₀R₁₁、-O-SO₂R₁₀、-SO₂-O-R₁₀、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており、

30

R8、R9、R10、R11は相互に独立して水素、（1-6C）アルキル、アリール、アルケニル、アルキニルまたはヘテロアリールであり、これら自体は場合により、ハロゲン、（1-6C）アルキル、（1-6C）アルコキシ、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、COOアルキル、CONH₂、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている]

40

のアミノインダゾール誘導体、その異性体、その混合物、そのラセミ混合物、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび互変異体、および、製薬上許容しうるその塩に関する。

【0007】

より詳しくは、本発明は医薬品製造のための、式（I）において、式中、

RはO、SまたはNHのいずれかであり、

50

R 3は(1-6C)アルキル、アリール、アリール(1-6C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1-6C)アルキル、シクロアルキル、アルケニルまたはアルキニル基であり；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR₈、COOH、C(O)OR₈、-O-C(O)R₈、NR₈R₉、NHC(O)R₈、C(O)NR₈R₉、SR₈、S(O)R₈、SO₂R₈、NH₂SO₂R₈、SO₂NR₈R₉、C(S)NR₈R₉、NHC(S)R₈、-O-SO₂R₈、-SO₂-O-R₈、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R 4およびR 7は水素であり；

R 5およびR 6は相互に独立して下記の基：水素、ハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、C(O)OR₈、-O-C(O)R₈、NR₈R₉、NHC(O)R₈、C(O)NR₈R₉、NHC(S)R₈、C(S)NR₈R₉、SR₈、S(O)R₈、SO₂R₈、NH₂SO₂R₈、SO₂NR₈R₉、-O-SO₂R₈、-SO₂-O-R₈、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、アリール、アリール(1-6C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1-6C)アルキル、シクロアルキル、複素環、アルケニル、アルキニル、アダマンチル、ポリシクロアルキルから選択され；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR₁₀、COOH、C(O)OR₁₀、-O-C(O)R₁₀、NR₁₀R₁₁、NHC(O)R₁₀、C(O)NR₁₀R₁₁、NHC(S)R₁₀、C(S)NR₁₀R₁₁、SR₁₀、S(O)R₁₀、SO₂R₁₀、NH₂SO₂R₁₀、SO₂NR₁₀R₁₁、-O-SO₂R₁₀、-SO₂-O-R₁₀、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており、

R 8、R 9、R 10、R 11は相互に独立して水素、(1-6C)アルキル、アリール、アルケニル、アルキニルまたはヘテロアリールであり、これら自体は場合により、ハロゲン、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、COOアルキル、CONH₂、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている、アミノイндаゾール誘導体、その異性体、その混合物、そのラセミ混合物、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび互変異体、および、製薬上許容しうるその塩の使用に関する。

【0008】

好ましくはまた、本発明は医薬品製造のための、式(I)において、式中、

RはOであり、

R 4およびR 7はHであり、

R 3は(1-6C)アルキル、アリール、アリール(1-6C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1-6C)アルキル、複素環、シクロアルキルまたはアルケニル基であり；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR₈、COOH、C(O)OR₈、-O-C(O)R₈、NR₈R₉、NHC(O)R₈、C(O)NR₈R₉、SR₈、S(O)R₈、SO₂R₈、NH₂SO₂R₈、SO₂NR₈R₉、C(S)NR₈R₉、NHC(S)R₈、-O-SO₂R₈、-SO₂-O-R₈、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R 5およびR 6は相互に独立して下記の基：水素、ハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、C(O)OR₈、-O-C(O)R₈、NR₈R₉、NHC(O)R₈、C(O)NR₈R₉、NHC(S)R₈、C(S)NR₈R₉、SR₈、S(O)R₈、SO₂R₈、NH₂SO₂R₈、SO₂NR₈R₉、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、アリール、アリール(1-6C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1-6C)アルキル、複素環、シクロアルキル、アルケニルから選択され；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR

10、COOH、C(O)OR10、-O-C(O)R10、NR10R11、NHC(O)R10、C(O)NR10R11、NHC(S)R10、C(S)NR10R11、SR10、S(O)R10、SO₂R10、NH₂SO₂R10、SO₂NR10R11、-O-SO₂R10、-SO₂-O-R10、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており、

R8、R9、R10、R11は相互に独立して水素、(1-6C)アルキル、アリール、アルケニル、アルキニルまたはヘテロアリールであり、これら自体は場合により、ハロゲン、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、COOアルキル、CONH₂、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている、アミノインダゾール誘導体、そのラセミ混合物、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよびその混合物、その互変異体および製薬上許容しうるその塩に関する。

【0009】

上記および後述する定義において、アルキル(1-6C)基は直鎖または分枝鎖内に炭素原子1~6個を含み；アルケニル基は直鎖または分枝鎖内に炭素原子2~6個および共役または非共役二重結合1~3個を含み；アルキニル基は直鎖または分枝鎖内に炭素原子2~6個および共役または非共役三重結合1~3個を含み；アリール基はフェニル、ナフチルおよびインデニル基から選択され、そして、1個またはそれ以上のハロゲンで置換されていてよく；ヘテロアリール基は場合により酸素、イオウおよび窒素から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含む3~10員のもの、特に、チアゾリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、フリル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、テトラゾリルであり；ハロゲン原子は塩素、ヨウ素、フッ素または臭素のいずれかであり；ポリシクロアルキル基はアダマンチル、キヌクリジニル、ボルナニル、ノルボルナニル、ボルネニルおよびノルボルネニルから選択され；シクロアルキル(1-10C)に縮合したヘテロアリール基はインダニル、イソクロマニル、クロマニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリルおよび1,2,3,4-テトラヒドロキノリルから選択され；複素環基は酸素、イオウおよび窒素から選択されるヘテロ原子1個または2個を含み、そして特に、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、イソチアゾリジニル、チアゾリジニル、イソキサゾリジニル、オキサゾリジニルおよびピペラジニルを表す。

【0010】

式(I)の化合物は1個またはそれ以上の不斉炭素を含み、従って、異性体、ラセミ混合物、エナンチオマーおよびジアステレオイソマーの形態であってよく；これらの形態もまた、それらの混合物と同様、本発明の部分を構成する。

【0011】

本発明において有用である式(I)の化合物のうち、特に下記化合物：

(2Z)-4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-4-オキソ-2-ブテン酸、

(2E)-4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-4-オキソ-2-ブテン酸、

エチル(2E)-4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-4-オキソ-2-ブテノエート、

エチル(2Z)-4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-4-オキソ-2-ブテノエート、

4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-4-オキソ-2-ブタン酸、

(2Z)-4-[(5-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-4-オキソ-2-ブテン酸、

(2E)-4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-4-オキソ

10

20

30

40

50

- 2-ブテン酸、
 (2E) 4-[(5-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ] - 4-オキソ
 - 2-ブテン酸、
 (2Z) 4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ] - 4-オキソ
 - 2-ブテン酸、
 4-[(5-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ] - 4-オキソ-2-ブ
 タン酸、
 (2E) N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) - 2-ブテンアミド、
 (2Z) N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) - 2-ブテンアミド、
 塩酸 N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) - 3-ブテンアミド、
 メチル 4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ] - 4-オキソ-
 2-ブタノエート、
 N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アセトアミド、
 N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、
 (2E) N-(6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル) - 2-ブテンアミド、
 (2E) N-(5-メチル-1H-インダゾール-3-イル) - 2-ブテンアミド、
 (2Z) N-(6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル) - 2-ブテンアミド、
 (2Z) N-(5-メチル-1H-インダゾール-3-イル) - 2-ブテンアミド、
 N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) - 2-プロパンアミド、
 (2E) N-[6-(トリフルオロメチル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 2-
 ブテンアミド、
 (2Z) N-[6-(トリフルオロメチル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 2-
 ブテンアミド、
 エチル 4-[[6-(トリフルオロメチル) - 1H-インダゾール-3-イル] アミノ
] - 4-オキソブタノエート、
 (2E) N-[5-(トリフルオロメチル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 2-
 ブテンアミド、
 (2Z) N-[5-(トリフルオロメチル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 2-
 ブテンアミド、
 N-[5-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] - 2-ブタンアミド、
 N-[4-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
【0012】
 N-[6-(トリフルオロメチル) - 1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N-[6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] プロパンアミド、
 N-[5-(トリフルオロメチル) - 1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N-[5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N-[6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N-[6-(3-ピリジル) - 1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N-[4-ヨード-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N-[6-フェニル-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N-[6-ブロモ-5,7-ジニトロ-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド
 、
 N-[6-ブロモ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N-[6-ブロモ-5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N-[6-(3-フリル) - 1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
 N-[6-[4-(フェニルメトキシ) フェニル] - 1H-インダゾール-3-イル]
 ブタンアミド、
 N-[6-(4-ヒドロキシフェニル) - 1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミ
 ド、
 N-[6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] ベンゼンアミド、

10

20

30

40

50

N- [6- (3, 5-ジフルオロフェニル) -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6- (3-チオフェニル) -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル] -2-チオフェンアセトアミド、

N- [5- [[3- (フルオロフェニル) スルホニル] アミノ] -1 H-インダゾール-3-イル] ベンズアミド、

N- [6- (2-クロロフェニル) -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6- (2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6- (4-エチルフェニル) -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、 10

N- [6- (4-エテニルフェニル) -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6- (4-ピリジル) -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6- (フェニルメチル) -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

【0013】

N- [6- (4-アミノフェニル) -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6- (1-モルホリノ) -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6- [(4-フェニルエチニル) フェニル] -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6- (2-プロペニル) -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、 20

N- [5-アミノ-1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6-ブromo-5-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6-クロロ-5-ブromo-1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6-クロロ-5-ニトロ-1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6- (4-ヒドロキシフェニル) -5-ブromo-1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6- (4-ヒドロキシフェニル) -5- (フェニルアミノ) -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6- (4-ヒドロキシフェニル) -5- (2-フェニルエテニル) -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、 30

N- [6- (4-ヒドロキシフェニル) -5-フェニルカルボニル-1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6- (4-ヒドロキシフェニル) -5- [3- (ジメチルアミノ) プロピニル] -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル] -3-チオフェンカルボキサミド、

N- [6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル] -2-ピリジンアセトアミド、

N- [6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル] -3-ピリジンカルボキサミド、

N- [6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル] ベンゼンアセトアミド、

N- [6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル] ベンゼンプロパンアミド、 40

N- [6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル] -3-ピリジンアセトアミド、

N- [6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル] -2-クロロアセトアミド、

N- [6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル] -4-モルホリンアセトアミド、

N- [6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル] -1-ピペラジンアセトアミド、

N- [6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル] -4- [(2-メトキシエチル) アミノ] シクロヘキサニルカルボキサミド、

4-アミノ-N- [6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル] -1-ピペリジンカルボキサミド、

N- [6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル] -4-モルホリニルカルボキサミド、 50

その異性体、その混合物、ラセミ混合物、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよびその互変異体および製薬上許容しうるその塩、

【0014】

ならびに、特に、下記化合物：

(2Z) 4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ] -4-オキソ-2-ブテン酸、

エチル (2E) 4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ] -4-オキソ-2-ブテノエート、

4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ] -4-オキソ-2-ブタン酸、

(2Z) 4-[(5-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ] -4-オキソ-2-ブテン酸、

(2E) 4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ] -4-オキソ-2-ブテン酸、

4-[(5-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ] -4-オキソ-2-ブタン酸、

(2E) N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) -2-ブテンアミド、
塩酸 N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) -3-ブテンアミド、
メチル 4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ] -4-オキソ-2-ブタノエート、

N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アセトアミド、

N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、

(2E) N-(6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル) -2-ブテンアミド、

(2E) N-(5-メチル-1H-インダゾール-3-イル) -2-ブテンアミド、

N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) -2-プロパンアミド、

(2E) N-[6-(トリフルオロメチル) -1H-インダゾール-3-イル] -2-ブテンアミド、

エチル 4-[[6-(トリフルオロメチル) -1H-インダゾール-3-イル] アミノ] -4-オキソブタノエート、

(2E) N-[5-(トリフルオロメチル) -1H-インダゾール-3-イル] -2-ブテンアミド、

N-[5-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] -2-ブタンアミド、

N-[4-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N-[6-(トリフルオロメチル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

【0015】

N-[6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] プロパンアミド、

N-[5-(トリフルオロメチル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N-[5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N-[6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N-[6-クロロ-1-[[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル] -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N-[6-(3-ピリジル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N-[4-ヨード-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N-[6-フェニル-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N-[6-ブロモ-5,7-ジニトロ-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N-[6-ブロモ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N-[6-ブロモ-5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N-[(6-フラン-3-イル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N-[6-[4-(フェニルメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-3-イル]

10

20

30

40

50

ブタンアミド、

N- [6- (4-ヒドロキシフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] ベンゼンアミド、

N- [[6- (3,5-ジフルオロフェニル) -1H-インダゾール-3-イル]] ブタンアミド、

N- [6- (3-チエニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] -2-チオフェンアセトアミド、

N- [5- [(3-フルオロフェニル) スルホニル] アミノ] -1H-インダゾール-3-イル] ベンズアミド、

N- [6- (2-フェニルエチル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- (6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、

N- [6- (4-メトキシフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6- (4-メチルチオフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6- (4-トリフルオロメトキシフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [(6- (1-プロペニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] -2-ピリジンカルボキサミド、

N- [6- (4-フルオロフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6- [4- (1,1-ジメチルエチル) フェニル] -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6-ブロモ-7-アミノ-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6- (4-メチルフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6- (3,5-ジクロロフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] -3,5-ジクロロベンズアミド、

N- [6- (4-クロロフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、
トリフルオロ酢酸N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] ベンゼンプロパンアミド、

N- [6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] ベンゼンプロパンアミド、

N- [[6- (4-エチルフェニル) -1H-インダゾール-3-イル]] ブタンアミド、

N- [6- (4-ピリジル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

【0016】

N- (5-アミノ-1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、

N- (5-ブロモ-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、

N- (6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) -2-チオフェンカルボキサミド、

N- (6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) -2-メチルプロピルアミド、
4-クロロ-N- (6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、

N- (5-フェニル-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、

N- [5-ブロモ-6- [4- (フェニルメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [5-ブロモ-6- (4-ヒドロキシフェニル) -1H-インダゾール-3-イル]

10

20

30

40

50

-] ブタンアミド、
 N- [[6- (4-ニトロフェニル) - 1 H-インダゾール- 3-イル]] ブタンアミド、
 N- [6- (2-クロロフェニル) - 1 H-インダゾール- 3-イル] ブタンアミド、
 N- [6- [3- (フェニルメトキシ) フェニル] - 1 H-インダゾール- 3-イル]
 ブタンアミド、
 N- [6- (3-ヒドロキシフェニル) - 1 H-インダゾール- 3-イル] ブタンアミド、
 N- [6-クロロ- 5- (4-ピリジル) - 1 H-インダゾール- 3-イル] ブタンアミド、
 N- [6-クロロ- 5- (3-フリル) - 1 H-インダゾール- 3-イル] ブタンアミド、
 N- [6- [2-クロロ- 4- (フェニルメトキシ) フェニル] - 1 H-インダゾール- 3-イル] ブタンアミド、
 N- [6- (2-クロロ- 4-ヒドロキシフェニル) - 1 H-インダゾール- 3-イル]
] ブタンアミド、
 N- [5, 6-ジブromo- 1 H-インダゾール- 3-イル] ブタンアミド、
 N- [6-クロロ- 1 H-インダゾール- 3-イル] - 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフルオロブタンアミド、
 N- [6-クロロ- 5- (4-フルオロフェニル) - 1 H-インダゾール- 3-イル]
 ブタンアミド、
 N- [[6- (4-アミノフェニル) - 1 H-インダゾール- 3-イル]] ブタンアミド、
 N- [6- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] - 1 H-インダゾール- 3-イル] ブタンアミド、
 N- (6-クロロ- 1 H-インダゾール- 3-イル) - 4-メチル- 1-ピペラジンアセトアミド、
 N- (6-クロロ- 1 H-インダゾール- 3-イル) - 1-ピペリジンアセトアミド、
 N- (6-クロロ- 1 H-インダゾール- 3-イル) - 4-モルホリンアセトアミド、
 N- (6-クロロ- 1 H-インダゾール- 3-イル) - 1 H- 1, 2, 4-トリアゾール- 1-アセトアミド、
 N- (6-クロロ- 1 H-インダゾール- 3-イル) - 2- (シクロヘキシルアミノ) アセトアミド、
 2- [(フェニルメチル) アミノ] - N- (6-クロロ- 1 H-インダゾール- 3-イル) アセトアミド、
 N- (6-クロロ- 1 H-インダゾール- 3-イル) - 1 H-アゼピン- 1-アセトアミド、
 N- (6-クロロ- 1 H-インダゾール- 3-イル) - 1-ピペラジンアセトアミド、
 N- (6-クロロ- 1 H-インダゾール- 3-イル) - 2- [[3- (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ] アセトアミド、
 N- (6-クロロ- 1 H-インダゾール- 3-イル) - チオモルホリン- 4-アセトアミド、
 【 0 0 1 7 】
 N- (6-クロロ- 1 H-インダゾール- 3-イル) - 1-ピロリジンアセトアミド、
 N- (6-クロロ- 1 H-インダゾール- 3-イル) - 2- [[2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] アセトアミド、
 トリフルオロ酢酸 N- (6-クロロ- 1 H-インダゾール- 3-イル) - 1-シクロプロピルアミノアセトアミド、
 N- (6-クロロ- 1 H-インダゾール- 3-イル) - 1-シクロプロピルアミノアセトアミド、

10

20

30

40

50

トリス（トリフルオロ酢酸）N－（6－クロロ－1H－インダゾール－3－イル）－2－（2－ジエチルアミノエチルアミノ）アセトアミド、

N－（6－クロロ－1H－インダゾール－3－イル）－2－（2－ジエチルアミノエチルアミノ）アセトアミド、

N－〔5,6－ジフェニル－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔6－クロロ－5－（4－メチルフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5－フェニル－6－〔4－（フェニルメトキシ）フェニル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5－フェニル－6－（4－ヒドロキシフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、 10

N－〔6－クロロ－5－（4－ピリジル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5－（4－アミノフェニル）－6－クロロ－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔6－クロロ－5－（4－エチルフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔6－クロロ－5－〔4－（フェニルメトキシ）フェニル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔6－クロロ－5－（4－ヒドロキシフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、 20

N－〔5,6－ビス〔4－（フェニルメトキシ）フェニル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5,6－ビス（4－ヒドロキシフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5－（3－フリル）－6－〔4－（フェニルメトキシ）フェニル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5－（3－フリル）－6－（4－ヒドロキシフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5－（4－エチルフェニル）－6－〔4－（フェニルメトキシ）フェニル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、 30

N－〔5－（4－エチルフェニル）－6－（4－ヒドロキシフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5－（3－ピリジル）－6－〔4－（フェニルメトキシ）フェニル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5－（3－ピリジル）－6－（4－ヒドロキシフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5－（2－フリル）－6－〔4－（フェニルメトキシ）フェニル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－〔5－（2－フリル）－6－（4－ヒドロキシフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、 40

【0018】

N－（5－ブロモ－6－クロロ－7－ニトロ－1H－インダゾール－3－イル）ブタンアミド、

N－（5－ブロモ－6,7－ジフルオロ－1H－インダゾール－3－イル）ブタンアミド、

N－〔6－（4－シアノフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド、

N－（6,7－ジフルオロ－5－ニトロ－1H－インダゾール－3－イル）ブタンアミド、

N－（6,7－ジフルオロ－5－フェニル－1H－インダゾール－3－イル）ブタンア 50

ミド、

N- [6- (6-ヒドロキシピリド-3-イル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

トリフルオロ酢酸N- [6- (3,4-ジヒドロキシフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [6- (3,4-ジヒドロキシフェニル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- [7-フルオロ-5-ニトロ-6- [2- (フェニルエチル) アミノ] -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- (7-フルオロ-5-ニトロ-6-モルホリノ-1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、 10

N- (7-フルオロ-5-アミノ-6-モルホリノ-1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、

N- (5-ブロモ-7-フルオロ-6-モルホリノ-1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、

N- [7-フルオロ-6- (トリフルオロメチル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

N- (6-ブロモ-4,5,7-トリフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) ブタンアミド、

ジフルオロ酢酸N- [6- (6-アミノピリド-3-イル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、 20

N- [6- (6-アミノピリド-3-イル) -1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド、

2-クロロ-N- (6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) アセトアミド、

N- (6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) -1-ピペリジンアセトアミド、

その異性体、その混合物、ラセミ混合物、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよびその互変異体および製薬上許容しうるその塩、
を挙げることができる。 30

【0019】

本発明はまた、活性成分として、式 (I) において

RはO、SまたはNHのいずれかであり、

R3は(1-6C)アルキル、アリール、アリール(1-6C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1-6C)アルキル、シクロアルキル(1-10C)に縮合したアリールまたはヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、アダマンチル、ポリシクロアルキル、アルケニル、アルキニル基であり；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR₈、COOH、C(O)OR₈、-O-C(O)R₈、NR₈R₉、NHC(O)R₈、C(O)NR₈R₉、SR₈、S(O)R₈、SO₂R₈、NH₂SO₂R₈、SO₂NR₈R₉、C(S)NR₈R₉、NHC(S)R₈、-O-SO₂R₈、-SO₂-O- 40
-R₈、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R4、R5、R6およびR7は相互に独立して下記の基：水素、ハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、C(O)OR₈、-O-C(O)R₈、NR₈R₉、NHC(O)R₈、C(O)NR₈R₉、NHC(S)R₈、C(S)NR₈R₉、SR₈、S(O)R₈、SO₂R₈、NH₂SO₂R₈、SO₂NR₈R₉、-O-SO₂R₈、-SO₂-O-R₈、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、アリール、アリール(1-6C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1-6C)アルキル、複素環、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アダマンチル、 50

ポリシクロアルキルから選択され；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR₁₀、COOH、C(O)OR₁₀、-O-C(O)R₁₀、NR₁₀R₁₁、NHC(O)R₁₀、C(O)NR₁₀R₁₁、NHC(S)R₁₀、C(S)NR₁₀R₁₁、SR₁₀、S(O)R₁₀、SO₂R₁₀、NH₂SO₂R₁₀、SO₂NR₁₀R₁₁、-O-SO₂R₁₀、-SO₂-O-R₁₀、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており、

R₈、R₉、R₁₀、R₁₁は相互に独立して水素、(1-6C)アルキル、アリール、アルケニル、アルキニルまたはヘテロアリールであり、これら自体は場合により、ハロゲン、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、COOアルキル、CONH₂、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている、誘導体、その異性体、その混合物、そのラセミ混合物、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび互変異体、および、製薬上許容しうるその塩、を含有する医薬組成物に関する。

【0020】

より詳細には、本発明は式(I)において、式中、

RはO、SまたはNHのいずれかであり、

R₃は(1-6C)アルキル、アリール、アリール(1-6C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1-6C)アルキル、シクロアルキル、アルケニルまたはアルキニル基であり；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR₈、COOH、C(O)OR₈、-O-C(O)R₈、NR₈R₉、NHC(O)R₈、C(O)NR₈R₉、SR₈、S(O)R₈、SO₂R₈、NH₂SO₂R₈、SO₂NR₈R₉、C(S)NR₈R₉、NHC(S)R₈、-O-SO₂R₈、-SO₂-O-R₈、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R₄およびR₇は水素であり；

R₅およびR₆は相互に独立して下記の基：水素、ハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、C(O)OR₈、-O-C(O)R₈、NR₈R₉、NHC(O)R₈、C(O)NR₈R₉、NHC(S)R₈、C(S)NR₈R₉、SR₈、S(O)R₈、SO₂R₈、NH₂SO₂R₈、SO₂NR₈R₉、-O-SO₂R₈、-SO₂-O-R₈、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、アリール、アリール(1-6C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1-6C)アルキル、シクロアルキル、複素環、アルケニル、アルキニル、アダマンチル、ポリシクロアルキルから選択され；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR₁₀、COOH、C(O)OR₁₀、-O-C(O)R₁₀、NR₁₀R₁₁、NHC(O)R₁₀、C(O)NR₁₀R₁₁、NHC(S)R₁₀、C(S)NR₁₀R₁₁、SR₁₀、S(O)R₁₀、SO₂R₁₀、NH₂SO₂R₁₀、SO₂NR₁₀R₁₁、-O-SO₂R₁₀、-SO₂-O-R₁₀、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており、

R₈、R₉、R₁₀、R₁₁は相互に独立して水素、(1-6C)アルキル、アリール、アルケニル、アルキニルまたはヘテロアリールであり、これら自体は場合により、ハロゲン、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、COOアルキル、CONH₂、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている、アミノイндаゾール誘導体、その異性体、その混合物、そのラセミ混合物、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび互変異体、および、製薬上許容しうるその塩の使用に関する。

【0021】

好ましくは、本発明は式 (I) において、式中、

R は O であり、

R₄ および R₇ は H であり、

R₃ は (1-6 C) アルキル、アリール、アリール (1-6 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (1-6 C) アルキル、複素環、シクロアルキルまたはアルケニル基であり；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR₈、COOH、C(O)OR₈、-O-C(O)R₈、NR₈R₉、NHC(O)R₈、C(O)NR₈R₉、SR₈、S(O)R₈、SO₂R₈、NHSO₂R₈、SO₂NR₈R₉、C(S)NR₈R₉、NHC(S)R₈、-O-SO₂R₈、-SO₂-O-R₈、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニルおよびトリフルオロメトキシから選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R₅ および R₆ は相互に独立して下記の基：水素、ハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、C(O)OR₈、-O-C(O)R₈、NR₈R₉、NHC(O)R₈、C(O)NR₈R₉、NHC(S)R₈、C(S)NR₈R₉、SR₈、S(O)R₈、SO₂R₈、NHSO₂R₈、SO₂NR₈R₉、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アリール、アリール (1-6 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (1-6 C) アルキル、複素環、シクロアルキル、アルケニルから選択され；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR₁₀、COOH、C(O)OR₁₀、-O-C(O)R₁₀、NR₁₀R₁₁、NHC(O)R₁₀、C(O)NR₁₀R₁₁、NHC(S)R₁₀、C(S)NR₁₀R₁₁、SR₁₀、S(O)R₁₀、SO₂R₁₀、NHSO₂R₁₀、SO₂NR₁₀R₁₁、-O-SO₂R₁₀、-SO₂-O-R₁₀、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており、

R₈、R₉、R₁₀、R₁₁ は相互に独立して水素、(1-6 C) アルキル、アリール、アルケニル、アルキニルまたはヘテロアリールであり、これら自体は場合により、ハロゲン、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、COO アルキル、CONH₂、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている、アミノイндаゾール誘導体、そのラセミ混合物、混合物、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよびその混合物、その互変異体および製薬上許容しうるその塩の使用に関する。

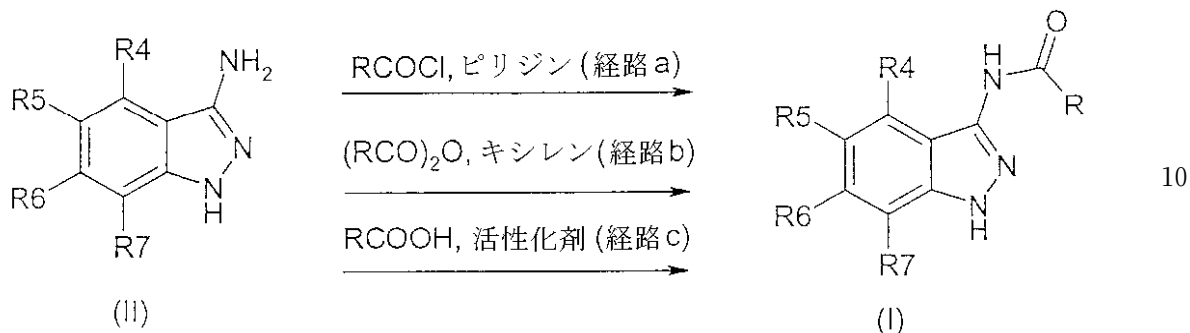
【0022】

上記および後述する定義において、アルキルおよびアルキル (1-6 C) 基は直鎖または分枝鎖内に炭素原子 1-6 個を含み；アルケニル基は直鎖または分枝鎖内に炭素原子 1-6 個および共役または非共役二重結合 1-3 個を含み；アルキニル基は直鎖または分枝鎖内に炭素原子 1-6 個および共役または非共役三重結合 1-3 個を含み；アリール基はフェニル、ナフチルおよびインデニル基から選択され、そして、1 個またはそれ以上のハロゲンで置換されていてよく；ヘテロアリール基は場合により酸素、イオウおよび窒素から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む 3-10 員のもの、特に、チアゾリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、フリル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、テトラゾリルであり；ハロゲン基は塩素、ヨウ素、フッ素または臭素のいずれかであり；ポリシクロアルキル基はアダマンチル、キヌクリジニル、ボルナニル、ノルボルナニル、ボルネニルおよびノルボルネニルから選択され；シクロアルキル (1-10 C) に縮合したヘテロアリール基はインダニル、イソクロマニル、クロマニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリルおよび 1,2,3,4-テトラヒドロキノリルから選択され；複素環基は酸素、イオウおよび窒素から選択されるヘテロ原子 1 個または 2 個を含み、そして特に、ピペリジル、モルホリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、イソチアゾリジニル、チアゾリジニル、イソキサゾリジニル、オキサゾリジニルおよびピペラジニルを表す。

【0023】

R = Oである式 (I) の誘導体は、酸クロリドまたは無水物のいずれかを用いた相当する 3-アミノ誘導体のアシル化により、または、活性化剤の存在下の酸の反応により得てよい。

【化3】



【0024】

経路 (a) を経る場合、反応は塩基、例えばピリジン、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンの存在下に行い；反応は 0 °C で開始することができ、そして、酸クロリドの添加が終了した時点で、混合物を室温で攪拌放置する (G. Daidone, *Heterocycles*, 43, (11), 2385-96, (1996)) か、または、必要に応じて加熱する。

【0025】

経路 (b) を経る場合、反応はキシレンまたはテトラヒドロフラン (F. Albericio, *Synth. Commun.*, 31, (2), 225-32, (2001)) またはジクロロメタン (G. Procter, *Tetrahedron*, 51, (47), 12837-842 (1995)) のような不活性溶媒の還流温度において、またはその無水物において、行ってよい。

【0026】

経路 (c) を経る場合、反応はカルボジイミドのような活性化剤単独 (DCC、EDAC) の存在下において (M.C. Desai, *Tetrahedron Lett.*, 34, 7685, (1993)) またはヒドロキシベンゾトリアゾールまたはジメチルアミノピリジンの存在下において (J.P. Gamet, *Tetrahedron*, 40, 1995, (1984), K. Barlos, *J. Org. Chem.*, 50, 696, (1985))、または、ペプチド化学のよく知られたカップリング法 (M. Bodanszky, *Principles of Peptide Synthesis*; Springer-Verlag, New York, NY, p. 9-58, (1984)) またはアミノ結合を形成する方法に従って行う。

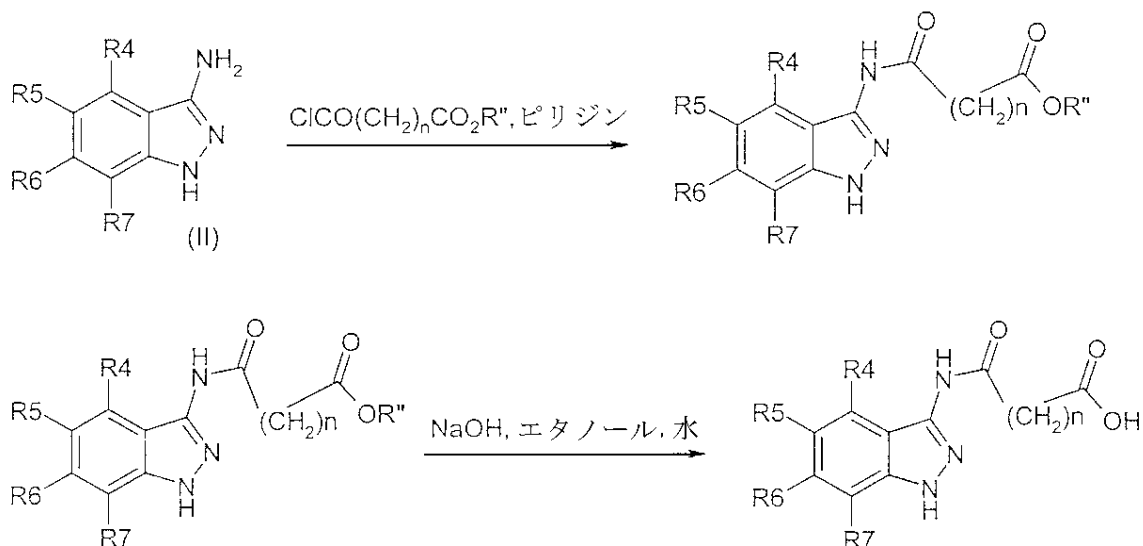
【0027】

(I) において R 3 が末端炭素上に酸を含む場合、この酸はマレイン酸、コハク酸またはフタル酸の無水物のような環状無水物の縮合、または、エステル酸クロリドの縮合とその後のエステルのケン化を以下のスキームに従って行うことにより得てよい。

20

30

【化 4】



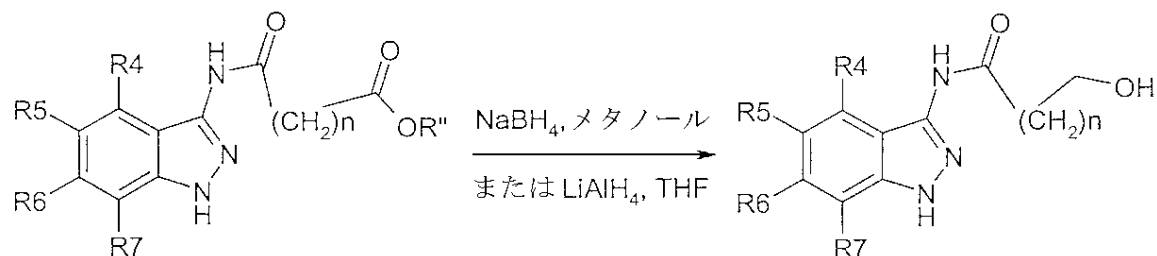
10

【0028】

エステル官能基は、当業者の知る方法、例えばメタノール中のナトリウムテトラヒドライドボレートまたはジオキサンまたはTHF中のリチウムアルミニウムヒドライドを用いて還元することにより、以下のスキームに従って相当するアルコールを得ることができ

20

【化 5】



30

【0029】

$\text{R} = \text{S}$ である式 (I) の誘導体については、これらはLawesson試薬を用いた相当するオキソ誘導体のチオ化 (R. Olsson, Tetrahedron Lett. 41, (41), 7947-50, (2000)) によるか、または、ピリジンまたはトルエン中の5硫化リンによる処理 (J. Voss, Justus Liebig Ann. Chem., 716, 209, (1968); O. Tsuge, Chem. Lett., 1369, (1980)) により得られる。

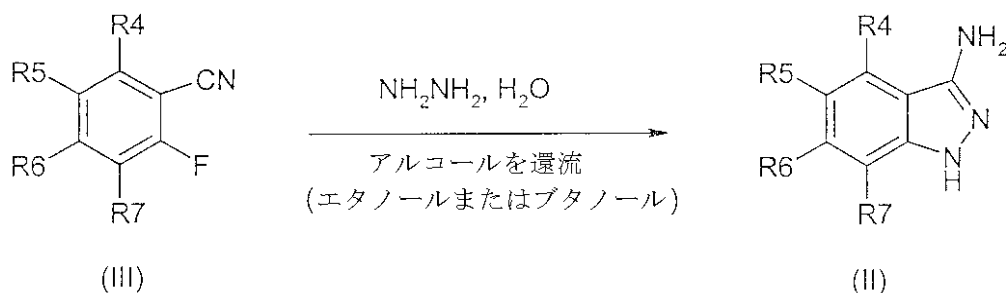
$\text{R} = \text{NH}$ である式 (I) の誘導体はニトリルまたはメルワイン塩との3-アミノ1H-インダゾールの反応により得てよい (S. Patai, The Chemistry of amidines and imidates, J. Wiley and Sons, (1975), p. 283)。

【0030】

式 (II) の3-アミノ1H-インダゾールは、R.F. Kaltenbach, Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, (15), 2259-62, (1999)) に従ってエタノールまたはn-ブタノールのようなアルコール中、2~18時間還流下に、水和物または塩酸塩としてのヒドラジンとの2-フルオロベンズニトリルの反応により得てよい。

40

【化 6】



【0031】

R 4、R 5、R 6 および R 7 が相互に独立して下記の基：水素、ハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、C(O)OR 8、-O-C(O)R 8、NR 8 R 9、NHC(O)R 8、C(O)NR 8 R 9、NHC(S)R 8、C(S)NR 8 R 9、SR 8、S(O)R 8、SO₂R 8、NH SO₂R 8、SO₂NR 8 R 9、-O-SO₂R 8、-SO₂-O-R 8、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(1-6C) アルキル、(1-6C) アルコキシ、アリール、アリール(1-6C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1-6C) アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アダマンチルから選択され；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR 10、COOH、C(O)OR 10、-O-C(O)R 10、NR 10 R 11、NHC(O)R 10、C(O)NR 10 R 11、NHC(S)R 10、C(S)NR 10 R 11、SR 10、S(O)R 10、SO₂R 10、NH SO₂R 10、SO₂NR 10 R 11、-O-SO₂R 10、-SO₂-O-R 10、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている化合物について；これらは、パラジウム化学に関する反応により、相当するハロ誘導体から得てよい：Suzuki, (A. Suzuki, Pure Appl. Chem. 63, 419-22, (1991), Stille (J.C. Stille, Angew. Chem. Int. Ed. 25, 508-24, (1986), Heck, (R.F. Heck, Org. React., 27, 345-90, (1982), Sonogashira, (K. Sonogashira, Synthesis 777, (1977), Buckwald (S.L. Buckwald, Acc. Chem. Res., 31, 805, (1998)。

【0032】

このためには、反応性の官能基を保護することが必要である。即ち、OH、SH、COOH および NH₂ の官能基を保護した後にカップリングを行わなければならない。保護基を当業者の知る方法、そして特に、T.W. Greene, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991) に記載のものに従って導入する。t-ブトキシカルボニルまたは珪素の誘導体のような基で 1 位の窒素を保護するのが好ましい。t-ブチルジメチルシリルまたはトリイソプロピルシリル基は好ましく選択され、そして、フッ素の陰イオンまたは酢酸を用いて除去してよく、そして、特にトリメチルシリルエトキシメチル基を挙げることができ、これは、テトラヒドロフランまたはジオキサンのような還流溶媒中、フッ化テトラブチルアンモニウムを用いて脱離させてよい (J.P. Whitten, J. Org. Chem., 51, 1891, (1986) ; B.H. Lipshutz. Tetrahedron Lett., 4095, (1986))。

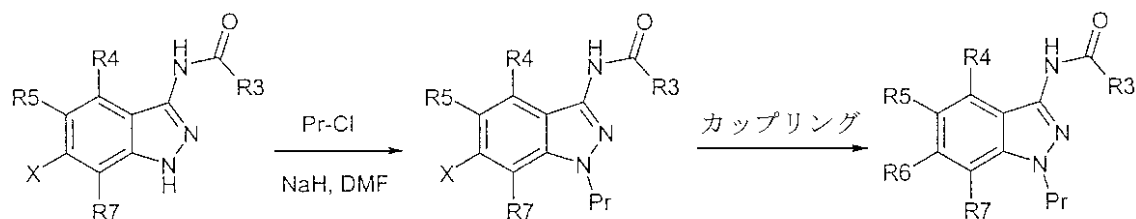
【0033】

トリメチルシリルエトキシメチルで 1 位が保護された誘導体は、室温でジメチルホルムアミドのような溶媒中、水素化ナトリウムの存在下、トリメチルシリルエトキシメチルクロリドと出発化合物を反応させることにより得られる (J.P. Whitten, J. Org. Chem., 51, 1891, (1986) ; M.P. Edwards, Tetrahedron, 42, 3723, (1986))。

【0034】

同様に、インダゾールの 1-NH 窒素官能基は、トシル、カーバメート、ベンジルまたはシリル誘導体のような基で保護される。例えば、6 位でハロゲン化された誘導体に対してパラジウムカップリングを行いたい場合、1 位の窒素は以下に示すように保護しなければならない (X = Cl, Br, I)。

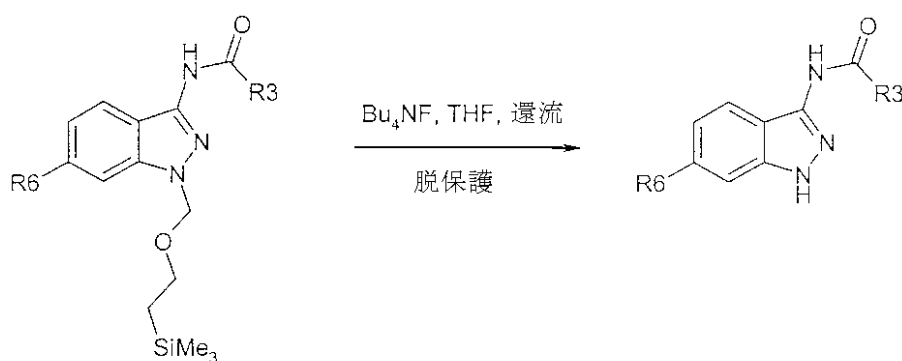
【化 7】



【0035】

脱保護は当業者の知る方法により、そして、T.W. Greene, *Protective groups in Organic Synthesis*, J. Wiley-Interscience Publication (1991) に記載のとおり行う。例えば1位における保護基がトリメチルシリルエトキシメチルである場合は、これは以下に示すようにフッ化テトラブチルアンモニウムとの反応により脱保護してよい。

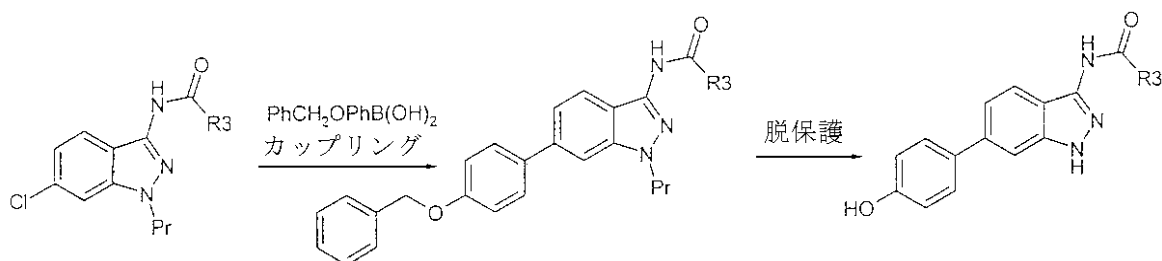
【化 8】



【0036】

パラジウム化学を用いたカップリングに使用される基 R 4、R 5、R 6 または R 7 の1つがそれ自体ヒドロキシル、アミン、チオール、酸のような反応性官能基を含む場合、または一般的にヘテロ原子を含む場合、これらの官能基もまた、パラジウムカップリングを行う前に保護することが必要である。即ち、例えばフェノール官能基はクロロ誘導体から出発して保護された形態（例えばO-ベンジル）で導入し、そして、1位の窒素は前に記載したとおり保護する。

【化 9】



【0037】

次にベンジル基を例えば還流アセトニトリル中ヨウ化トリメチルシリルで処理することにより除去する。保護はまたトリメチルシリルエトキシメチル基を用いて行ってもよく、これは、テトラヒドロフランまたはジオキサンのような還流溶媒中フッ化テトラブチルアンモニウムを用いて脱離してよい (J.P. Whitten, *J. Org. Chem.*, 51, 1891, (1986) ; B.H. Lipshutz, *Tetrahedron Lett.*, 4095, (1986))。

【0038】

特定の誘導体は親電子置換、窒素、ハロゲン化またはFriedel-Craftsのアシル化反応を起こす場合がある。

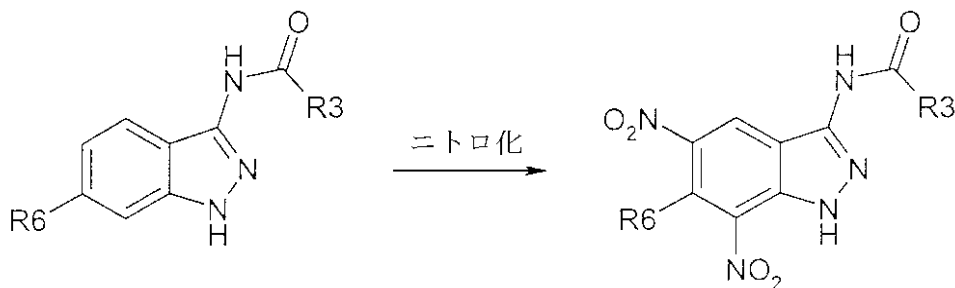
10

20

30

40

【化 10】



【0039】

10

例えば6位で置換された誘導体(上記)のニトロ化は、酢酸中の硝酸またはテトラフルオロホウ酸ニトロニウムを用いてアセトニトリルのような溶媒中で、知られた方法により行ってよい(J.L. Duffy, J. Org. Chem., 56, 3006-09, (1991))。当然ながら、ニトロ官能基はパラジウムの存在下の水素化により(B. Baragatti, Eur. J. Med., 35, (10), 949-55, (2000))、または、塩酸の存在下の塩化スズを用いて(R.P. Dixon, Org. Prep. Proced. Int., 32, (6), 573-77, (2000))、またはアンモニア水の存在下硫酸第1鉄を用いて(S. Castellano, J. Heterocycl. Chem., 37, (6), 1539-42, (2000))還元してよい。このようにして遊離されたアミン官能基はアシル化するか、または、ジアゾ化してSandmeyer-Gatterman反応に至り(Cl、Br、I、CN、RSまたはOHによる置換)

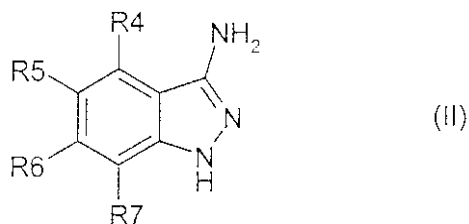
(H.H. Hodgson, Chem. Rev., 40, 251-77, (1947); T. Sugaya, Synthesis, 73-76, (1994); 得られたジアゾニウム誘導体(N. Suzuki, J. Chem. Soc. Perkin Tr., 645, (1987))またはハロ誘導体は、前述の通り、再度、パラジウム化学に関わる反応を起こすことができる。

20

【0040】

3-アミノインダゾールの下記式(II)：

【化 11】



(II)

30

[式中、R4、R5、R6およびR7は相互に独立して下記の基：水素、ハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、COOH、C(O)OR8、-O-C(O)R8、NR8R9、NHC(O)R8、C(O)NR8R9、NHC(S)R8、C(S)NR8R9、SR8、S(O)R8、SO₂R8、NH SO₂R8、SO₂NR8R9、-O-SO₂R8、-SO₂-O-R8、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、アリール、アリール(1-6C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1-6C)アルキル、複素環、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アダマンチル、ポリシクロアルキルから選択され；これらの基は場合によりハロゲン、CN、NO₂、NH₂、OH、OR10、COOH、C(O)OR10、-O-C(O)R10、NR10R11、NHC(O)R10、C(O)NR10R11、NHC(S)R10、C(S)NR10R11、SR10、S(O)R10、SO₂R10、NH SO₂R10、SO₂NR10R11、-O-SO₂R10、-SO₂-O-R10、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており、

40

R8、R9、R10、R11は相互に独立して水素、(1-6C)アルキル、アリール、アルケニル、アルキニルまたはヘテロアリールであり、これら自体は場合により、ハロゲン、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、CN、NO₂、NH₂、OH、C

50

OOH、COOアルキル、CONH₂、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている]の化合物、その異性体、その混合物、および、そのラセミ混合物、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび互変異体は、式(I)の誘導体の製造のための中間体として有用である。

【0041】

式(II)の化合物または製薬上許容しうるその塩はまた式(I)の化合物と同様の適応症のための医薬品および医薬組成物の製造のために使用してよい。

例示される式(II)の化合物には以下の生成物が包含される。

- 3-アミノ-5-ブロモ-1H-インダゾール、10
- 3-アミノ-6-ブロモ-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-5-メチル-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-4-クロロ-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-5-ニトロ-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6-(3-ピリジル)-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-4-ヨード-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6-フェニル-1H-インダゾール、20
- 3-アミノ-6-ブロモ-5,7-ジニトロ-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6-ブロモ-7-ニトロ-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6-ブロモ-5-ニトロ-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6-(フラン-3-イル)-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6-(3,5-ジフルオロフェニル)-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6-(3-チエニル)-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-5-[[(3-フルオロフェニル) スルホニル] アミノ]-1H-インダゾール、30
- 3-アミノ-6-(2-フェニルエチル)-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6-(4-メチルチオフェニル)-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6-(1-プロペニル)-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール、40
- 3-アミノ-6-ブロモ-7-アミノ-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6-(4-メチルフェニル)-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6-(3,5-ジクロロフェニル)-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6-(4-クロロフェニル)-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6-(4-エチルフェニル)-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-6-(4-ピリジル)-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-5-アミノ-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-5-ブロモ-6-クロロ-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-5-フェニル-6-クロロ-1H-インダゾール、
- 3-アミノ-5-ブロモ-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール、50
- 3-アミノ-5-ブロモ-6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール、

- 3-アミノ-6-(4-ニトロフェニル)-1H-インダゾール、
 3-アミノ-6-(2-クロロフェニル)-1H-インダゾール、
 【0042】
 3-アミノ-6-[3-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール、
 3-アミノ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール、
 3-アミノ-6-クロロ-5-(4-ピリジル)-1H-インダゾール、
 3-アミノ-6-クロロ-5-(3-フリル)-1H-インダゾール、
 3-アミノ-6-[2-クロロ-4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H-インダ
 ザゾール、
 3-アミノ-6-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール、 10
 3-アミノ-5,6-ジブromo-1H-インダゾール、
 3-アミノ-6-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール、
 3-アミノ-6-(4-アミノフェニル)-1H-インダゾール、
 3-アミノ-6-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1H-インダゾール、
 3-アミノ-6-クロロ-1H-インダゾール、
 3-アミノ-5,6-ジフェニル-1H-インダゾール、
 3-アミノ-6-クロロ-5-(4-メチルフェニル)-1H-インダゾール、
 3-アミノ-5-フェニル-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H-イン
 ダゾール、
 3-アミノ-5-フェニル-6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール、 20
 3-アミノ-5-(4-アミノフェニル)-6-クロロ-1H-インダゾール、
 3-アミノ-6-クロロ-5-(4-エチルフェニル)-1H-インダゾール、
 3-アミノ-6-クロロ-5-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H-インダ
 ザゾール、
 3-アミノ-6-クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール、
 3-アミノ-5,6-ビス[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H-インダゾー
 ル、
 3-アミノ-5,6-ビス(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール、
 3-アミノ-5-(3-フリル)-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H
 -インダゾール、 30
 3-アミノ-5-(3-フリル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾ
 ール、
 3-アミノ-5-(4-エチルフェニル)-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル
]-1H-インダゾール、
 3-アミノ-5-(4-エチルフェニル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-
 インダゾール、
 3-アミノ-5-(3-ピリジル)-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1
 H-インダゾール、
 3-アミノ-5-(3-ピリジル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダ
 ザゾール、 40
 3-アミノ-5-(2-フリル)-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H
 -インダゾール、
 3-アミノ-5-(2-フリル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾ
 ール、
 3-アミノ-5-bromo-6-クロロ-7-ニトロ-1H-インダゾール、
 3-アミノ-5-bromo-6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール、
 3-アミノ-6-(4-シアノフェニル)-1H-インダゾール、
 3-アミノ-6,7-ジフルオロ-5-ニトロ-1H-インダゾール、
 3-アミノ-6,7-ジフルオロ-5-フェニル-1H-インダゾール、
 3-アミノ-6-(6-ヒドロキシピリド-3-イル)-1H-インダゾール、 50

3-アミノ-6-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール、
 3-アミノ-7-フルオロ-5-ニトロ-6-[2-(フェニルエチル)アミノ]-1
 H-インダゾール、
 3-アミノ-7-フルオロ-5-ニトロ-6-モルホリノ-1H-インダゾール、
 3-アミノ-7-フルオロ-5-アミノ-6-モルホリノ-1H-インダゾール、
 3-アミノ-5-ブromo-7-フルオロ-6-モルホリノ-1H-インダゾール、
 3-アミノ-7-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール、
 3-アミノ-6-bromo-4,5,7-トリフルオロ-1H-インダゾール、
 3-アミノ-6-(6-アミノピリド-3-イル)-1H-インダゾール。

【0043】

10

式(I)の化合物を単離し、通常の知られた方法、例えば結晶化、クロマトグラフィーまたは抽出により精製してよい。

式(I)の化合物は場合により、アルコール、ケトンまたはエーテルまたは塩素化溶媒のような有機溶媒中、無機または有機の酸の作用によりこれらの酸との付加塩に変換してよい。これらの塩もまた本発明の部分を構成する。

【0044】

例示できる製薬上許容しうる塩の例は、以下の塩：ベンゼンスルホン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヨウ素酸塩、マレイン酸塩、イセチオン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチレンビスβオキシナフトエ酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、テオフィリン酢酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩を包含する。

20

【0045】

式(I)の化合物はキナーゼ阻害剤であり、従って、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭頭頂性痴呆、皮質基底変性、ピック病、卒中、頭部および脊髄の外傷および末梢神経症、肥満、本態性高血圧、アテローム性動脈硬化性心臓血管疾患、多嚢胞性卵巣症候群、X症候群、免疫不全症および癌の予防および治療に有用である。

それらの活性は成熟ラット皮質の切片中のtau蛋白のホスホリル化の抑制を測定することにより調べた。

【0046】

皮質の切片は300μmの厚みとし、断首により屠殺した8~10週齢の雄性OFAラット(Iffa-Credo)を用いて調製する。これらを40分間37℃でピルベートおよびグルコースを含有するDMEM 5ml中でインキュベートする。次に切片を培地で2回洗浄し、マイクロ試験管中に分散(500μl培地中50μl、試験化合物の存在下または非存在下)し、攪拌しながら37℃でインキュベートする。2時間後、遠心分離により実験を停止する。切片を溶解し、超音波処理し、4℃で15分間18300xgで遠心分離する。上澄みの蛋白濃度を市販の試験法(BCA Protein Assay, Pierce)を用いてLowry法に基づいて測定する。

30

【0047】

試料は70℃で10分間予め変性しておき、MOP-S-D-S緩衝液の存在下に4~12%ビス-トリス垂直ゲル上で分離し、ニトロセルロース膜にエレクトロトランスファーさせる。免疫標識はtau蛋白のSer396/404ホスホリル化エピトープを特異的に認識するAD2モノクローナル抗体を用いて行う。免疫反応性の蛋白はマウスIgGに対して指向されパーオキシダーゼおよび化学ルミネセンス物質とカップリングされた二次抗体を添加することにより可視化する。得られたオートラジオグラムは最終的にSyngene(GeneGnome, Ozyme)の「GeneTools」ソフトウェアを用いて定量し、IC₅₀を求める。

40

式(I)の化合物は極めて好都合な活性を有し、そして特に特定の化合物は100μM未満のIC₅₀値を有する。

以下に記載する実施例は非限定的に本発明を説明するものである。

【0048】

[実施例1]

50

(2Z)-4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-4-オキソ-2-ブテン酸

予備粉碎した無水マレイン酸 585 mg をオルトキシレン 30 cm³ 中の 6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン 1 g に添加した。反応媒体を 10 分間 145℃ で還流し、次にウォーターバス中で冷却した。不溶性物質を濾去し、酢酸エチル 2×25 cm³、次いでジイソプロピルエーテル 2×25 cm³ で順次洗浄した。次に固体を減圧下 (90 Pa; 50℃) に乾燥して融点 230℃ の黄色結晶の形態で 4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-4-オキソ-2-ブテン酸 (Z 体) を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 6.38 (d, J=12 Hz: 1H); 6.60 (d, J=12 Hz: 1H); 7.13 (dd, J=9 および 1.5 Hz: 1H); 7.55 (d, J=1.5 Hz: 1H); 7.94 (d, J=9 Hz: 1H); 10.99 (幅広い s: 1H); 12.60~13.40 (幅広い分解不能なピーク: 1H);, 12.92 (分解不能なピーク: 1H)

【0049】

[実施例 2]

エチル (2E)-4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-4-オキソ-2-ブテノエート

フマル酸モノエチル 865 mg をジクロロメタン 50 cm³ 中の 6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン 1 g に添加した。次に塩酸 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 1.4 g を導入し、混合物を約 20℃ で 30 分間攪拌した。得られた混合物を蒸留水 50 cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液 50 cm³ で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、次に減圧下 (2 kPa; 40℃) に蒸発させた。得られたレンガ色のガム状の塊 2 g をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm; 直径 4.5 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物 (90/10 体積) で溶離して精製し、40 cm³ の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、次に 40℃ 程度の温度で減圧下 (2 kPa) に蒸発させた。乾燥 (90 Pa; 45℃) 後、融点 220℃ のエチル 4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-4-オキソ-2-ブテノエート (E 体) 900 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 2.50~2.75 (mt: 4H); 7.07 (dd, J=8.5 および 1.5 Hz: 1H); 7.52 (d, J=1.5 Hz: 1H); 7.83 (d, J=8.5 Hz: 1H); 11.50 (幅広い s: 1H); 12.19 (幅広い分解不能なピーク: 1H); 12.75 (分解不能なピーク: 1H)

【0050】

[実施例 3]

4-[(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-4-オキソ-2-ブタン酸

無水コハク酸 300 mg をオルトキシレン 30 cm³ 中の 6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン 500 mg に添加した。反応媒体を 16 時間約 145℃ で還流し、次に加熱を停止し、混合物を約 20℃ の室温に戻した。次に反応媒体を焼結漏斗を通して濾過し; 固体を酢酸エチル 20 cm³ および 10% 炭酸水素ナトリウム溶液 30 cm³ 中に取り上げた。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、次に既に記載した条件下に蒸発させた。このようにして得られた白色結晶を 20 分間 10% 炭酸水素ナトリウム溶液 30 cm³ とともに攪拌した。軽量の不溶性物質を濾去し、濾液を 12 N 塩酸で酸性化し; 形成した沈殿を蒸留水 2×10 cm³、アセトン 1×5 cm³、および、ジイソプロピルエーテル 2×10 cm³ で洗浄した。次に固体を約 40℃ で減圧下に乾燥し、次にシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm; 直径 2 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン/メタノール混合物 (99/1 体積) で溶離し精製して、20 cm³ の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、前述した条件に従って蒸発させた。得られた生成物を酢酸エチル 10 cm³ に取り上げ、焼結漏斗を通して濾過し、酢酸エチル 2×5 cm³、次いでジエチルエーテル 20 cm³ ですすいだ

。生成物を一夜減圧下（90 Pa；40℃）に乾燥し、融点200℃の白色固体の形態で4-〔（6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ〕-4-オキソ-2-ブタン酸110mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 2.50~2.75 (mt: 4H); 7.07 (dd, J=8.5および1.5 Hz: 1H); 7.52 (d, J = 1.5 Hz: 1H); 7.83 (d, J=8.5 Hz: 1H); 11.50 (幅広い s: 1H); 12.19 (幅広い分解不能なピーク: 1H); 12.75 (分解不能なピーク: 1H)

【0051】

[実施例4]

(2Z) 4-〔（5-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ〕-4-オキソ-2-ブテン酸 10

無水マレイン酸350mgをトルエン20cm³中の米国特許3133081号記載の通り製造した5-ブロモ-1H-インダゾール-3-アミン500mgに添加した。媒体を1時間約110℃で還流した。次に加熱を停止し、混合物を12時間約19℃で攪拌した。形成した沈殿を焼結漏斗を通して濾過し、ジイソプロピルエーテル20cm³、酢酸エチル2cm³およびジクロロメタン2cm³ですすいだ。乾燥（90 Pa；40℃）後、Z体の4-〔（5-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ〕-4-オキソ-2-ブテン酸448mgが融点172℃の黄色固体の形態で得られた。

¹H NMR スペクトル (400 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 6.38 (d, J=12 Hz: 1H); 6.62 (d, J=12 Hz: 1H); 7.49 (mt: 2H); 8.15 (幅広い s: 1H); 10.95 (幅広い s: 1H); 12.70~13.30 (幅広い分解不能なピーク: 1H); 12.98 (分解不能なピーク: 1H) 20

【0052】

[実施例5]

(2E) 4-〔（6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ〕-4-オキソ-2-ブテン酸

1N水酸化ナトリウム0.95cm³をエタノール25cm³中の実施例2に記載したエチル(2E) 4-〔（6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ〕-4-オキソ-2-ブテノエート280mgに添加した。次に反応媒体を2時間50℃に加熱し、その後1N水酸化ナトリウム更に1等量を添加した。温度を更に30分間50℃に維持し、次に加熱を停止した。約20℃において、媒体を1N塩酸で中和し、次に減圧下（2 Pa；40℃）に濃縮した。このようにして得られた固体をテトラヒドロフラン25cm³、酢酸エチル50cm³および蒸留水25cm³中に取り上げた。有機相を塩化ナトリウム飽和水溶液30cm³で洗浄し、次に硫酸マグネシウム上に乾燥した。溶液を濾過し、上記した条件下に蒸発させた。残存物を酢酸エチル10cm³に取り上げ、次に不溶性の物質を濾去し、酢酸エチル5cm³およびジエチルエーテル10cm³ですすぎ、減圧下（90 Pa；50℃）に乾燥した。4-〔（6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ〕-4-オキソ-2-ブテン酸（E体）155mgが融点260℃の淡黄色固体の形態で得られた。 30

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 6.75 (d, J=15.5 Hz: 1H); 7.11 (dd, J=9および2 Hz: 1H); 7.27 (d, J= 15.5 Hz: 1H); 7.55 (d, J=2 Hz: 1H); 7.96 (d, J=9 Hz: 1H); 11.13 (幅広い s: 1H); 12.40~13.10 (幅広い分解不能なピーク: 1H); 12.94 (分解不能なピーク: 1H) 40

【0053】

[実施例6]

4-〔（5-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ〕-4-オキソ-2-ブタン酸

無水コハク酸354mgをトルエン20cm³中の米国特許3133081号記載の通り製造した5-ブロモ-1H-インダゾール-3-アミン500mgに添加した。反応媒体を13時間約110℃で還流した。沈殿を濾去し、次にジイソプロピルエーテル10cm³およびジクロロメタン10cm³ですすいだ。生成物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶 50

液 20 cm^3 に取り上げ、 5 N 塩酸で $\text{pH } 9/10$ となるまで酸性化した。形成した沈殿を濾過し、蒸留水 20 cm^3 ですすぎ、固体をアセトン 20 cm^3 に取り上げた。次に溶液を減圧下 (2 Pa ; 40°C) に蒸発乾固させ、乾燥 (90 Pa ; 40°C) 後、融点約 173°C の白色固体の形態で 4-[(5-ブromo-1H-インダゾール-3-イル) アミノ]-4-オキソ-2-ブタン酸 270 mg を得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): $2.50\sim 2.75$ (mt: 4H); 7.45 (幅広い s: 2H); 8.02 (幅広い s: 1H); 10.55 (分解不能なピーク: 1H); 12.83 (分解不能なピーク: 1H)

【0054】

[実施例7]

(2E) N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-ブテンアミド

蒸留した塩化クロトニル 0.67 cm^3 をピリジン 5 cm^3 に溶解した 6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン 50 mg に添加し、約 6°C に冷却した。混合物を 10 分間攪拌し、次に温度を 22 時間にわたり約 19°C に上昇させた。次に反応媒体を減圧下 (2 Pa ; 40°C) に濃縮乾固し、次に残存物をテトラヒドロフラン 50 cm^3 および酢酸エチル 25 cm^3 に取り上げた。有機相を蒸留水 $2 \times 50\text{ cm}^3$ 、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液 50 cm^3 で洗浄した。得られた溶液を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、次に上記した条件下に蒸発させた。得られた残存物をシリカゲルカラム (粒径 $40\sim 60\text{ }\mu\text{m}$; 直径 4.5 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物 ($80/20$ 体積) で溶離して精製し、 20 cm^3 の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、前述した条件下で蒸発させた。乾燥 (90 Pa ; 45°C) 後、融点 226°C の白色固体の形態で E 体の N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-ブテンアミド 100 mg を得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 1.90 (幅広い d, $J=7\text{ Hz}$: 3H); 6.27 (dd, $J=15$ および 1.5 Hz : 1H); 6.88 (dq, $J=15$ および 7 Hz : 1H); 7.08 (dd, $J=9$ および 2 Hz : 1H); 7.52 (d, $J=2\text{ Hz}$: 1H); 7.92 (d, $J=9\text{ Hz}$: 1H); 10.53 (分解不能なピーク: 1H); 12.80 (分解不能なピーク: 1H)

【0055】

[実施例8]

6-クロロ-1-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-1H-インダゾール-3-アミン

ジ-tert-ブチルジカーボネート 1.3 g およびジメチルアミノピリジン 10 mg をジクロロメタン 30 cm^3 中の 6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン 1 g に添加した。混合物を約 19°C で 17 時間攪拌した。反応媒体を上記した条件下に蒸発乾固させ、次に残存物をシリカゲルカラム (粒径 $40\sim 60\text{ }\mu\text{m}$; 直径 4 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物 ($90/10$ 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 Pa ; 50°C) に蒸発させた。乾燥 (90 Pa ; 45°C) 後、白色固体の形態で 6-クロロ-1-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-1H-インダゾール-3-アミン 1.2 g を得た。

^1H NMR スペクトル (400 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 1.61 (s: 9H); 6.43 (幅広い s: 2H); 7.36 (dd, $J=9$ および 1.5 Hz : 1H); 7.89 (d, $J=9\text{ Hz}$: 1H); 7.97 (幅広い s: 1H)

【0056】

N-(6-クロロ-1-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-1H-インダゾール-3-イル)-3-ブテンアミド

予備蒸留した塩化クロトニル 0.45 cm^3 をジクロロメタン 40 cm^3 およびトリエチルアミン 1.05 cm^3 中の前述の 6-クロロ-1-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-1H-インダゾール-3-アミン 1 g に添加した。混合物を 16 時間約 19°C

10

20

30

40

50

で攪拌した。次に媒体を減圧下（20 kPa；40℃）に濃縮した。残存物を酢酸エチル 100 cm³および蒸留水 50 cm³に取り上げた。次に有機相を塩化ナトリウム飽和水溶液 50 cm³で洗浄した。得られた溶液を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、次に上記した条件下に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 3 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（90／10 体積）で溶離して精製し、15 cm³の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 Pa；40℃）に蒸発させた。乾燥（90 Pa；45℃）後、黄色固体の形態で N－（6－クロロ－1－〔（1,1－ジメチルエトキシ）カルボニル〕－1 H－イダゾール－3－イル）－3－ブテンアミド 120 mg を得た。

10

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 1.66 (s: 9H); 3.28 (幅広い d, J=7.5 Hz: 2H); 5.20 (dd, J=10.5 および 1.5 Hz: 1H); 5.26 (dd, J=17 および 1.5 Hz: 1H); 6.02 (mt: 1H); 7.43 (dd, J=9 および 2 Hz: 1H); 8.05 (d, J=9 Hz: 1H); 8.12 (d, J=2 Hz: 1H); 11.09 (分解不能なピーク: 1H)

【0057】

塩酸 N－（6－クロロ－1 H－インダゾール－3－イル）－3－ブテンアミド

4 N 塩酸性ジオキサノール 10 cm³を上記した N－（6－クロロ－1－〔（1,1－ジメチルエトキシ）カルボニル〕－1 H－イダゾール－3－イル）－3－ブテンアミド 240 mg に添加した。混合物を 17 時間約 19℃で攪拌した。結晶性の生成物を焼結漏斗上で濾過し、酢酸エチル 2×5 cm³およびジエチルエーテル 2×5 cm³ですすぎ、次に減圧下（90 Pa；40℃）に乾燥した。このようにして融点 150℃の塩酸塩の形態の N－（6－クロロ－1 H－インダゾール－3－イル）－3－ブテンアミド 125 mg を得た。

20

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 3.22 (d, J=7 Hz: 2H); 5.17 (幅広い d, J=10.5 Hz: 1H); 5.23 (幅広い d, J=18 Hz: 1H); 5.30～6.80 (幅広い分解不能なピーク: 2H); 6.02 (mt: 1H); 7.07 (dd, J=9 および 2 Hz: 1H); 7.52 (d, J=2 Hz: 1H); 7.82 (d, J=9 Hz: 1H); 10.50 (幅広い s: 1H)

【0058】**[実施例 9]**

メチル 4－〔（6－クロロ－1 H－インダゾール－3－イル）アミノ〕－4－オキソ－2－ブタノエート

30

5℃のピリジン 40 cm³中の 6－クロロ－1 H－インダゾール－3－アミン 4 g をジクロロメタン 10 cm³中のメチル 4－クロロ－4－オキソブタノエート 3.5 g に添加した。混合物を 19 時間にわたり 19℃まで戻した。反応媒体を上記した条件下に蒸発させた。残存物をテトラヒドロフラン 75 cm³および酢酸エチル 75 cm³に取り上げた。混合物を蒸留水 3×50 cm³で洗浄した。得られた溶液を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、減圧下（2 kPa；40℃）に蒸発させた。生成物をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 6 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（70／30 体積）で溶離して精製し、50 cm³の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；40℃）に蒸発させた。乾燥（90 Pa；45℃）後、融点 170℃の白色固体の形態のメチル 4－〔（6－クロロ－1 H－インダゾール－3－イル）アミノ〕－4－オキソ－2－ブタノエート 3 g を得た。

40

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 2.60～2.80 (mt: 4H); 3.63 (s: 3H); 7.08 (dd, J=9 および 2 Hz: 1H); 7.52 (d, J=2 Hz: 1H); 7.82 (d, J=9 Hz: 1H); 10.52 (分解不能なピーク: 1H); 12.77 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

【0059】**[実施例 10]**

N－（6－クロロ－1 H－インダゾール－3－イル）アセトアミド

予め蒸留したアセチルクロリド 0.32 cm³をピリジン 10 cm³中の 6－クロロ－1 H－インダゾール－3－アミン 750 mg に、反応媒体が約 3℃に冷却した後に、添加し

50

た。次に媒体を48時間かけて19℃に戻した。反応媒体を減圧下(2kPa; 40℃)に蒸発乾固させた。残存物を酢酸エチル75cm³および蒸留水50cm³に取り上げた。有機相を再度蒸留水50cm³で洗浄し、次に硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、減圧下に蒸発させた。得られた残存物をシリカゲルカラム(粒径40~60μm; 直径4cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(60/40体積)で溶離して精製し、35cm³の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa; 40℃)に蒸発させた。乾燥(90Pa; 45℃)後、融点240℃のN-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミド700mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 2.13 (s; 3H); 7.08 (dd, J=9および2 Hz: 1H); 7.52 (d, J=2 Hz: 1H); 7.86 (d, J=9Hz :1H); 10.45 (分解不能なピーク: 1H); 12.50~13.10 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

【0060】

[実施例11]

N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド

ブチルクロリド0.47cm³をピリジン10cm³中の6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン750mgに、反応媒体が約3℃に冷却した後に、添加した。次に媒体を14時間かけて19℃に戻した。反応媒体を減圧下(2kPa; 40℃)に蒸発乾固させた。残存物を酢酸エチル50cm³、テトラヒドロフラン50cm³、および蒸留水50cm³に取り上げた。有機相を再度蒸留水50cm³および塩化ナトリウム飽和水溶液50cm³で洗浄し、次に硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、減圧下に蒸発させた。得られた残存物をシリカゲルカラム(粒径40~60μm; 直径2.5cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル(70/30体積)で溶離して精製し、25cm³の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa; 40℃)に蒸発させた。乾燥(90Pa; 45℃)後、融点230℃の白色固体の形態でN-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド200mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.98 (t, J=7 Hz: 3H); 1.67 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 7.08 (dd, J=9および2 Hz: 1H); 7.52 (d, J=2 Hz: 1H); 7.84 (d, J=9 Hz: 1H); 10.39 (分解不能なピーク: 1H); 12.50~13.00 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

【0061】

[実施例12]

6-ブロモ-1H-インダゾール-3-アミン

ヒドラジン1水和物7.3cm³をエタノール100cm³中の4-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル10gに添加した。媒体を12時間約78℃で還流した。次に形成した沈殿を焼結漏斗上で濾過した。乾燥(90Pa; 45℃)後、白色固体の形態の6-ブロモ-1H-インダゾール-3-アミン9.7gを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 5.45 (幅広い s: 2H); 7.03 (dd, J=9および2 Hz: 1H); 7.43 (d, J=2 Hz: 1H); 7.65 (d, J=9 Hz: 1H); 11.50 (分解不能なピーク: 1H)

【0062】

(2E) N-(6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)-2-ブテンアミド

塩化クロトニル1.07cm³を約3℃に冷却したピリジン30cm³中の前に製造した6-ブロモ-1H-インダゾール-3-アミン2gに添加した。媒体を12時間かけて約19℃に戻した。反応媒体を減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させ、残存物を酢酸エチル20cm³および蒸留水20cm³に取り上げた。水相を酢酸エチル20cm³で再抽出した。水相をあわせ、次に上記した条件下に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム(粒径40~60μm; 直径2.5cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(50/50体積)で溶離して精製し

、 15 cm^3 の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（ 2 kPa ； 50°C ）に蒸発させた。乾燥（ 90 Pa ； 45°C ）後、融点 232°C のベージュ色の固体の形態でN-（6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル）-2-ブテンアミド（E型） 130 mg を得た。

^1H NMR スペクトル（ 300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 1.91 (dd, $J=7$ および 1.5 Hz : 3H); 6.27 (dd, $J=15$ および 1.5 Hz : 1H); 6.89 (dq, $J=15$ および 7 Hz : 1H); 7.20 (dd, $J=9$ および 2 Hz : 1H); 7.68 (d, $J=2\text{ Hz}$: 1H); 7.87 (d, $J=9\text{ Hz}$: 1H); 10.54 (分解不能なピーク: 1H); 12.80 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

【0063】

[実施例13]

(2E) N-（5-メチル-1H-インダゾール-3-イル）-2-ブテンアミド

塩化クロトニル 0.33 cm^3 をピリジン 30 cm^3 中のEP 909 720号に記載の通り製造した5-メチル-1H-インダゾール-3-アミン 560 mg に添加した。媒体を12時間かけて約 19°C に戻した。反応媒体を減圧下（ 2 kPa ； 50°C ）に蒸発させ、残存物をテトラヒドロフラン 25 cm^3 、酢酸エチル 25 cm^3 および蒸留水 25 cm^3 に取り上げた。有機相を蒸留水 $2 \times 25\text{ cm}^3$ で洗浄した。得られた溶液を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、次に減圧下（ 2 kPa ； 50°C ）蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径 $40\sim60\text{ }\mu\text{m}$ ；直径 2.5 cm ）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（ $50/50$ 体積）で溶離して精製し、 20 cm^3 の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（ 2 kPa ； 50°C ）に蒸発させた。乾燥（ 90 Pa ； 45°C ）後、融点約 218°C の白色固体の形態のN-（5-メチル-1H-インダゾール-3-イル）-2-ブテンアミド（E体） 50 mg を得た。

^1H NMR スペクトル（ 300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 1.90 (幅広い d, $J=7\text{ Hz}$: 3H); 2.38 (s: 3H); 6.25 (dd, $J=15$ および 1.5 Hz : 1H); 6.86 (dq, $J=15$ および 7 Hz : 1H); 7.17 (dd, $J=9$ および 2 Hz : 1H); 7.34 (d, $J=9\text{ Hz}$: 1H); 7.56 (幅広い s: 1H); 10.31 (分解不能なピーク: 1H); 12.52 (分解不能なピーク: 1H)

【0064】

[実施例14]

N-（6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）-2-プロパンアミド

塩化プロピオニル 0.39 cm^3 を約 3°C に冷却されたピリジン 10 cm^3 中の6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン 750 mg に添加した。反応媒体を12時間かけて約 19°C に戻し、減圧下（ 2 kPa ； 50°C ）に蒸発させた。残存物をテトラヒドロフラン 40 cm^3 、酢酸エチル 40 cm^3 および蒸留水 40 cm^3 に取り上げた。有機相を蒸留水 40 cm^3 および塩化ナトリウム飽和水溶液 40 cm^3 で洗浄した。得られた溶液を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、減圧下（ 2 kPa ； 50°C ）に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径 $40\sim60\text{ }\mu\text{m}$ ；直径 4 cm ）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（ $70/30$ 体積）で溶離して精製し、 35 cm^3 の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（ 2 kPa ； 50°C ）に蒸発させた。得られた生成物をジエチルエーテル 50 cm^3 に取り上げて、焼結漏斗上で濾過し、次にジエチルエーテル $2 \times 10\text{ cm}^3$ で洗浄した。生成物を吸引濾過し、乾燥（ 90 Pa ； 45°C ）後、融点 210°C の白色固体の形態でN-（6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）-2-プロパンアミド 440 mg を得た。

^1H NMR スペクトル（ 300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 5.66 (s: 2H); 7.42 (d, $J=9\text{ Hz}$: 1H); 7.50 (幅広い d, $J=9\text{ Hz}$: 1H); 8.22 (幅広い s: 1H); 10.86 (分解不能なピーク: 1H)

【0065】

[実施例15]

(2E) N-〔6-（トリフルオロメチル）-1H-インダゾール-3-イル〕-2-ブ

テンアミド

塩化クロトニル 0.23 cm^3 を約 10°C に冷却したピリジン 10 cm^3 中の米国特許 3 133 081 号記載の通り製造した 6-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-アミン 500 mg に添加した。温度を 17 時間にわたり約 19°C に戻した。反応媒体を減圧下 (2 kPa ; 50°C) に蒸発させ、残存物をテトラヒドロフラン 25 cm^3 、酢酸エチル 25 cm^3 および蒸留水 25 cm^3 に取り上げた。有機相を蒸留水 25 cm^3 で洗浄した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、次に減圧下 (2 kPa ; 50°C) に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム (粒径 $40 \sim 60 \mu\text{m}$; 直径 2 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物 ($70/30$ 体積) で溶離して精製し、 30 cm^3 の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa ; 50°C) に蒸発させた。残存物をジイソプロピルエーテル 30 cm^3 に取り上げ、次に焼結漏斗上で濾過した。乾燥 (90 Pa ; 45°C) 後、融点 208°C の白色固体の形態で N-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]-2-ブテンアミド (E 体) 41 mg を得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppm の δ): 1.91 (dd, $J=7$ および 1.5 Hz : 3H); 6.29 (dd, $J=15$ および 1.5 Hz : 1H); 6.91 (dq, $J=15$ および 7 Hz : 1H); 7.35 (幅広い d, $J=9 \text{ Hz}$: 1H); 7.83 (幅広い s: 1H); 8.11 (d, $J=9 \text{ Hz}$: 1H); 10.65 (分解不能なピーク: 1H); 12.60~13.50 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

【0066】

[実施例 16]

エチル 4-[[6-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル] アミノ] -4-オキソブタノエート

塩化クロトニル 0.23 cm^3 を約 10°C に冷却したピリジン 10 cm^3 中の米国特許 3 133 081 号記載の通り製造した 6-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-アミン 249 mg に添加した。温度を 17 時間にわたり約 19°C に戻した。反応媒体を減圧下 (2 kPa ; 50°C) に蒸発させた。残存物をテトラヒドロフラン 25 cm^3 、酢酸エチル 25 cm^3 および蒸留水 25 cm^3 に取り上げた。有機相を蒸留水 $2 \times 25 \text{ cm}^3$ で洗浄した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、次に減圧下 (2 kPa ; 50°C) に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム (粒径 $40 \sim 60 \mu\text{m}$; 直径 2 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン/メタノール混合物 ($98/2$ 体積) で溶離して精製し、 30 cm^3 の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa ; 50°C) に蒸発させた。乾燥 (90 Pa ; 45°C) 後、融点 248°C の白色固体の形態でエチル 4-[[6-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル] アミノ] -4-オキソブタノエート 210 mg を得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppm の δ): 1.21 (t, $J=7 \text{ Hz}$: 3H); 2.60~2.80 (mt: 4H); 4.10 (q, $J=7 \text{ Hz}$: 2H); 7.35 (幅広い d, $J=9 \text{ Hz}$: 1H); 7.84 (幅広い s: 1H); 8.02 (d, $J=9 \text{ Hz}$: 1H); 10.61 (分解不能なピーク: 1H); 12.60~13.60 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

【0067】

[実施例 17]

(2E) N-[5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]-2-ブテンアミド

塩化クロトニル 0.24 cm^3 をピリジン 15 cm^3 中の米国特許 3 133 081 号記載の通り製造した 5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-アミン 500 mg に添加した。反応媒体を 12 時間約 19°C で攪拌し、次に減圧下 (2 kPa ; 50°C) に蒸発させた。残存物をテトラヒドロフラン 25 cm^3 、酢酸エチル 25 cm^3 および蒸留水 25 cm^3 に取り上げた。有機相を蒸留水 25 cm^3 で洗浄した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、次に減圧下 (2 kPa ; 50°C)

に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径40～60 μm；直径2.5 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（40／60 体積）で溶離して精製し、25 cm³の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。乾燥（90 Pa；45℃）後、融点約242℃のオフホワイトの固体の形態でN－[5－（トリフルオロメチル）－1H－インダゾール－3－イル]－2－ブタンアミド（E体）63 mgを得た。

¹H NMR スペクトル（300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ）：1.91（dd, J=7および1.5 Hz：3H）；6.30（dd, J=15および1.5 Hz：1H）；6.93（dq, J=15および7 Hz：1H）；7.60（dd, J=9および2 Hz：1H）；7.66（d, J=9 Hz：1H）；8.42（幅広い s：1H）；10.73（分解不能なピーク：1H）；12.90～13.40（幅広い分解不能なピーク：1H）

【0068】

〔実施例18〕

N－[5－クロロ－1H－インダゾール－3－イル]－2－ブタンアミド

ブチリルクロリド0.31 cm³を約5℃に冷却されたピリジン25 cm³中のEP 90972号に記載の通り製造した5－クロロ－1H－インダゾール－3－アミン500 mgに添加した。温度を17時間かけて約19℃に戻し、反応媒体を減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。残存物をテトラヒドロフラン25 cm³、酢酸エチル25 cm³および蒸留水25 cm³に取り上げた。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、次に減圧下（2 kPa；50℃）蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径40～60 μm；直径2.5 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（60／40 体積）で溶離して精製し、30 cm³の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。乾燥（90 Pa；45℃）後、融点216℃の白色固体の形態のN－[5－クロロ－1H－インダゾール－3－イル]－2－ブタンアミド100 mgを得た。

¹H NMR スペクトル（300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ）：0.97（t, J=7.5 Hz：3H）；1.68（mt：2H）；2.40（t, J=7.5 Hz：2H）；7.35（dd, J=9および2 Hz：1H）；7.49（dd, J=9および0.5 Hz：1H）；7.86（dd, J=2および0.5 Hz：1H）；10.41（分解不能なピーク：1H）；12.82（分解不能なピーク：1H）

【0069】

〔実施例19〕

N－[4－クロロ－1H－インダゾール－3－イル]ブタンアミド

ブチリルクロリド0.23 cm³を約10℃に冷却されたピリジン10 cm³中のEP 90972号に記載の通り製造した4－クロロ－1H－インダゾール－3－アミン1 gに添加した。温度を17時間かけて約19℃に戻した。反応媒体を減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。残存物を酢酸エチル25 cm³および蒸留水25 cm³に取り上げた。有機相を蒸留水2×25 cm³および塩化ナトリウム飽和水溶液25 cm³で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、次に減圧下（2 kPa；50℃）蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径40～60 μm；直径4 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン／メタノール混合物（99／1 体積）で溶離して精製し、30 cm³の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。融点198℃の白色固体の形態のN－[4－クロロ－1H－インダゾール－3－イル]ブタンアミド80 mgを得た。

¹H NMR スペクトル（300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ）：0.98（幅広い t, J=7 Hz：3H）；1.66（mt：2H）；2.35（非常に幅広い t, J=7 Hz：2H）；7.15（幅広い d, J=8 Hz：1H）；7.34（t, J=8 Hz：1H）；7.49（d, J=8 Hz：1H）；9.80（分解不能なピーク：1H）

【0070】

〔実施例20〕

N-〔6-（トリフルオロメチル）-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

ブチリルクロリド 0.26 cm^3 を約 10°C に冷却されたピリジン 5 cm^3 中の米国特許 3 133 081 号に記載の通り製造した 6-（トリフルオロメチル）-1H-インダゾール-3-アミン 500 mg に添加した。温度を 19 時間かけて約 19°C に戻した。反応媒体を減圧下（ 2 kPa ； 50°C ）に蒸発させた。残存物を酢酸エチル 15 cm^3 および蒸留水 15 cm^3 に取り上げた。有機相を蒸留水 15 cm^3 および塩化ナトリウム飽和水溶液 15 cm^3 で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、次に減圧下（ 2 kPa ； 50°C ）蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径 $40 \sim 60 \mu\text{m}$ ；直径 2 cm ）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（ $70/30$ 体積）で溶離して精製し、 20 cm^3 の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（ 2 kPa ； 50°C ）に蒸発させた。乾燥（ 90 Pa ； 45°C ）後、融点 200°C の白色固体の形態の N-〔6-（トリフルオロメチル）-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 49 mg を得た。

^1H NMR スペクトル（ 300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppm の δ): 0.98 (t, $J=7.5 \text{ Hz}$: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.42 (t, $J=7.5 \text{ Hz}$: 2H); 7.34 (幅広い d, $J=9 \text{ Hz}$: 1H); 7.82 (幅広い s: 1H); 8.04 (d, $J=9 \text{ Hz}$: 1H); 10.49 (分解不能なピーク: 1H); 13.10 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

【0071】

〔実施例 21〕

6-クロロ-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-アミン

ジメチルホルムアミド 20 cm^3 中の 6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン 2 g の溶液を無水ジメチルホルムアミド 50 cm^3 中の水素化ナトリウム 478 mg に添加した。次に得られた溶液を約 3°C に冷却し、そして、ジメチルホルムアミド 10 cm^3 中の〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチルクロリド 2.12 cm^3 を添加した。得られた混合物を 45 分間かけて約 19°C に戻し、次に酢酸エチル 250 cm^3 に取り上げた。この混合物を蒸留水 $3 \times 100 \text{ cm}^3$ および塩化ナトリウム飽和水溶液 100 cm^3 で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、減圧下（ 2 kPa ； 40°C ）に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径 $40 \sim 60 \mu\text{m}$ ；直径 4 cm ）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（ $90/10$ 体積）で溶離して精製し、 100 cm^3 の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（ 2 kPa ； 50°C ）に蒸発させた。黄色油状物の形態で 6-クロロ-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-アミン 2 g を得た。

^1H NMR スペクトル（ 300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppm の δ): -0.09 (s: 9H); 0.80 (t, $J=8 \text{ Hz}$: 2H); 3.48 (t, $J=8 \text{ Hz}$: 2H), 5.43 (s: 2H), 5.68 (幅広い s: 2H); 7.01 (dd, $J=9$ および 2 Hz : 1H); 7.61 (d, $J=2 \text{ Hz}$: 1H), 7.74 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H)

【0072】

N-〔6-クロロ-1-〔（2-トリメチルシリルエトキシ）メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕プロペンアミド

アクリロイルクロリド 0.33 cm^3 をジクロロメタン 25 cm^3 およびトリエチルアミン 0.57 cm^3 中の前述の 6-クロロ-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-アミン 1 g に添加した。反応媒体を 30 分間攪拌し、次に減圧下（ 2 kPa ； 40°C ）に蒸発させた。残存物を酢酸エチル 100 cm^3 に取り上げ、この混合物を蒸留水 $2 \times 50 \text{ cm}^3$ および塩化ナトリウム飽和水溶液 50 cm^3 で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、減圧下（ 2 kPa ； 40°C ）に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径 $40 \sim 60 \mu\text{m}$ ；直径 2.5 cm ）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（ $90/10$ 体積）で溶離して精製し、 35 cm^3 の画分を収集し

た。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。乾燥（90 Pa；45℃）後、白色固体としてN-[6-クロロ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]プロペンアミド160 mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.08 (s; 9H); 0.83 (t, J=8 Hz: 2H); 3.54 (t, J=8 Hz: 2H); 5.68 (s: 2H); 5.84 (dd, J=10.5および2 Hz: 1H); 6.35 (dd, J=16.5および2 Hz: 1H); 6.60 (dd, J=16.5および10.5 Hz: 1H); 7.18 (dd, J=9および2 Hz: 1H); 7.88 (d, J=2 Hz: 1H); 8.00 (d, J=9 Hz: 1H); 10.40 (分解不能なピーク: 1H)

【0073】

N-[6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル]プロペンアミド

5 N塩酸5 cm³をエタノール10 cm³中の前述のN-[6-クロロ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]プロペンアミド160 mgに添加した。媒体を30分間約78℃に加熱した。次に混合物を約19℃に戻し、5 N水酸化ナトリウム6 cm³を添加した。反応媒体を減圧下（2 kPa；40℃）に蒸発させ、残存物を酢酸エチル50 cm³、テトラヒドロフラン25 cm³および蒸留水20 cm³に取り上げた。有機相を塩化ナトリウム飽和水溶液50 cm³で洗浄した。次に得られた溶液を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、減圧下（2 kPa；40℃）に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径40～60 μm；直径1.5 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（50／50 体積）で溶離して精製し、7 cm³の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。残存物をジクロロメタン10 cm³に取り上げ、不溶性物質を焼結漏斗上で濾去し、この混合物をジクロロメタン2×5 cm³で洗浄した。乾燥（90 Pa；45℃）後、融点205℃の白色固体の形態でN-[6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル]プロペンアミド10 mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 5.82 (dd, J=10.5および2 Hz: 1H); 6.34 (dd, J=17および2 Hz: 1H); 6.60 (dd, J=17および10.5 Hz: 1H); 7.10 (dd, J=9および2 Hz: 1H); 7.54 (d, J=2 Hz: 1H); 7.95 (d, J=9 Hz: 1H); 10.78 (幅広い分解不能なピーク: 1H); 12.86 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

【0074】

[実施例22]

N-[5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

ブチリルクロリド0.26 cm³をピリジン15 cm³中の米国特許3 133 081号に記載の通り製造した5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-アミン500 mgに添加し、約5℃に冷却した。反応媒体を12時間かけて約19℃に戻した。反応媒体を減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。残存物を酢酸エチル15 cm³および蒸留水15 cm³に取り上げた。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、次に減圧下（2 kPa；50℃）で蒸発させた。残存物をジクロロメタン15 cm³に取り上げ、濾過し、減圧下（90 Pa；50℃）に乾燥し、融点230℃のオフホワイトの固体の形態でN-[5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド390 mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.97 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.43 (t, J=7 Hz: 2H); 7.60 (dd, J=9および1.5 Hz: 1H); 7.65 (d, J=9 Hz: 1H); 8.34 (幅広い s: 1H); 10.60 (幅広い s: 1H); 13.06 (幅広い s: 1H)

【0075】

[実施例23]

N-[5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

ブチリルクロリド0.58 cm³をピリジン25 cm³中の米国特許742 430号に記載の通り製造した5-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン1 gに添加し、約5℃に

冷却した。反応媒体を12時間かけて約19℃に戻した。不溶性の物質を濾去し、次に濾液を減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させた。残存物を酢酸エチル15cm³および蒸留水15cm³に取り上げた。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム(粒径40~60μm; 直径3.5cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(70/30 体積)で溶離して精製し、20cm³の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させた。乾燥(90Pa; 50℃)後、白色固体の形態のN-[5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド480mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.70 (mt: 2H); 2.46 (t, J=7 Hz: 2H); 7.63 (d, J=9 Hz: 1H); 8.18 (dd, J=9および2 Hz: 1H); 9.05 (d, J=2 Hz: 1H); 10.77 (分解不能なピーク: 1H); 13.00~13.70 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

【0076】

[実施例24]

N-[6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

ブチルクロリド0.24cm³をピリジン15cm³中の実施例12において前述した6-ブロモ-1H-インダゾール-3-アミン500mgに添加し、約5℃に冷却した。反応媒体を50時間かけて約19℃に戻した。反応媒体を減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させた。残存物を酢酸エチル15cm³および蒸留水15cm³に取り上げた。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させた。残存物をジクロロメタン15cm³に取り上げ、濾過し、乾燥(90Pa; 50℃)後、融点202℃のオフホワイトの固体の形態でN-[6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド356mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.98 (幅広い t, J=7.5 Hz: 3H); 1.67 (mt: 2H); 2.39 (幅広い t, J=7 Hz: 2H); 7.20 (幅広い d, J=9 Hz: 1H); 7.68 (幅広い s: 1H); 7.78 (幅広い d, J=9 Hz: 1H); 10.40 (分解不能なピーク: 1H); 12.75 (分解不能なピーク: 1H)

【0077】

[実施例25]

N-[6-クロロ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

ジメチルホルムアミド40cm³に溶解された実施例11において前述したN-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド3gをジメチルホルムアミド20cm³中の60%水素化ナトリウム606mgに添加した。約5℃に冷却した後、ジメチルホルムアミド10cm³中の[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]クロリド2.68cm³を添加した。温度を約21℃に戻し、混合物を2時間攪拌した。次に反応媒体を減圧下(2kPa; 45℃)に蒸発させた。残存物を酢酸エチル200cm³および蒸留水100cm³に取り上げた。この混合物を再度蒸留水2×100cm³および塩化ナトリウム飽和水溶液100cm³で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム(粒径40~60μm; 直径4.5cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(80/20 体積)で溶離して精製し、100cm³の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させた。乾燥(90Pa; 50℃)後、黄色油状物の形態でN-[6-クロロ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド3gを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.08 (s: 9H); 0.83 (幅広い t, J=8 Hz: 2H); 0.96 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.67 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7.5 Hz: 2H); 3.53 (t, J=8 Hz: 2H); 5.66 (s: 2H); 7.16 (dd, J=9および2 Hz: 1H); 7.86 (d, J=

2 Hz: 1H); 7.88 (d, J=9 Hz: 1H); 10.53 (分解不能なピーク: 1H)

【0078】

N-〔6-（3-ピリジル）-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

ジエチル-3-ピリジルボラン900mg、フッ化セシウム1.86g、酢酸パラジウム18.4mgおよび最後に2-ジシクロヘキシルホスフィン-2-（N,N-ジメチルアミノ）ビフェニル48mgをジオキサン40cm³中の前記したN-〔6-クロロ-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド1.5gに添加した。次に混合物を17時間約100℃に加熱し、次に焼結漏斗を通して濾過し、減圧下（2kPa; 50℃）に蒸発させた。残存物を酢酸エチル75cm³および蒸留水50cm³に取り上げた。有機相を再度蒸留水50cm³および塩化ナトリウム飽和水溶液50cm³で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、上記した条件下で減圧下で蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径40～60μm; 直径2.5cm）上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物（50/50 体積）で溶離して精製し、25cm³の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2kPa; 50℃）に蒸発させた。乾燥（90Pa; 50℃）後、黄色油状物の形態でN-〔6-（3-ピリジル）-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド900mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.09 (s: 9H); 0.84 (幅広い t, J=8 Hz: 2H); 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.70 (mt: 2H); 2.43 (t, J=7.5 Hz: 2H); 3.59 (t, J=8 Hz: 2H); 5.76 (s: 2H); 7.52 (dd, J=9および2 Hz: 1H); 7.55 (幅広い d, J=8.5および4.5 Hz: 1H); 7.97 (d, J=9 Hz: 1H); 8.09 (幅広い s: 1H); 8.20 (ddd, J=8.5～2.5および2 Hz); 8.63 (dd, J=4.5および2 Hz: 1H); 9.02 (幅広い d, J=2.5 Hz: 1H); 10.51 (分解不能なピーク: 1H)

【0079】

N-〔6-（3-ピリジル）-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム13.3cm³をテトラヒドロフラン20cm³中の前記したN-〔6-（3-ピリジル）-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド900mgに添加した。反応媒体を21時間約66℃に加熱した。次に加熱を停止し、酢酸エチル100cm³を添加した。この混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液50cm³、次いで蒸留水2×50cm³および塩化ナトリウム飽和水溶液50cm³で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、減圧下（2kPa; 50℃）に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径40～60μm; 直径2cm）上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、酢酸エチルで溶離して精製し、25cm³の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2kPa; 50℃）に蒸発させた。乾燥（90Pa; 50℃）後、融点205℃の白色生成物の形態でN-〔6-（3-ピリジル）-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド380mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.70 (mt: 2H); 2.41 (t, J=7 Hz: 2H); 7.42 (dd, J=9および1.5 Hz: 1H); 7.53 (ddd, J=8～5および0.5 Hz: 1H); 7.73 (幅広い s: 1H); 7.92 (幅広い d, J=9 Hz: 1H); 8.18 (dd, J=8～2および1.5 Hz: 1H); 8.62 (dd, J=5および2 Hz: 1H); 8.98 (幅広い d, J=1.5 Hz: 1H); 10.37 (分解不能なピーク: 1H); 12.80 (分解不能なピーク: 1H)

【0080】

〔実施例26〕

4-ヨード-1H-インダゾール-3-アミン

ヒドラジン1水和物1.2cm³をエタノール25cm³中の2-フルオロ-6-ヨードベンズニトリル2gに添加した。次に反応媒体を12時間約78℃で還流した。媒体を約

20℃に戻し、次に蒸留水20cm³を添加することにより生成物を沈殿させた。不溶性の物質を焼結漏斗上で濾過し、蒸留水20cm³ですすぎ、次にジクロロメタン20cm³中に取り上げた。次に有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、減圧下(2kPa; 45℃)に蒸発させた。乾燥(90kPa; 50℃)後、融点157℃の黄色固体の形態で4-ヨード-1H-インダゾール-3-アミン1.65gを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 5.05 (幅広い s: 2H); 6.95 (dd, J=7.5および8.5 Hz: 1H); 7.30 (dd, J=8.5および1 Hz: 1H); 7.37 (幅広い d, J=7.5 Hz: 1H); 11.80 (分解不能なピーク :1H)

【0081】

N-[4-ヨード-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

10

ブチリルクロリド0.20cm³をピリジン15cm³中の前述の4-ヨード-1H-インダゾール-3-アミン500mgに添加し、約5℃に冷却した。反応媒体を50時間かけて約19℃に戻した。反応媒体を減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させた。残存物を酢酸エチル15cm³、テトラヒドロフラン15cm³および蒸留水15cm³に取り上げた。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させた。残存物をジクロロメタン15cm³に取り上げ、濾過した。不溶性の物質をメタノール10cm³に取り上げ、濾去し、そして濾液を減圧下に蒸発させ、乾燥(90kPa; 50℃)後、オフホワイトの固体の形態でN-[4-ヨード-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド70mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.98 (幅広い t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.39 (幅広い t, J=7 Hz: 2H); 7.09 (t, J=8 Hz: 1H); 7.54 (d, J=8 Hz: 1H); 7.58 (幅広い d, J=8 Hz: 1H); 9.68 (幅広い s: 1H); 13.08 (分解不能なピーク: 1H)

20

【0082】

[実施例27]

N-[6-フェニル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

フェニル硼酸497mg、フッ化セシウム1.24g、酢酸パラジウム12.35gおよび最後に2-ジシクロヘキシルホスフィン-2-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル48mgをジオキササン30cm³中の実施例25において前記したN-[6-クロロ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1.5gに添加した。次に混合物を18時間約100℃に加熱し、次に焼結漏斗を通して濾過し、減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させた。残存物をテトラヒドロフラン50cm³および蒸留水50cm³ですすいだ。得られた残存物を酢酸エチル75cm³および蒸留水50cm³に取り上げた。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、上記した条件下に減圧下に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム(粒径40~60μm; 直径2.5cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(75/25体積)で溶離して精製し、25cm³の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させた。乾燥(90kPa; 50℃)後、黄色油状物の形態でN-[6-フェニル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1gを得た。

30

40

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.08 (s: 9H); 0.84 (t, J=8 Hz: 2H); 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.42 (t, J=7 Hz: 2H); 3.59 (t, J=8 Hz: 2H); 5.74 (s: 2H); 7.42 (幅広い t, J=7.5 Hz: 1H); 7.47 (dd, J=9および1.5 Hz: 1H); 7.53 (幅広い t, J=7.5 Hz: 2H); 7.79 (幅広い d, J=7.5 Hz: 2H); 7.93 (d, J=9 Hz: 1H); 7.96 (幅広い s: 1H); 10.48 (分解不能なピーク: 1H)

【0083】

N-[6-フェニル-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム14.65

50

cm^3 をテトラヒドロフラン 30 cm^3 中の前述のN-[6-フェニル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド 900 mg に添加した。反応媒体を16時間約 66°C で加熱した。次に加熱を停止し、酢酸エチル 75 cm^3 を添加した。この混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 75 cm^3 、次いで蒸留水 $2 \times 75\text{ cm}^3$ および塩化ナトリウム飽和水溶液 50 cm^3 で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、減圧下 (2 kPa ; 50°C)に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム (粒径 $40 \sim 60\text{ }\mu\text{m}$; 直径 3.5 cm)上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、酢酸エチルで溶離して精製し、 35 cm^3 の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa ; 50°C)に蒸発させた。残存物を酢酸エチル 10 cm^3 に取り上げ、次に焼結漏斗上で濾過し、この混合物を酢酸エチル $2 \times 5\text{ cm}^3$ およびジイソプロピルエーテル 20 cm^3 で洗浄した。乾燥 (90 Pa ; 50°C)後、融点 220°C の白色生成物の形態でN-[6-フェニル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド 420 mg を得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 0.99 (幅広い t, $J=7\text{ Hz}$: 3H); 1.70 (mt: 2H); 2.41 (t, $J=7\text{ Hz}$: 2H); 7.37 (dd, $J=9$ および 1.5 Hz : 1H); 7.40 (幅広い t, $J=7.5\text{ Hz}$: 1H); 7.51 (幅広い t, $J=7.5\text{ Hz}$: 2H); 7.63 (幅広い s: 1H); 7.74 (幅広い d, $J=7.5\text{ Hz}$: 2H); 7.98 (d, $J=9\text{ Hz}$: 1H); 10.34 (分解不能なピーク: 1H); 12.70 (分解不能なピーク: 1H)

【0084】

[実施例28]

N-[6-ブロモ-5,7-ジニトロ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド
ニトロニウムテトラフルオロボレート 470 mg を約 3°C に冷却したアセトニトリル 20 cm^3 中の実施例24において前述したN-[6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド 500 mg に1回で添加した。得られた混合物を14時間かけて約 19°C に戻した。酢酸エチル 15 cm^3 および蒸留水 15 cm^3 を反応媒体に添加した。次に媒体を減圧下 (2 kPa ; 40°C)に蒸発させ、残存物をジクロロメタン 20 cm^3 に取り上げた。不溶性の物質を濾去し、ジイソプロピルエーテル 20 cm^3 で洗浄した。乾燥 (90 Pa ; 45°C)後、融点 260°C のN-[6-ブロモ-5,7-ジニトロ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド 200 mg を得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 0.98 (t, $J=7.5\text{ Hz}$: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.45 (t, $J=7.5\text{ Hz}$: 2H); 9.05 (s: 1H); 11.06 (分解不能なピーク: 1H); 14.04 (分解不能なピーク: 1H)

【0085】

[実施例29]

N-[6-ブロモ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド
ニトロニウムテトラフルオロボレート 235 mg を約 3°C に冷却したアセトニトリル 25 cm^3 中の実施例24において前述したN-[6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド 500 mg に1回で添加した。混合物を1時間約 3°C に維持し、得られた混合物を次に14時間かけて約 19°C に戻した。酢酸エチル 15 cm^3 および蒸留水 15 cm^3 を反応媒体に添加した。次に媒体を減圧下 (2 kPa ; 40°C)に蒸発させ、残存物をジクロロメタン 20 cm^3 に取り上げた。不溶性の物質を濾去し、ジイソプロピルエーテル 20 cm^3 で洗浄した。残存物をシリカゲルカラム (粒径 $40 \sim 60\text{ }\mu\text{m}$; 直径 3.5 cm)上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、酢酸エチル/シクロヘキサン ($30/70$ 体積)で溶離して精製し、 35 cm^3 の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa ; 50°C)に蒸発させた。乾燥 (90 Pa ; 50°C)後、融点 248°C の白色生成物の形態でN-[6-ブロモ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド 30 mg を得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 0.98 (t, $J=7.5\text{ Hz}$: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.43 (t, $J=7.5\text{ Hz}$: 2H); 7.54 (幅広い d, $J=9\text{ Hz}$: 1H); 8.13 (d, $J=9\text{ Hz}$: 1H); 10.68 (分解不能なピーク: 1H); 13.44 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

【0086】

[実施例30]

N-〔6-ブロモ-5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

シリカゲルカラム（粒径40～60 μm；直径3.5 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーによる精製の間、酢酸エチル／シクロヘキサン（30／70 体積）で溶離しながら、35 cm³の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。乾燥（90 Pa；50℃）後、融点259℃の白色生成物としてN-〔6-ブロモ-5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド10 mgを得た。

¹H NMR スペクトル（300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ）：0.96 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.43 (t, J=7.5 Hz: 2H); 7.95 (s: 1H); 8.81 (s: 1H); 10.80 (分解不能なピーク: 1H); 12.70～13.70（幅広い分解不能なピーク：1H）

10

【0087】

[実施例31]

N-〔6-（フラン-3-イル）-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

フラン-3-ボロン酸457 mg、フッ化セシウム1.24 g、酢酸パラジウム13 mgおよび最後に2-ジシクロヘキシルホスフィン-2-（N,N-ジメチルアミノ）ピフェニル31 mgをジオキサン30 cm³中の実施例25において前記したN-〔6-クロロ-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド1 gに添加した。次に混合物を23時間約100℃に加熱した。更にフラン-3-ボロン酸457 mg、フッ化セシウム1.24 g、酢酸パラジウム13 mgおよび最後に2-ジシクロヘキシルホスフィン-2-（N,N-ジメチルアミノ）ピフェニル31 mgを添加し、還流を7時間継続した。次に混合物を16時間かけて約19℃に戻し、次に焼結漏斗を通して濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。残存物をテトラヒドロフラン50 cm³および蒸留水50 cm³ですすいだ。得られた残存物を酢酸エチル75 cm³および蒸留水50 cm³に取り上げた。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、上記した条件下に減圧下に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径40～60 μm；直径3.5 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（80／20 体積）で溶離して精製し、35 cm³の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。オレンジ色の油状物の形態でN-〔6-（フラン-3-イル）-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド130 mgを得た。

20

30

質量スペクトルは電子衝撃（70 eV）により実施した。

EI m/z=399M⁺

m/z=282 C₁₆H₁₃N₃O₂⁺

m/z=271 C₁₅H₁₃N₃O₂⁺

m/z=212 C₁₂H₁₀N₃O⁺

m/z=73 C₃H₉Si⁺

40

【0088】

N-〔6-（フラン-3-イル）-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1 M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム1.95 cm³をテトラヒドロフラン5 cm³中の前述のN-〔6-（フラン-3-イル）-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド120 mgに添加した。反応媒体を17時間約66℃で加熱した。次に加熱を停止し、酢酸エチル50 cm³を添加した。この混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液50 cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液50 cm³で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径40～60 μm；直径2 cm）上の50 kPaのアルゴン

50

圧力下のクロマトグラフィーにより、酢酸エチル／シクロヘキサン（30／70 体積）で溶離して精製し、15 cm³の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。残存物をジイソプロピルエーテル10 cm³に取り上げた。この溶液を焼結漏斗を通して濾過し、乾燥（90 Pa；50℃）した後、融点195℃の白色固体の形態でN-[6-(フラン-3-イル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド35 mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.98 (幅広い t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.39 (t, J=7 Hz: 2H); 7.06 (幅広い s: 1H); 7.34 (幅広い d, J=9 Hz: 1H); 7.60 (幅広い s: 1H); 7.70~7.85 (mt: 2H); 8.27 (幅広い s: 1H); 10.29 (分解不能なピーク: 1H); 12.62 (分解不能なピーク: 1H)

10

【0089】

[実施例32]

N-[6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

4-ベンジルオキシフェニルボロン酸930 mg、フッ化セシウム1.24 g、酢酸パラジウム13 mgおよび最後に2-ジシクロヘキシルホスフィン-2-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル31 mgをジオキサン30 cm³中の実施例25において前記したN-[6-クロロ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1 mgに添加した。次に混合物を5時間約100℃に加熱した。次に混合物を約19℃に戻し、次に焼結漏斗を通して濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。残存物をテトラヒドロフラン50 cm³および蒸留水50 cm³ですすいだ。得られた残存物を酢酸エチル150 cm³、蒸留水50 cm³および塩化ナトリウム飽和水溶液50 cm³に取り上げた。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、上記した条件下で減圧下に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径40~60 μm；直径3.5 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（80／20 体積）で溶離して精製し、35 cm³の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。オレンジ色の油状物の形態でN-[6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1.2 gを得た。

20

30

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.08 (s: 9H); 0.83 (幅広い t, J=8 Hz: 2H); 0.99 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.42 (幅広い t, J=7 Hz: 2H); 3.57 (幅広い t, J=8 Hz: 2H); 5.21 (s: 2H); 5.73 (s: 2H); 7.16 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.30~7.50 (mt: 4H); 7.51 (幅広い d, J=7.5 Hz: 2H); 7.73 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.85~7.95 (mt: 2H); 10.46 (分解不能なピーク: 1H)

【0090】

N-[6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1 M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム14 cm³をテトラヒドロフラン30 cm³中の前述のN-[6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1.2 gに添加した。反応媒体を17時間約66℃で加熱した。次に加熱を停止し、酢酸エチル75 cm³を添加した。この混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液50 cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液50 cm³で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径40~60 μm；直径3.5 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル（80／20 体積）で溶離して精製し、30 cm³の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。残存物をジイソプロピルエーテル2×2 cm³に取り上げた。この混合物を焼結漏斗を通して濾過し、乾燥（

40

50

90 Pa; 50℃) した後、融点 220℃ の白色固体の形態で N-[6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド 220 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 1.00 (幅広い t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt, 2H); 2.41 (t, J=7 Hz: 2H); 5.20 (s, 2H); 7.15 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.30~7.50 (mt: 3H); 7.33 (幅広い d, J=9 Hz: 1H); 7.51 (幅広い d, J=7.5 Hz: 2H); 7.57 (幅広い s: 1H); 7.68 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.83 (d, J=9 Hz: 1H); 10.31 (分解不能なピーク: 1H); 12.64 (分解不能なピーク: 1H)

【0091】

[実施例 33]

N-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド
ヨードトリメチルシラン 0.15 cm³、次にテトラヒドロフラン 5 cm³ をアセトニトリル 7.5 cm³ 中の前述の N-[6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド 200 mg に添加し、媒体を 2 時間約 82℃ に加熱した。ヨードトリメチルシラン 0.15 cm³ を添加し、加熱を 17 時間継続した。次に反応媒体を減圧下 (2 kPa; 40℃) に蒸発乾固させた。残存物を酢酸エチル 75 cm³ に取り上げ、この混合物を次に硫酸ナトリウム飽和水溶液 2×50 cm³ および塩化ナトリウム飽和水溶液 50 cm³ で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、減圧下 (2 kPa; 45℃) に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm; 直径 1.5 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、酢酸エチルで溶離して精製し、30 cm³ の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50℃) に蒸発させた。残存物をジイソプロピルエーテル 3×5 cm³ で洗浄した。これを焼結漏斗上で濾過し、乾燥 (90 Pa; 40℃) 後、融点約 235℃ の白色固体の形態で N-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド 100 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 0.98 (幅広い t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7.5 Hz: 2H); 6.88 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.29 (幅広い d, J=9 Hz: 1H); 7.51 (幅広い s: 1H); 7.55 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.80 (d, J=9 Hz: 1H); 9.56 (幅広い s: 1H); 12.29 (分解不能なピーク: 1H)

【0092】

[実施例 34]

N-[6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル]ベンゼンアミド

塩化ベンゾイル 0.69 cm³ を約 3℃ に冷却したピリジン 15 cm³ 中の 6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン 1 g に添加した。反応媒体を 12 時間かけて約 19℃ に戻し、次に減圧下 (2 kPa; 50℃) に蒸発させた。残存物を酢酸エチル 25 cm³ および蒸留水 25 cm³ に取り上げた。有機相を蒸留水 25 cm³ および塩化ナトリウム飽和水溶液 25 cm³ で洗浄した。得られた溶液を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、減圧下 (2 kPa; 50℃) に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm; 直径 4 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン/メタノール混合物 (99/1 体積) で溶離して精製し、15 cm³ の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50℃) に蒸発させた。乾燥 (90 Pa; 45℃) 後、融点 188℃ の白色固体の形態で N-[6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル]ベンゼンアミド 990 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 7.13 (dd, J=9 および 1.5 Hz: 1H); 7.50~7.70 (mt: 3H); 7.59 (幅広い s: 1H); 7.82 (d, J=9 Hz: 1H); 8.10 (幅広い d, J=7.5 Hz: 2H); 10.88 (分解不能なピーク: 1H); 12.95 (分解不能なピーク: 1H)

【0093】

[実施例 35]

N-[6-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-[2-(トリメチルシリル)エトキ

シ] メチル] -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド

3,4-ジフルオロフェニルボロン酸 645 mg、フッ化セシウム 1.24 g、酢酸パラジウム 13 mg および最後に 2-ジシクロヘキシルホスフィン-2- (N,N-ジメチルアミノ) ビフェニル 31 mg をジオキサン 30 cm³ 中の実施例 25 において前記した N-[6-クロロ-1-[[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル]-1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド 1 g に添加した。次に混合物を 17 時間約 100 °C に加熱した。次に混合物を約 19 °C に戻し、次に焼結漏斗を通して濾過し、減圧下 (2 kPa; 50 °C) に蒸発させた。残存物を酢酸エチル 75 cm³ および蒸留水 50 cm³ に取り上げた。不溶性の物質を焼結漏斗上で濾去した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、上記した条件下に減圧下に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm; 直径 3.5 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物 (80/20 体積) で溶離して精製し、35 cm³ の画分を収集した。期待される生成物を含む画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50 °C) に蒸発させた。オレンジ色の油状物の形態で N-[6-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-[[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル]-1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド 1.1 g を得た。

¹H NMR スペクトル (400 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): -0.08 (s: 9H); 0.85 (t, J=8 Hz: 2H); 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.70 (mt: 2H); 2.43 (t, J=7.5 Hz: 2H); 3.59 (t, J=8 Hz: 2H); 5.77 (s: 2H); 7.28 (tt, J=9 および 2 Hz: 1H); 7.55 (dd, J=9 および 2 Hz: 1H); 7.59 (mt: 2H); 7.95 (d, J=9 Hz: 1H); 8.12 (幅広い s: 1H); 10.53 (分解不能なピーク: 1H)

【0094】

N-[6-(3,5-ジフルオロフェニル)-1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム 14 cm³ をテトラヒドロフラン 30 cm³ 中の前述の N-[6-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-[[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル]-1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド 1.1 g に添加した。反応媒体を 18 時間約 66 °C で加熱した。次に加熱を停止し、酢酸エチル 100 cm³ を添加した。この混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 2×50 cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液 50 cm³ で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、減圧下 (2 kPa; 50 °C) に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm; 直径 3.5 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル (60/40 体積) で溶離して精製し、35 cm³ の画分を収集した。期待される生成物を含む画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50 °C) に蒸発させた。残存物をジイソプロピルエーテル 2×5 cm³ に取り上げた。この混合物を焼結漏斗を通して濾過し、減圧下に乾燥 (90 Pa; 50 °C) し、融点 260 °C の白色固体の形態で N-[6-(3,5-ジフルオロフェニル)-1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド 340 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 1.00 (t, J=7 Hz: 3H); 1.70 (mt: 2H); 2.42 (t, J=7 Hz: 2H); 7.27 (tt, J=9 および 2 Hz: 1H); 7.43 (dd, J=9 および 2 Hz: 1H); 7.52 (mt: 2H); 7.76 (幅広い s: 1H); 7.90 (d, J=9 Hz: 1H); 10.37 (分解不能なピーク: 1H); 12.83 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

【0095】

[実施例 36]

N-[6-(3-チオフェニル)-1-[[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル]-1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド

3-チエニルボロン酸 522 mg、フッ化セシウム 1.24 g、酢酸パラジウム 13 mg および最後に 2-ジシクロヘキシルホスフィン-2- (N,N-ジメチルアミノ) ビフェニル 31 mg をジオキサン 30 cm³ 中の実施例 25 において前記した N-[6-クロロ-1-[[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル]-1 H-インダゾール-3-

イル] ブタンアミド 1 g に添加した。次に混合物を 2 時間約 100 °C に加熱した。2-ジシクロヘキシルホスフィン-2-(N,N-ジメチルアミノ) ビフェニル 31 mg および酢酸パラジウム 13 mg を添加し、混合物を 17 時間還流した。次に混合物を約 19 °C に戻し、次に焼結漏斗を通して濾過し、酢酸エチル 75 cm³ および蒸留水 50 cm³ を添加した。不溶性の物質を焼結漏斗上で濾去した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、上記した条件下で減圧下に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm; 直径 4.5 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物 (90/10 体積) で溶離して精製し、50 cm³ の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50 °C) に蒸発させた。黄色油状物の形態で N-[6-(3-チオフェニル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド 570 mg を得た。

10

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): -0.08 (s: 9H); 0.85 (t, J=8 Hz: 2H); 0.99 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.42 (t, J=7.5 Hz: 2H); 3.58 (t, J=8 Hz: 2H); 5.72 (s: 2H); 7.55 (dd, J=8.5 および 1.5 Hz: 1H); 7.71 (d, J=2 Hz: 2H); 7.88 (d, J=8.5 Hz: 1H); 8.00 (t, J=2 Hz: 1H); 8.02 (幅広い s: 1H); 10.45 (分解不能なピーク: 1H)

【0096】

N-[6-(3-チオフェニル)-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム 8.2 cm³ をテトラヒドロフラン 20 cm³ 中の前述の N-[6-(3-チオフェニル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド 570 mg に添加した。反応媒体を 18 時間約 66 °C で加熱した。次に加熱を停止し、酢酸エチル 75 cm³ を添加した。この混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 2 × 50 cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液 50 cm³ で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、減圧下 (2 kPa; 50 °C) に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm; 直径 2.5 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル (60/40 体積) で溶離して精製し、20 cm³ の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50 °C) に蒸発させた。残存物をジイソプロピルエーテル 2 × 5 cm³ に取り上げた。この混合物を焼結漏斗を通して濾過し、減圧下 (2 kPa; 40 °C) に蒸発させ、乾燥 (90 Pa; 50 °C) した後、融点約 198 °C の白色固体の形態で N-[6-(3-チオフェニル)-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド 260 mg を得た。

20

30

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 7.45 (幅広い d, J=9 Hz: 1H); 7.60~7.75 (mt: 2H); 7.70 (幅広い s: 1H); 7.82 (d, J=9 Hz: 1H); 7.95 (dd, J=3 および 1.5 Hz: 1H); 10.32 (分解不能なピーク: 1H); 12.66 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

【0097】

[実施例 37]

40

N-[6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル]-2-チオフェンアセトアミド

2-チオフェンアセチルクロリド 0.73 cm³ を約 3 °C に冷却したピリジン 15 cm³ 中の 6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン 1 g に添加した。反応媒体を 21 時間かけて約 19 °C に戻し、次に減圧下 (2 kPa; 50 °C) に蒸発させた。残存物を酢酸エチル 25 cm³、テトラヒドロフラン 10 cm³ および蒸留水 25 cm³ に取り上げた。有機相を蒸留水 25 cm³ および塩化ナトリウム飽和水溶液 25 cm³ で洗浄した。得られた溶液を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗上で濾過し、ジメチルホルムアミド 5 cm³ ですすぎ、次に減圧下 (2 kPa; 50 °C) に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm; 直径 4 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン/メタノール (99/1 体積) で溶離して精製し、15 c

50

m³の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。乾燥（90 Pa；45℃）後、融点210℃の白色固体の形態でN-[6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル]-2-チオフェンアセトアミド210 mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 3.99 (s: 2H); 6.95~7.10 (m t: 2H); 7.09 (dd, J=9および2 Hz: 1H); 7.43 (dd, J=5および1.5 Hz: 1H); 7.53 (d, J=2 Hz: 1H); 7.82 (d, J=9 Hz: 1H); 10.76 (分解不能なピーク: 1H); 12.50~13.20 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

【0098】

[実施例38]

N-[5-[[(3-フルオロフェニル)スルホニル]アミノ]-1H-インダゾール-3-イル]ベンズアミド

N-[5-[[(3-フルオロフェニル)スルホニル]アミノ]-1H-インダゾール-3-イル]ベンズアミドはN-(5-アミノ-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド0.45 g、ピリジン10 cm³および(3-フルオロフェニル)スルホニルクロリド0.35 gから得てよい。即ちN-[5-[[(3-フルオロフェニル)スルホニル]アミノ]-1H-インダゾール-3-イル]ベンズアミド0.6 gを融点225℃の白色固体の形態で得た(C₂₀H₁₅FN₄O₃Sの元素分析値: 計算値(%): C: 58.53, H: 3.68, F: 4.63, N: 13.65, O: 11.69, S: 7.81, 測定値(%): C: 58.35, H: 3.42, N: 13.56, S: 7.44。

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 7.10 (dd, J=9および2 Hz: 1H); 7.39 (d, J=9 Hz: 1H); 7.40~7.70 (mt: 7H); 7.42 ((幅広い s: 1H); 8.07 (幅広い d, J=7.5 Hz: 2H); 10.20 (幅広い分解不能なピーク: 1H); 10.72 (幅広い s: 1H); 12.77 (幅広い s: 1H)

【0099】

N-(5-アミノ-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドはN-(5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド0.6 g、エタノール21 cm³、硫酸第1鉄4.2 g、水6.6 cm³および32%アンモニア水5.1 cm³から得てよい。即ちN-(5-アミノ-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド0.4 gを融点116℃の黄色粉末の形態で得た。

【0100】

N-(5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドは以下の通りに得てよく: 即ち、塩化ベンゾイル0.39 cm³を0℃に冷却した5-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン0.6 gおよびピリジン5 cm³の溶液に滴加した。媒体を20℃程度の室温に戻し、18時間攪拌した。蒸留水20 cm³を添加した後、媒体を酢酸エチル20 cm³および10 cm³で抽出した。有機相をあわせ、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させて濃縮した。このようにして得られた残存物を溶離剤としてジクロロメタン/メタノール混合物(99/1 体積)を用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにしてN-(5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド0.9 gを融点231℃のオレンジ色の固体の形態で得た。

【0101】

[実施例39]

N-[6-(2-フェニルエチル)-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン27.2 cm³をジオキサン35 cm³中のスチレン0.8 cm³の溶液にシリンジで添加し、混合物を1時間75℃で加熱した。5 N水酸化ナトリウム5.5 cm³を冷却溶液に添加し、その後、順次、実施例25において製造したN-[6-クロロ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1 g、フッ化セシウム1.2 g、2-ジシクロヘキシルホスフィノー2-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル32.2 mgおよび酢酸パラジ

10

20

30

40

50

ウム 12.3 mg を添加し、そして混合物を 3 時間還流下に加熱した。冷却後、水 50 cm³ および酢酸エチル 75 cm³ を添加し；有機相の安定化の後にその相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；40℃）に濃縮し、得られた粗生成物 4.5 g をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 3.5 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーに付し、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（75／25 体積）で溶離した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；40℃）に蒸発させ、黄色油状物の形態の N－〔6－（2－フェニルエチル）－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド 1.4 g を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): -0.06 (s: 9H); 0.83 (t, J=8 Hz: 2H); 0.97 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.67 (mt: 2H); 2.39 (t, J=7 Hz: 2H); 3.00 (mt: 4H); 3.53 (t, J=8 Hz: 2H); 5.62 (s: 2H); 7.04 (幅広い d, J=8.5 Hz: 1H); 7.15～7.40 (mt: 5H); 7.50 (幅広い s: 1H); 7.74 (d, J=8.5 Hz: 1H); 10.38 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=437 M⁺

m/z=320 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z=309 [M-C₆H₁₂OSi]⁺

【0102】

N－〔6－（2－フェニルエチル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム 19.2 cm³ をテトラヒドロフラン 40 cm³ 中の前述の N－〔6－（2－フェニルエチル）－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド 1.4 g の溶液に添加し、混合物を 18 時間還流した。酢酸エチル 100 cm³ を反応媒体に添加し、有機相を順次、炭酸水素ナトリウム飽和溶液 100 cm³、水 100 cm³ および塩化ナトリウム飽和溶液 50 cm³ で洗浄した。有機相を相の安定化の後に分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮し、オレンジ色の油状物の形態で得られた粗生成物 1.4 g をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 3.5 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（30／70 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を濃縮乾固して得られた黄色油状物 0.43 g から、ジイソプロピルエーテル 20 cm³ を用いた磨砕と濾過の後に、70% の純度で白色固体 0.34 g を得た。HPLC-MS による精製の後、得られた生成物 0.11 g をジイソプロピルエーテル 10 cm³ で磨砕し、ジイソプロピルエーテル 5 cm³ で洗浄し、次に減圧下（90 Pa；40℃）に乾燥し、融点 175℃ の白色固体の形態で N－〔6－（2－フェニルエチル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド 0.10 g を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 0.97 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.67 (mt: 2H); 2.38 (t, J=7 Hz: 2H); 2.99 (mt: 4H); 6.97 (幅広い d, J=9 Hz: 1H); 7.15～7.35 (mt: 5H); 7.20 (幅広い s: 1H); 7.77 (d, J=9 Hz: 1H); 10.22 (幅広い s: 1H); 12.44 (幅広い s: 1H)

【0103】

〔実施例 40〕

6,7-ジフルオロ－1H－インダゾール－3－アミン

ヒドラジン 1 水和物 0.32 cm³ を無水エタノール 10 cm³ 中の 2,3,4-トリフルオロベンズニトリル 0.46 cm³ に添加した。媒体を 17 時間約 75℃ で加熱し、次に酢酸エチル 10 cm³、テトラヒドロフラン 5 cm³ および蒸留水 5 cm³ を添加した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、蒸留水 10 cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液 10 cm³ で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させた。得られた残存物をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 1.5 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（50／50 体積

）で溶離して精製した。期待される生成物を合わせ、次に減圧下（2 kPa；40℃）に蒸発させ；乾燥（90 Pa；40℃）後、融点183℃の白色固体の形態で6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-アミン100mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 5.57 (分解不能なピーク: 2H); 6.93 (mt: 1H); 7.52 (ddd, J=8.5~4.5および1 Hz : 1H); 12.01 (分解不能なピーク: 1H)

【0104】

N-（6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル）ブタンアミド

ブチリルクロリド0.61cm³を約3℃に冷却後のピリジン15cm³中の前述の6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-アミン1gに添加し、そして、混合物を76時間室温で放置した。反応媒体を減圧下（2 kPa；40℃）に濃縮し、残存物を酢酸エチル25cm³および水25cm³に取り上げた。有機相を蒸留水25cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液25cm³で洗浄した。硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；40℃）に濃縮した後、得られた残存物をシリカゲルカラム（粒径40~60μm；直径3cm）上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン/メタノール混合物（98/2 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；40℃）に蒸発させ、乾燥（90 Pa；40℃）後、融点191℃の白色固体の形態でN-（6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル）ブタンアミド569mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.97 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.67 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 7.10 (mt: 1H); 7.63 (幅広い dd, J=9および4.5 Hz: 1H); 10.47 (幅広い分解不能なピーク: 1H); 13.35 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

【0105】

[実施例41]

N-〔6-（4-メトキシフェニル）-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

4-メトキシフェニルボロン酸900mg、フッ化セシウム1.24g、酢酸パラジウム13.5mgおよび最後に2-ジクロヘキシルホスフィン-2'-（N,N-ジメチルアミノ）ビフェニル31mgをジオキサン30cm³中の実施例25において前記したN-〔6-クロロ-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド1gに添加した。次に混合物を20時間約100℃に加熱し、温度を72時間かけて約19℃に戻し、次に反応媒体を焼結漏斗を通して濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。残存物を酢酸エチル50cm³および蒸留水50cm³に取り上げた。有機相を再度蒸留水50cm³および塩化ナトリウム飽和水溶液50cm³で洗浄した。水相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、上記した条件下に減圧下に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径40~60μm；直径3.5cm）上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物（80/20 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ；乾燥（90 Pa；50℃）後、黄色油状物の形態でN-〔6-（4-メトキシフェニル）-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド1gを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.09 (s: 9H); 0.83 (t, J=8 Hz: 2H); 0.97 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.41 (t, J=7 Hz: 2H); 3.56 (t, J=8 Hz: 2H); 3.83 (s: 3H); 5.72 (幅広い s: 2H); 7.08 (幅広い d, J=8.5 Hz: 2H); 7.42 (幅広い d, J=8.5 Hz: 1H); 7.72 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.85~7.95 (mt: 2H); 10.45 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=437 M⁺

m/z=320 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z=309 [M-C₆H₁₂OSi]⁺

【0106】

10

20

30

40

50

N-〔6-〔4-メトキシフェニル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド
 テトラヒドロフラン中の1 M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム13.6 cm³をテトラヒドロフラン30 cm³中の前述のN-〔6-〔4-メトキシフェニル〕-1-〔〔2-〔トリメチルシリル〕エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド1 gに添加し、反応媒体を19時間約66℃で加熱した。次に加熱を停止し、酢酸エチル75 cm³を添加した。この混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液2×50 cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液50 cm³で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2 kPa; 50℃)に蒸発させて濃縮乾固させた。残存物をシリカゲルカラム(粒径40~60 μm; 直径2.5 cm)上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、酢酸エチル/シクロヘキサン混合物(60/40 体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2 kPa; 50℃)に蒸発させた。残存物をジイソプロピルエーテル10 cm³に取り上げ、濾過し、ジイソプロピルエーテル2×5 cm³、次いで酢酸エチル2×5 cm³で洗浄し; 乾燥(90 Pa; 50℃)後、融点210℃の白色生成物の形態でN-〔6-〔4-メトキシフェニル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド500 mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.99 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.41 (t, J=7 Hz: 2H); 3.83 (s: 3H); 7.06 (d mt, J=8.5 Hz: 2H); 7.33 (dd, J=9および1.5 Hz: 1H); 7.56 (幅広い s: 1H); 7.78 (d mt, J=8.5 Hz: 2H); 7.83 (d, J=9 Hz: 1H); 10.31 (分解不能なピーク: 1H); 12.62 (分解不能なピーク: 1H)

【0107】

[実施例42]

N-〔6-〔4-(メチルチオ)フェニル〕-1-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

86% 4-メチルチオフェニルボロン酸0.81 g、フッ化セシウム1.24 g、酢酸パラジウム13.5 mgおよび最後に2-ジシクロヘキシルホスフィン-2-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル31 mgをジオキサン30 cm³中の実施例25において前記したN-〔6-クロロ-1-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド1 gに添加した。次に混合物を20時間約100℃に加熱し、温度を72時間かけて室温に戻し、次に反応媒体を焼結漏斗上で濾過し、減圧下(2 kPa; 50℃)に蒸発させた。上記実施例41と同様に後処理および精製を行い、N-〔6-(4-メチルチオフェニル)-1-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド0.60 gを黄色油状物の形態で得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.09 (s: 9H); 0.83 (t, J=8 Hz: 2H); 0.97 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.41 (t, J=7 Hz: 2H); 2.55 (s: 3H); 3.57 (t, J=8 Hz: 2H); 5.73 (s: 2H); 7.40 (幅広い d, J=8.5 Hz: 2H); 7.45 (dd, J=8.5および1.5 Hz: 1H); 7.75 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.91 (d, J=8.5 Hz: 1H); 7.94 (s: 1H); 10.47 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=455 M⁺

m/z=338 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z =327 [M-C₆H₁₂OSi]⁺

【0108】

N-〔6-(4-メチルチオフェニル)-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1 M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム17.9 cm³をテトラヒドロフラン30 cm³中の前述のN-〔6-(4-メチルチオフェニル)-1-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド600 mgに添加した。反応媒体を18時間約66℃で加熱し、次に加熱を停止し、酢酸エチル75 cm³を添加した。この混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液2×50 cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液50 cm³で洗浄した。有機相の安定化の後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2 kPa; 5

0℃)に濃縮させた。残存物をシリカゲルカラム(粒径40~60μm;直径2.5cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、酢酸エチル/シクロヘキサン(60/40体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa;50℃)に蒸発させた。残存物をジイソプロピルエーテル10cm³に取り上げ、濾過し、ジイソプロピルエーテル2×5cm³、次いで酢酸エチル2×3cm³で洗浄し;乾燥(90Pa;50℃)後、融点225℃の白色生成物の形態でN-[6-[4-(メチルチオ)フェニル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド320mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.99 (t, J=7.5Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 2.54(s: 3H); 7.36 (dd, J=9および1.5 Hz: 1H); 7.39 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.62 (幅広い s: 1H); 7.70 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.86 (d, J=9 Hz: 1H); 10.33 (分解不能なピーク: 1H); 12.69 (分解不能なピーク: 1H)

【0109】

[実施例43]

N-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸840mg、フッ化セシウム1.24g、酢酸パラジウム13.5mgおよび最後に2-ジシクロヘキシルホスフィン-2-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル31mgをジオキサン30cm³中の実施例25において前記したN-[6-クロロ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1gに添加した。次に反応媒体を20時間約102℃に加熱し、室温に戻し、酢酸エチル75cm³で希釈し、セライトを充填した焼結漏斗を通して濾過し、減圧下(2kPa;50℃)に濃縮乾固させた。上記実施例41と同様に後処理および精製を行った。N-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1gを黄色油状物の形態で得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.09 (s: 9H); 0.83 (t, J=8 Hz: 2H); 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.42 (t, J=7 Hz: 2H); 3.57 (t, J=8 Hz: 2H); 5.74 (幅広い s: 2H); 7.46 (dd, J=8.5および1.5 Hz: 1H); 7.50 (幅広い d, J=8.5 Hz: 2H); 7.90 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.94 (d, J=8.5 Hz: 1H); 7.99 (幅広い s: 1H); 10.49 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=493 M⁺

m/z=376 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z=365 [M-C₆H₁₂OSi]⁺

【0110】

N-[6-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム12.1cm³をテトラヒドロフラン30cm³中の前述のN-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1gに添加した。反応媒体を18時間約66℃で加熱し、次に加熱を停止し、酢酸エチル75cm³を添加した。この混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液2×50cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液50cm³で洗浄した。有機相の安定化の後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2kPa;50℃)に濃縮させた。残存物をシリカゲルカラム(粒径40~60μm;直径2.5cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、酢酸エチル/シクロヘキサン(60/40体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa;50℃)に蒸発させ;残存物をジイソプロピルエーテル10cm³に取り上げ、焼結漏斗上で濾過し、順次、ジイソプロピルエーテル10cm³、次いで酢酸エチル2×2cm³で洗浄した。乾燥(90Pa;50℃)後、融点234

℃の白色生成物の形態でN-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド520mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.99 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.41 (t, J=7 Hz: 2H); 7.38 (幅広い d, J=9 Hz: 1H); 7.52 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.67 (幅広い s: 1H); 7.86 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.89 (d, J=9 Hz: 1H); 10.36 (分解不能なピーク: 1H); 12.75 (分解不能なピーク: 1H)

【0111】

[実施例44]

N-[(6-(2-プロペニル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル] -1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

フッ化セシウム1.24g、2-アリル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン0.77cm³、2-ジシクロヘキシルホスフィン-2'- (N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル31.5mgおよび酢酸パラジウム13.5mgを順次、ジオキサン30cm³中の実施例25において前記したN-[6-クロロ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル] -1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1gの溶液に添加し、混合物を18時間還流した。反応媒体を濾過し、酢酸エチル2×50cm³に取り上げ、有機相を順次、水50cm³、および、塩化ナトリウム飽和溶液50cm³で洗浄した。放置により有機相を分離し、硫酸ナトリウム上に乾燥し、減圧下(2kPa; 50℃)に濃縮乾固した後、得られた茶色の油状物1.3gをシリカゲルカラム(粒径40~60μm; 直径4.5cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(90/10体積)で溶離して精製した。濃縮および乾燥(90Pa; 45℃)後、75%の純度で黄色油状物の形態でN-[(6-(2-プロペニル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル] -1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド0.72gを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.08 (s: 9H); 0.82 (t, J=8 Hz: 2H); 0.96 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.66 (mt: 2H); 2.39 (t, J=7Hz: 2H); 3.45~3.60 (mt: 4H); 5.05~5.20 (mt: 2H); 5.62 (s: 2H); 6.02 (mt, 1H); 6.98 (幅広い d, J=8.5 Hz: 1H); 7.45 (幅広い s: 1H); 7.75 (d, J=8.5 Hz: 1H), 10.38 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=373 M⁺

m/z=256 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z=245 [M-C₆H₁₂OSi]⁺

【0112】

N-[(6-(1-プロペニル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム11.2cm³をテトラヒドロフラン25cm³中のN-[6-(1-プロペニル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル] -1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド0.70gの溶液に添加し、混合物を18時間還流下に加熱した。酢酸エチル75cm³を反応媒体に添加し、有機相を順次、炭酸水素ナトリウム飽和溶液2×50cm³、次いで塩化ナトリウム飽和溶液2×50cm³で洗浄した。有機相の安定化の後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2kPa; 50℃)に濃縮乾固し、茶色固体0.70gを得た。粗生成物をシリカゲルカラム(粒径40~60μm; 直径2.5cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより精製し、シクロヘキサン/酢酸エチル(70/30体積)で溶離した。画分を濃縮後、期待される生成物を50%含有する混合物0.3gを得た。画分を最終HPLC(Hypurity; C₁₈, 5μmカラム; 長さ100mm、直径30mm、溶離剤: メタノール-アセトニトリル-水(38/38/24体積)、0.05%トリフルオロ酢酸含有; 流量20cm³/分)に付し、濃縮乾固し、酢酸エチル5cm³中に取り上げ、濾過して乾燥し(2kPa; 45℃)、融点195℃の白色結晶の形態でN-[6-(1-プロペニル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド12mgを得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 0.97 (幅広い t, $J=7.5$ Hz: 3H); 1.66 (mt: 2H); 1.89 (幅広い d, $J=6$ Hz: 3H); 2.37 (t, $J=7$ Hz: 2H); 6.38 (mt: 1H); 6.55 (幅広い d, $J=16$ Hz: 1H); 7.17 (幅広い d, $J=8.5$ Hz: 1H); 7.29 (幅広い s: 1H); 7.69 (d, $J=9$ Hz: 1H); 10.24 (分解不能なピーク: 1H); 12.52 (分解不能なピーク: 1H)

【0113】

[実施例45]

N-〔6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル〕-2-ピリジンカルボキサミド

ジイソプロピルアミン 4.2 cm^3 をピリジン 15 cm^3 中の 6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン 1 g に添加した。反応媒体を約 8°C に冷却し、塩酸ピコリノイルクロリド 1.08 g に添加し、温度を 18 時間かけて室温に戻した。反応媒体を減圧下 (2 kPa ; 40°C) に濃縮乾固し、残存物を酢酸エチル 25 cm^3 および蒸留水 25 cm^3 に取り上げた。有機相を水 25 cm^3 、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液 25 cm^3 で洗浄した。硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下 (2 kPa ; 40°C) に濃縮し、残存物をシリカゲルカラム (粒径 $40\sim60\text{ }\mu\text{m}$; 直径 3 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン/メタノール混合物 (99/1 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa ; 50°C) に蒸発させ、残存物をジイソプロピルエーテル $2\times15\text{ cm}^3$ に取り上げた。焼結漏斗上で濾過し、減圧下に乾燥 (90 Pa ; 50°C) し、融点 177°C の白色固体の形態で N-〔6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル〕-2-ピリジンカルボキサミド 572 mg を得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 7.14 (dd, $J=9$ および 2 Hz: 1H); 7.60 (d, $J=2$ Hz: 1H); 7.73 (ddd, $J=6.5\sim5$ および 1.5 Hz: 1H); 7.95 (d, $J=9$ Hz: 1H); 8.12 (スピリット t, $J=7.5$ および 2 Hz: 1H); 8.21 (幅広い d, $J=7.5$ Hz: 1H); 8.79 (幅広い d, $J=5$ Hz: 1H); 10.50~11.40 (幅広い分解不能なピーク: 1H); 12.30~13.40 (非常に幅広い分解不能なピーク: 1H)

【0114】

[実施例46]

N-〔6-(4-フルオロフェニル)-1-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

4-フルオロフェニルボロン酸 840 mg 、フッ化セシウム 1.24 g 、酢酸パラジウム 13.5 mg および最後に 2-ジシクロヘキシルホスフィン-2-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル 31 mg をジオキサン 30 cm^3 中の実施例 25 において前記した N-〔6-クロロ-1-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 1 g に添加した。次にこの混合物を 22 時間約 102°C に加熱し、次に室温に戻した。反応媒体を酢酸エチル 75 cm^3 に取り上げ、セライトを充填した焼結漏斗上で濾過し、次に減圧下 (2 kPa ; 50°C) に濃縮乾固させた。上記実施例 41 と同様に後処理および精製を行った。N-〔6-(4-フルオロフェニル)-1-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 580 mg を黄色油状物の形態で得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): -0.09 (s: 9H); 0.83 (t, $J=8$ Hz: 2H); 0.97 (t, $J=7.5$ Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.41 (t, $J=7$ Hz: 2H); 3.56 (t, $J=8$ Hz: 2H); 5.73 (s: 2H); 7.35 (t, $J=9$ Hz: 2H); 7.44 (幅広い dd, $J=9$ および 1.5 Hz: 1H); 7.82 (dd, $J=9$ および 5.5 Hz: 2H); 7.92 (d, $J=9$ Hz: 1H); 7.94 (幅広い s: 1H); 10.48 (分解不能なピーク: 1H)

EI $m/z=427\text{ M}^+$

$m/z=310\text{ [M-OCH}_2\text{CH}_2\text{Si(CH}_3)_3]^+$

$m/z=299\text{ [M-C}_6\text{H}_5\text{OSi}]^+$

【0115】

N-〔6-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム 8.1 cm^3 をテトラヒドロフラン 30 cm^3 中の前記の N- [6- (4-フルオロフェニル) -1- [[2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド 580 mg に添加し、反応媒体を 22 時間約 66°C に加熱した。次に加熱を停止し、酢酸エチル 75 cm^3 を添加し、得られた混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 50 cm^3 、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液 50 cm^3 で洗浄した。有機相の安定化の後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下 (2 kPa ; 50°C) に濃縮乾固した。残存物をシリカゲルカラム (粒径 $40 \sim 60 \mu\text{m}$; 直径 2.5 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル ($40/60$ 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa ; 50°C) に蒸発させた。残存物をジイソプロピルエーテル 10 cm^3 に取り上げ、濾過し、順次、ジイソプロピルエーテル 5 cm^3 および酢酸エチル $2 \times 3 \text{ cm}^3$ で洗浄し; 乾燥 (90 Pa ; 50°C) 後、融点 232°C の白色生成物の形態で N- [6- (4-フルオロフェニル) -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド 250 mg を得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppm の δ): 0.98 (t, $J=7.5 \text{ Hz}$: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.39 (t, $J=7 \text{ Hz}$: 2H); 7.30 (d, $J=9 \text{ Hz}$: 1H); 7.32 (t, $J=9 \text{ Hz}$: 2H); 7.61 (幅広い s: 1H); 7.78 (dd, $J=9$ および 6 Hz : 2H); 7.87 (d, $J=9 \text{ Hz}$: 1H); 10.33 (分解不能なピーク: 1H); 12.70 (分解不能なピーク: 1H)

【0116】

[実施例 47]

N- [6- [(1,1-ジメチルエチル) フェニル] -1- [[2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド

4-*t*-ブチルフェニルボロン酸 840 mg 、フッ化セシウム 1.24 g 、酢酸パラジウム 13.5 mg および最後に 2-ジシクロヘキシルホスフィン-2- (N,N-ジメチルアミノ) ビフェニル 31 mg をジオキサン 30 cm^3 中の実施例 25 において前記した N- [6-クロロ-1- [[2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド 1 g に添加した。混合物を 21 時間約 102°C に加熱し、次に室温に戻し、反応媒体を酢酸エチル 75 cm^3 で希釈し、セライトを充填した焼結漏斗を通して濾過し、減圧下 (2 kPa ; 50°C) に濃縮乾固させた。上記実施例 41 と同様に後処理および精製を行った。N- [6- [4- (1,1-ジメチルエチル) フェニル] -1- [[2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド 1.13 g を黄色油状物の形態で得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppm の δ): -0.08 (s: 9H); 0.83 (t, $J=8 \text{ Hz}$: 2H); 0.98 (t, $J=7.5 \text{ Hz}$: 3H); 1.35 (s: 9H); 1.68 (mt: 2H); 2.41 (t, $J=7 \text{ Hz}$: 2H); 3.57 (t, $J=8 \text{ Hz}$: 2H); 5.72 (幅広い s: 2H); 7.44 (幅広い d, $J=9 \text{ Hz}$: 1H); 7.53 (幅広い d, $J=8 \text{ Hz}$: 2H); 7.70 (幅広い d, $J=8 \text{ Hz}$: 2H); 7.89 (d, $J=9 \text{ Hz}$: 1H); 7.91 (幅広い s: 1H); 10.46 (分解不能なピーク: 1H)

EI $m/z=465 \text{ M}^+$

$m/z=348$ $[\text{M}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$

$m/z=337$ $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{OSi}]^+$

【0117】

N- [6- [4- (1,1-ジメチルエチル) フェニル] -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム 14.6 cm^3 をテトラヒドロフラン 30 cm^3 中の N- [6- [4- (1,1-ジメチルエチル) フェニル] -1- [[2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド 1.13 g に添加した。反応媒体を 22 時間約 66°C に加熱し、次に加熱を停止し、酢酸エチル 75 cm^3 を添加し、有機相を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 75 cm^3 、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液 50 cm^3 で洗浄した。有機相を硫酸

マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固した。残存物をシリカゲルカラム（粒径40～60 μm；直径2.5 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル（70／30 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ、残存物をジイソプロピルエーテル10 cm³に取り上げ、焼結漏斗上で濾過し、順次、ジイソプロピルエーテル10 cm³および酢酸エチル2×5 cm³で洗浄した。乾燥（90 Pa；50℃）後、融点246℃の白色生成物の形態でN-[6-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド320 mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.99 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.36 (s: 9H); 1.70 (mt: 2H); 2.41 (t, J=7 Hz: 2H); 7.36 (幅広い d, J=9 Hz: 1H); 7.52 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.61 (幅広い s: 1H); 7.66 (幅広い d, J=8.5 Hz: 2H); 7.85 (d, J=9 Hz: 1H); 10.32 (分解不能なピーク: 1H); 12.66 (分解不能なピーク: 1H)

【0118】

[実施例48]

N-[6-ブロモ-7-アミノ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

水25 cm³に溶解した硫酸第一鉄7水和物4.25 gを約5℃に冷却したエタノール20 cm³中の実施例29において記載したN-[6-ブロモ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド510 mgに滴加した。温度が約28℃に上昇し、混合物を30分間攪拌放置し、次に28%アンモニア水5.2 cm³を添加し、混合物を2時間還流し、更に28%アンモニア水2×1.5 cm³を添加し、混合物を更に10分間攪拌放置し、セライトを充填した焼結漏斗を通して熱時濾過した。沈殿をメタノール20 cm³ですすぎ、濾液を減圧下（2 kPa；40℃）に濃縮乾固した。残存物を酢酸エチル50 cm³に取り上げ、炭酸水素ナトリウム飽和溶液25 cm³、次いで塩化ナトリウム飽和溶液25 cm³で洗浄した。有機相の安定化の後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、減圧下（2 kPa；40℃）に濃縮した。乾燥（90 Pa；50℃）後、モーブ色の固体の形態でN-[6-ブロモ-7-アミノ-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド55 mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.95 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.65 (mt: 2H); 2.35 (t, J=7 Hz: 2H); 5.47 (幅広い s: 2H); 6.901 (d, J=8.5 Hz: 1H); 7.00 (d, J=8.5 Hz: 1H); 10.18 (幅広い s: 1H); 12.38 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=296M⁺

m/z=226 [M-C₄H₆O]⁺

【0119】

[実施例49]

N-[6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸775 mg、フッ化セシウム1.24 g、酢酸パラジウム13.5 mgおよび最後に2-ジシクロヘキシルホスフィン-2-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル31 mgをジオキサン30 cm³中の実施例25において前記したN-[6-クロロ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1 gに添加した。次に混合物を18時間還流し、次に室温に戻し、反応媒体を酢酸エチル75 cm³で希釈し、セライトを充填した焼結漏斗を通して濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させた。上記実施例41と同様に後処理および精製を行った。N-[6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1 gを純度95%の黄色油状物の形態で得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.09 (s: 9H); 0.83 (t, J=8 Hz: 2H); 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.42 (t, J=7 Hz: 2H); 3.56 (t, J=8 Hz: 2H); 5.75 (s: 2H); 7.52 (幅広い d, J=8.5 Hz: 1H); 7.88 (幅広い d, J=8.5

Hz: 2H); 7.97 (d, J=8.5 Hz: 1H); 8.01 (幅広い d, J=8.5 Hz: 2H); 8.07 (幅広い s: 1H); 10.51 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=477 M⁺

m/z=360 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z=349 [M-C₆H₁₂OSi]⁺

【0120】

N-[6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム12.6 cm³をテトラヒドロフラン30 cm³中のN-[6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1 gの溶液に添加した。反応媒体を酢酸エチル75 cm³で希釈し、有機相を炭酸水素ナトリウム飽和溶液2×50 cm³および塩化ナトリウム飽和溶液2×50 cm³で洗浄した。有機相の安定化の後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2 kPa; 50℃)に濃縮乾固し、茶色固体0.95 gを得た。粗生成物をシリカゲルカラム(粒径40~60 μm; 直径2.5 cm)上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル(60/40 体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含む画分を合わせ、減圧下(2 kPa; 50℃)に蒸発させ、得られたクリーム色の結晶0.60 gをジイソプロピルエーテル10 cm³に取り上げ、濾過し、減圧下に乾燥(90 Pa; 50℃)し、融点260℃超の白色結晶の形態でN-[6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド0.47 gを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.41 (t, J=7 Hz: 2H); 7.42 (dd, J=9および1.5 Hz: 1H); 7.73 (幅広い s: 1H); 7.85 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.92 (d, J=9 Hz: 1H); 7.97 (d, J=8.5 Hz: 2H); 10.37 (分解不能なピーク: 1H)

【0121】

[実施例50]

N-[6-(4-メチルフェニル)-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

4-メチルフェニルボロン酸555 mg、フッ化セシウム1.24 g、酢酸パラジウム13.5 mgおよび最後に2-ジシクロヘキシルホスフィン-2-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル31 mgをジオキサン30 cm³中の実施例25において前記したN-[6-クロロ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1 gに添加し、次に混合物を5時間30分約104℃に加熱し、次に温度を16時間かけて室温に戻した。反応媒体を酢酸エチル75 cm³で希釈し、セライトを充填した焼結漏斗を通して濾過し、濾液を減圧下(2 kPa; 50℃)に濃縮乾固させた。上記実施例41と同様に後処理および精製を行った。N-[6-(4-メチルフェニル)-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1.1 gを黄色油状物の形態で得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.09 (s: 9H); 0.83 (t, J=8 Hz: 2H); 0.97 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.38 (s: 3H); 2.41 (t, J=7 Hz: 2H); 3.56 (t, J=8 Hz: 2H); 5.73 (s: 2H); 7.32 (幅広い d, J=8 Hz: 2H); 7.44 (幅広い d, J=9 Hz: 1H); 7.68 (幅広い d, J=8 Hz: 2H); 7.90 (d, J=9 Hz: 1H); 7.92 (幅広い s: 1H); 10.46 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=423 M⁺

m/z=306 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z=295 [M-C₆H₁₂OSi]⁺

【0122】

N-[6-(4-メチルフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1 M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム14.6 cm³をテトラヒドロフラン30 cm³中の前述したN-[6-(4-メチルフェニル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1.1 gに添加した。反応媒体を18時間約66℃に加熱し、次に加熱を停止した。酢酸エチル75 cm³を反応媒体に添加し、有機相を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液2×55 cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液50 cm³で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2 kPa; 50℃)に濃縮乾固した。残存物をシリカゲルカラム(粒径40~60 μm; 直径2.5 cm)上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、酢酸エチル/シクロヘキサン(70/30 体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2 kPa; 50℃)に蒸発させた。残存物をジイソプロピルエーテル10 cm³に取り上げ、濾過し、順次、ジイソプロピルエーテル10 cm³および酢酸エチル3×3 cm³で洗浄した。乾燥(90 Pa; 50℃)後、融点210℃の白色生成物の形態でN-[6-(4-メチルフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド500 mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.37 (s: 3H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 7.31 (d, J=8 Hz: 2H); 7.35 (mt: 1H); 7.59 (幅広い s: 1H); 7.63 (d, J=8 Hz: 2H); 7.85 (d, J=9 Hz: 1H); 10.32 (幅広い s: 1H); 12.65 (分解不能なピーク: 1H)

【0123】

[実施例51]

N-[6-ブロモ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

ジメチルホルムアミド50 cm³中の実施例24において製造したN-(6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド6 gの溶液をジメチルホルムアミド20 cm³中の油中60%水素化ナトリウム1.1 gの懸濁液に滴加し、0℃に冷却し、その後、10℃のジメチルホルムアミド10 cm³中の2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリドの溶液4.5 cm³を添加し、反応媒体を室温に戻した。酢酸エチル100 cm³を反応媒体に添加し、その後水2×50 cm³で洗浄し、有機相の安定化の後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、減圧下(2 kPa; 45℃)に濃縮乾固し、固体6.9 gを得た。粗生成物をシリカゲルカラム(粒径40~60 μm; 直径3.5 cm)上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル勾配(100/0から90/10 体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を濃縮乾固し、オフホワイトの固体の形態でN-[6-ブロモ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド2.9 gを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.07 (s: 9H); 0.83 (t, J=8 Hz: 2H); 0.97 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.67 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 3.53 (t, J=8 Hz: 2H); 5.67 (s: 2H); 7.29 (dd, J=9および1.5 Hz: 1H); 7.82 (d, J=9 Hz: 1H); 8.01 (d, J=1.5 Hz: 1H); 10.54 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=411 M⁺

m/z=294 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z=283 [M-C₆H₁₂OSi]⁺

【0124】

N-[6-(3,5-ジクロロフェニル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

3,5-ジクロロフェニルボロン酸0.44 g、水18 cm³に溶解した炭酸ナトリウム0.64 g、および、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム0.186 gをジオキサン30 cm³中の前述のN-[6-ブロモ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1 gに添加し、混合物を18時間還流した。反応媒体を酢酸エチル75 cm³および水50 cm³で希釈し、次に

媒体をセライトを充填した焼結漏斗を通して濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固した。上記実施例41と同様に後処理および精製を行った。N-[6-(3,5-ジクロロフェニル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド0.90gを黄色のワックス状物の形態で得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.09 (s: 9H); 0.85 (t, J=8 Hz: 2H); 0.99 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.42 (t, J=7 Hz: 2H); 3.58 (t, J=8 Hz: 2H); 5.77 (s: 2H); 7.53 (dd, J=8.5および1.5 Hz: 1H); 7.66 (t, J=2Hz: 1H); 7.87 (d, J=2 Hz: 2H); 7.95 (d, J=8.5 Hz: 1H); 8.14 (幅広い s: 1H); 10.51 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=477 M⁺

m/z=360 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z=349 [M-C₆H₁₂OSi]⁺

【0125】

N-[6-(3,5-ジクロロフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム11.2cm³をテトラヒドロフラン20cm³中の前述したN-[6-(3,5-ジクロロフェニル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1gに添加し、次に反応媒体を18時間約65℃に加熱し、加熱を停止し、酢酸エチル75cm³を添加した。有機相を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液2×25cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液50cm³で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。乾燥（90Pa；50℃）後、白色生成物の形態でN-[6-(3,5-ジクロロフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド290mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.98 (幅広い t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 7.40 (幅広い d, J=8.5 Hz: 1H); 7.63 (t, J=2 Hz: 1H); 7.75 (幅広い s: 1H); 7.81 (d, J=2 Hz: 2H); 7.89 (d, J=8.5Hz: 1H); 10.37 (分解不能なピーク: 1H); 12.70~12.95 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=347 M⁺

m/z=277 [M-C₄H₆O]

【0126】

[実施例52]

N-[6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル]-3,5-ジクロロベンズアミド

3,5-ジクロロベンゾイルクロリド0.83cm³を約3℃にまでアイスバス中で冷却した後のピリジン15cm³中の6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン1gに添加し、次に混合物をこの温度で10分間攪拌し、18時間かけて室温に戻した。次に反応媒体を減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固し、残存物を酢酸エチル25cm³および水25cm³に取り上げた。形成した沈殿を濾過し、乾燥（90Pa；50℃）後、融点約240℃の白色固体の形態でN-[6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル]-3,5-ジクロロベンズアミド700mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 7.15 (dd, J=8.5および2 Hz: 1H); 7.50~7.65 (mt: 2H); 7.72 (d, J=8.5 Hz: 1H); 7.79 (幅広い s: 1H); 7.90 (d, J=8.5 Hz: 1H); 11.06 (幅広い s: 1H)

【0127】

[実施例53]

N-[6-(4-クロロフェニル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

4-クロロフェニルボロン酸512mg、炭酸カリウム578mgおよびテトラキス(トリフェニル)パラジウム167mgをジオキサン40cm³中の実施例51に記載したN-[6-ブロモ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-イン

10

20

30

40

50

ダゾール-3-イル] ブタンアミド 900 mg に添加した。次に混合物を 2 時間 104℃ に加熱し、16 時間かけて温度を約 19℃ に戻した。反応媒体を酢酸エチル 75 cm³ で希釈し、セライトを充填した焼結漏斗を通して濾過し、減圧下 (2 kPa; 50℃) に濃縮乾固した。残存物を酢酸エチル 100 cm³ および水 50 cm³ に取り上げた。有機相を再度塩化ナトリウム飽和水溶液 25 cm³ で洗浄し、次に、相が安定化した後分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下 (2 kPa; 50℃) に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm; 直径 2.5 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル (80/20 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50℃) に蒸発させ; 黄色のワックス状物の形態で N-[6-(4-クロロフェニル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド 600 mg を得た。

10

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): -0.09 (s: 9H); 0.83 (t, J=8 Hz: 2H); 0.97 t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.41 (t, J=7 Hz, 2H); 3.56 (t, J=8Hz: 2H); 5.73 (s: 2H); 7.46 (幅広い d, J=9 Hz: 1H); 7.58 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.81 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.93 (d, J=9 Hz: 1H); 7.98 (幅広い s: 1H); 10.49 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=443 M⁺

m/z=326 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z=315 [M-C₆H₁₂OSi]⁺

20

【0128】

N-[6-(4-クロロフェニル)-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム 9.5 cm³ をテトラヒドロフラン 20 cm³ 中の前述した N-[6-(4-クロロフェニル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド 600 mg の溶液に添加し、次に反応媒体を 18 時間約 65℃ に加熱し、加熱を停止し、酢酸エチル 40 cm³ を添加した。有機相を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 2 × 30 cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液 30 cm³ で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下 (2 kPa; 50℃) に蒸発させた。乾燥 (90 Pa; 50℃) 後、ベージュ色の粉末の形態で N-[6-(4-クロロフェニル)-1H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド 238 mg を得た。

30

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 0.98 (幅広い t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 7.35 (幅広い d, J=8.5 Hz: 1H); 7.55 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.64 (幅広い s: 1H); 7.77 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.88 (d, J=8.5 Hz: 1H); 10.34 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=313 M⁺

m/z=243 [M-C₄H₆O]⁺

【0129】

[実施例 54]

トリフルオロ酢酸 N-[6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル] ベンゼンプロパンアミド

40

ヒドロシナモイルクロリド 0.88 cm³ を約 5℃ に冷却後のピリジン 15 cm³ 中の 6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン 1 g に添加し、次に混合物を 18 時間かけて室温に戻した。次に反応媒体を減圧下 (2 kPa; 45℃) に濃縮乾固し、次に酢酸エチル 25 cm³、水 25 cm³ およびテトラヒドロフラン 10 cm³ に取り上げた。有機相が安定化した後に分離したこの相を水 25 cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液 25 cm³ で洗浄し; 硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下 (2 kPa; 50℃) 濃縮乾固した後、残存物をシリカゲルカラム (粒径 15~40 μm; 直径 4 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン/メタノール混合物 (97/3 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、

50

減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。得られた低純度の生成物をHPLC（Hypurity；C₁₈、5 μmカラム；長さ50 mm、直径21 mm、溶離剤：アセトニトリル／水勾配（5／95～95／5 体積）、0.05%トリフルオロ酢酸含有；流量10 cm³/分）より再精製した。期待される生成物を含有する画分を濃縮後、乾燥（90 Pa；50℃）して、融点224℃の白色固体の形態でトリフルオロ酢酸N-〔6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル〕ベンゼンプロパンアミド200 mgを得た。

¹H NMR スペクトル（300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ）：2.73（t, J=7.5 Hz：2H）；2.97（t, J=7.5 Hz：2H）；7.06（dd, J=9および1.5 Hz：1H）；7.15～7.40（mt：5H）；7.51（d, J=1.5 Hz：1H）；7.77（d, J=9 Hz：1H）；10.44（幅広い s：1H）

【0130】

10

〔実施例55〕

N-〔6-（4-エチルフェニル）-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

4-エチルフェニルボロン酸612 mg、フッ化セシウム1.24 g、酢酸パラジウム13.5 mgおよび最後に2-ジシクロヘキシルホスフィン-2-（N,N-ジメチルアミノ）ピフェニル31 mgをジオキサン30 cm³中の実施例25において前記したN-〔6-クロロ-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド1 gに添加し、次に混合物を16時間還流した。反応媒体を酢酸エチル50 cm³および水50 cm³で希釈し、セライトを充填した焼結漏斗を通して濾過し、濾液を減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させた。上記実施例41と同様に後処理および精製を行った。なお低純度である生成物をHPLC（Hypurity；C₁₈、5 μmカラム；長さ50 mm、直径21 mm、溶離剤：0.05%トリフルオロ酢酸含有のアセトニトリル／水；流量10 cm³/分）により再精製した。期待される生成物を含有する画分を濃縮し、乾燥（90 Pa；45℃）した後、黄色油状物の形態でN-〔6-（4-エチルフェニル）-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド240 mgを得た。生成物は直接次の工程に使用した。

20

【0131】

N-〔〔6-（4-エチルフェニル）-1H-インダゾール-3-イル〕〕ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1 M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム3.3 cm³をテトラヒドロフラン20 cm³中の前述したN-〔6-（4-エチルフェニル）-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド240 mgの溶液に添加した。次に媒体を17時間67℃に維持し、次に得られた混合物を室温に戻し、酢酸エチル50 cm³を添加した。有機相を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液2×50 cm³および水2×50 cm³で洗浄し、相が安定化した後に分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；45℃）に濃縮乾固させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径40～60 μm；直径2.5 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（60／40 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。残存物をジイソプロピルエーテル10 cm³に取り上げ、焼結漏斗上で濾過し、順次、酢酸エチル2 cm³、次いでジイソプロピルエーテル10 cm³で洗浄した。乾燥（90 Pa；50℃）後、N-〔6-（4-エチルフェニル）-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド80 mgを融点210℃の白色固体の形態で得た。

30

40

¹H NMR スペクトル（300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ）：0.98（幅広い t, J=7.5 Hz：3H）；1.24（t, J=7.5 Hz：3H）；1.68（mt：2H）；2.39（t, J=7 Hz：2H）；2.67（q, J=7.5 Hz：2H）；7.30～7.40（mt：3H）；7.59（幅広い s：1H）；7.65（幅広い d, J=8 Hz：2H）；7.84（d, J=9 Hz：1H）；10.31（分解不能なピーク：1H）；12.65（分解不能なピーク：1H）

【0132】

〔実施例56〕

50

N-〔6-〔4,4,5,5-テトラメチル〔1,3,2〕ジオキサボロラン-2-イル〕-1-〔〔2-〔トリメチルシリル〕エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

ビス(ピナコラト)ジボラン766mg、フッ化セシウム917mg、次に酢酸パラジウム9.9mgおよび最後に2-ジシクロヘキシルホスフィン-2-(N,N-ジメチルアミノ)ジフェニル23.6mgをジオキサン25cm³中の実施例25において前記したN-〔6-クロロ-1-〔〔2-〔トリメチルシリル〕エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド740mgに添加した。媒体を20時間還流し、次に室温に戻し、酢酸エチル50cm³および水50cm³を添加した。セライトを充填した焼結漏斗を通して反応媒体を濾過した後、これを水2×50cm³で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2kPa; 45℃)に濃縮乾固させた。残存物をシリカゲルカラム(粒径40~60μm; 直径3cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(80/20体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させ、黄色油状物の形態でN-〔6-〔4,4,5,5-テトラメチル〔1,3,2〕ジオキサボロラン-2-イル〕-1-〔〔2-〔トリメチルシリル〕エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド630mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.09 (s: 9H); 0.82 (t, J=8 Hz: 2H); 0.96 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.34 (s: 12H); 1.67 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 3.50 (t, J=8 Hz: 2H); 5.71 (s: 2H); 7.39 (d, J=8.5 Hz: 1H); 7.83 (d, J=8.5 Hz: 1H); 7.97 (s: 1H); 10.45 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z =459 M⁺

m/z=342 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)]⁺

m/z=331 [M-C₆H₁₂OSi]⁺

m/z=272 [342-C₄H₆O]⁺

【0133】

N-〔6-〔4-ピリジル〕-1-〔〔2-〔トリメチルシリル〕エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

4-ヨードピリジン246mg、水10cm³、炭酸ナトリウム201mgおよびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム69mgをジオキサン20cm³中の前述のN-〔6-〔4,4,5,5-テトラメチル〔1,3,2〕ジオキサボロラン-2-イル〕-1-〔〔2-〔トリメチルシリル〕エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド320mgに添加した。媒体を20時間還流し、次に混合物を室温に戻し、酢酸エチル50cm³および水50cm³を添加した。合わせた有機相を蒸留水50cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液50cm³で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2kPa; 45℃)に濃縮乾固させた。残存物をシリカゲルカラム(粒径40~60μm; 直径2.5cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(70/30体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させた。黄色油状物の形態でN-〔6-〔4-ピリジル〕-1-〔〔2-〔トリメチルシリル〕エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド280mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.10 (s: 9H); 0.83 (t, J=8 Hz: 2H); 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.42 (t, J=7Hz: 2H); 3.57 (t, J=8Hz: 2H); 5.76 (s: 2H); 7.57 (幅広い dd, J=8.5 および1 Hz); 7.82 (幅広い d, J=6 Hz: 2H); 7.98 (d, J=8.5 Hz: 1H); 8.16 (幅広い s: 1H); 8.70 (幅広い d, J=6 Hz: 2H); 10.52 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z =410 M⁺

m/z=293 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)]⁺

m/z=282 [M-C₆H₁₂OSi]⁺

【0134】

N-〔6-（4-ピリジル）-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム4.1cm³をテトラヒドロフラン20cm³中の前述したN-〔6-（4-ピリジル）-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド280mgに添加し媒体を17時間67℃に維持し、次に室温に戻し、酢酸エチル50cm³および炭酸水素ナトリウム飽和水溶液50cm³を添加した。有機相を塩化ナトリウム飽和水溶液50cm³および水50cm³で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2kPa；45℃）に濃縮乾固させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径40～60μm；直径2cm）上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフ
10
フィーにより、酢酸エチルで溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2kPa；50℃）に蒸発させた。残存物をジイソプロピルエーテル10cm³に取り上げ、焼結漏斗上で濾過し、順次、酢酸エチル5cm³、次いでジイソプロピルエーテル10cm³で洗浄した。乾燥（90Pa；50℃）後、融点200℃の白色固体の形態でN-〔6-（4-ピリジル）-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド60mgを得た。

¹H NMR スペクトル（300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ）：0.99（t, J=7.5 Hz：3H）；1.69（mt：2H）；2.41（t, J=7 Hz：2H）；7.47（幅広い dd, J=9および1 Hz：1H）；7.78（幅広い d, J=6 Hz：2H）；7.81（幅広い s：1H）；7.93（d, J=9 Hz：1H）；8.67（幅広い d, J=6 Hz：2H）；10.38（分解不能なピーク：1H）；12.84（幅広い s：1H）
20

【0135】

〔実施例57〕

N-（5-アミノ-1H-インダゾール-3-イル）ブタンアミド

熱水50cm³中に溶解した硫酸鉄7水和物20gをエタノール80cm³中の実施例23に記載したN-〔5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド2.05gの溶液に添加し；混合物を室温で30分間攪拌し、28%アンモニア水24cm³を添加し、次に混合物を2時間還流下に加熱し、28%アンモニア水10cm³を添加し、混合物を更に10分間攪拌した。沈殿をセライトを充填した焼結漏斗上で熱時濾過し、濾液が透明になるまでメタノールですすぎ、減圧下（2kPa；50℃）に濃縮乾固させた。残存物を酢酸エチル100cm³に取り上げ、塩化ナトリウム飽和水溶液50cm³で
30
洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。乾燥（90Pa；50℃）後、紫色の粉末としてN-（5-アミノ-1H-インダゾール-3-イル）ブタンアミド870mgを得た。

¹H NMR スペクトル（300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ）：0.98（t, J=7.5 Hz：3H）；1.66（mt：2H）；2.34（幅広い t, J=7 Hz：2H）；4.82（分解不能なピーク：2H）；6.70（幅広い s：1H）；6.77（dd, J=9および2 Hz：1H）；7.15（d, J=9 Hz：1H）；9.92（分解不能なピーク：1H）；12.13（分解不能なピーク：1H）

EI m/z=218 M⁺

m/z=148 [M-C₄H₆O]⁺

m/z=43 [C₃H₇]⁺
40

【0136】

〔実施例58〕

N-〔5-ブロモ-6-クロロ-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

ピリジン0.22cm³をクロロホルム15cm³中の実施例25に記載したN-〔6-クロロ-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド1gに添加し、その後、臭素0.14cm³を添加した。混合物を20℃で24時間攪拌し、その後、ジクロロメタン50cm³および硫酸ナトリウム飽和水溶液50cm³を添加した。10分間攪拌した後、不溶性の物質を焼結漏斗上で濾過し、有機相を塩化ナトリウム飽和水溶液50cm³で洗浄した。有機相が安定化した後
50

この相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；45℃）に濃縮乾固させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径40～60 μm；直径3.5 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（80／20 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。乾燥（90 Pa；45℃）後、融点130℃の白色固体としてN－〔5－ブロモ－6－クロロ－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド940 mgを得た。

¹H NMR スペクトル（300 MHz，(CD₃)₂SO-d₆，ppmのδ）：-0.08（s：9H）；0.82（t，J=8 Hz：2H）；0.95（t，J=7.5 Hz：3H）；1.66（mt：2H）；2.40（t，J=7.5 Hz：2H）；3.52（t，J=8 Hz：2H）；5.66（s：2H）；8.13（s：1H）；8.34（s：1H）；10.67（幅広い s：1H）

【0137】

N－（5－ブロモ－6－クロロ－1H－インダゾール－3－イル）ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1 M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム12.6 cm³をテトラヒドロフラン30 cm³中の前述したN－〔5－ブロモ－6－クロロ－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド940 mgに添加した。次に媒体を19時間67℃に維持し、次に室温に戻し、酢酸エチル50 cm³を添加した。有機相を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液2×50 cm³および塩化ナトリウム飽和水溶液50 cm³で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；45℃）に濃縮乾固させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径40～60 μm；直径3.5 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（70／30 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ、残存物をジイソプロピルエーテル15 cm³に取り上げ、焼結漏斗上で濾過し、順次、酢酸エチル5 cm³、次いでジイソプロピルエーテル2×10 cm³で洗浄した。乾燥（90 Pa；50℃）後、融点250℃の白色固体としてN－（5－ブロモ－6－クロロ－1H－インダゾール－3－イル）ブタンアミド460 mgを得た。

¹H NMR スペクトル（300 MHz，(CD₃)₂SO-d₆，ppmのδ）：0.96（t，J=7.5 Hz：3H）；1.66（mt：2H）；2.40（t，J=7 Hz：2H）；7.77（s：1H）；8.29（s：1H）；10.53（分解不能なピーク：1H）；12.50～13.20（幅広い分解不能なピーク：1H）

【0138】

〔実施例59〕

N－（6－クロロ－1H－インダゾール－3－イル）－2－チオフェンカルボキサミド

2－チオフェンカルボニルクロリド0.64 cm³をアイスバス中で約6℃に冷却した後のピリジン15 cm³中の6－クロロ－1H－インダゾール－3－アミン1 gに添加し、次に反応媒体を17時間かけて室温に戻し、減圧下（2 kPa；45℃）に濃縮乾固し、残存物を酢酸エチル20 cm³、水20 cm³および塩化ナトリウム飽和水溶液20 cm³に取り上げた。有機相が安定化した後、この相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；45℃）に濃縮乾固し、次に残存物をシリカゲルカラム（粒径15～40 μm；直径3 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン／メタノール混合物（99／1 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ、乾燥（90 Pa；50℃）後、融点215℃の淡黄色固体の形態でN－（6－クロロ－1H－インダゾール－3－イル）－2－チオフェンカルボキサミド660 mgを得た。

¹H NMR スペクトル（300 MHz，(CD₃)₂SO-d₆，ppmのδ）：7.11（dd，J=9および2 Hz：1H）；7.25（dd，J=5および3.5 Hz：1H）；7.58（dd，J=2および0.5 Hz：1H）；7.81（dd，J=9および0.5 Hz：1H）；7.90（dd，J=5および1.5 Hz：1H）；8.14（dd，J=3.5および1.5 Hz：1H）；10.98（分解不能なピーク：1H）；12.96（分解不能なピーク：1H）

【0139】

〔実施例60〕

10

20

30

40

50

N-（6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）-2-メチルプロピルアミド

イソブチリルクロリド 0.63 cm^3 を 6°C に媒体を冷却後にピリジン 15 cm^3 中の6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン 1 g に添加し、次に混合物を19時間かけて室温に戻し、減圧下（ 2 kPa ; 45°C ）に蒸発乾固させた。残存物を酢酸エチル 25 cm^3 および水 25 cm^3 に取り上げ、形成した沈殿を焼結漏斗上で濾過し、次に酢酸エチルですすいだ。乾燥（ 90 Pa ; 50°C ）後、融点 238°C の白色生成物の形態でN-（6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）-2-メチルプロピルアミド 384 mg を得た。

^1H NMR スペクトル（ 300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 1.17 (d, $J=7 \text{ Hz}$: 6H); 2.75 (mt: 1H); 7.08 (dd, $J=9$ および 1.5 Hz : 1H); 7.52 (幅広い s: 1H); 7.82 (d, $J=9 \text{ Hz}$: 1H); 10.35 (幅広い s: 1H); 12.76 (幅広い s: 1H)

10

【0140】

[実施例61]

4-クロロ-N-（6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）ブタンアミド

4-クロロブチリルクロリド 0.65 cm^3 をアイスバス中で約 6°C に冷却した後のピリジン 15 cm^3 中の6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン 1 g に添加し、次に混合物を19時間かけて室温に戻した。反応媒体を減圧下（ 2 kPa ; 45°C ）に濃縮乾固し、残存物を酢酸エチル 25 cm^3 および水 25 cm^3 に取り上げた。沈殿を濾過し、酢酸エチル 15 cm^3 およびジクロロメタン 5 cm^3 ですすいだ。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（ 2 kPa ; 45°C ）に濃縮乾固し；乾燥（ 90 Pa ; 50°C ）後、融点 220°C の淡黄色固体の形態で4-クロロ-N-（6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）ブタンアミド 343 mg を得た。

20

^1H NMR スペクトル（ 300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 2.09 (mt: 2H); 2.58 (t, $J=7 \text{ Hz}$: 2H); 3.74 (t, $J=7 \text{ Hz}$: 2H); 7.08 (幅広い dd, $J=9$ および 1.5 Hz : 1H); 7.52 (幅広い d, $J=1.5 \text{ Hz}$: 1H); 7.84 (d, $J=9 \text{ Hz}$: 1H); 10.51 (幅広い s: 1H); 12.60~13.10 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

【0141】

[実施例62]

N-〔5-フェニル-6-クロロ-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

30

フェニルボロン酸 821 mg 、蒸留水 30 cm^3 中の炭酸ナトリウム 1.14 g 、および、最後にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム 347 mg をジオキサン 180 cm^3 中の実施例58に記載したN-〔5-プロモ-6-クロロ-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 2 g に添加した。混合物を90分間還流し、次に 20°C に戻し、酢酸エチル 100 cm^3 および蒸留水 100 cm^3 を添加した。有機相を塩化ナトリウム飽和水溶液 100 cm^3 で洗浄し、この相が安定化した後に分離させ、硫酸マグネシウム上に乾燥した。濾過後、濾液を減圧下（ 2 kPa ; 50°C ）に濃縮乾固し、残存物をシリカゲルカラム（粒径 $40 \sim 60 \mu\text{m}$; 直径 4.5 cm ）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（ $80/20$ 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（ 2 kPa ; 50°C ）に蒸発させた。乾燥（ 90 Pa ; 45°C ）後、黄色油状物の形態でN-〔5-フェニル-6-クロロ-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 2 g を得た。

40

^1H NMR スペクトル（ 300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): -0.05 (s: 9H); 0.85 (t, $J=8 \text{ Hz}$: 2H); 0.92 (t, $J=7.5 \text{ Hz}$: 3H); 1.63 (mt: 2H); 2.38 (t, $J=7.5 \text{ Hz}$: 2H); 3.56 (t, $J=8 \text{ Hz}$: 2H); 5.70 (s: 2H); 7.30~7.55 (mt: 5H); 7.91(s: 1H); 7.99 (s: 1H); 10.59 (幅広い s :1H)

EI $m/z=443 \text{ M}^+$

$m/z=326 \text{ [M-OCH}_2\text{CH}_2\text{Si(CH}_3)_3]^+$

50

$m/z=315$ $[M-C_6H_{12}OSi]^+$

【0142】

N-（5-フェニル-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム 8.8 cm^3 をテトラヒドロフラン 25 cm^3 中の前述したN-〔5-フェニル-6-クロロ-1-〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 650 mg に添加した。媒体を20時間 67°C に維持し、次に室温に戻し、酢酸エチル 75 cm^3 を添加し、有機相を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 75 cm^3 および塩化ナトリウム飽和水溶液 $2\times 75\text{ cm}^3$ で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（ 2 kPa ； 45°C ）に蒸発乾固させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径 $40\sim 60\text{ }\mu\text{m}$ ；直径 3.5 cm ）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（ $70/30$ 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含む画分を合わせ、減圧下（ 2 kPa ； 50°C ）に蒸発させ、残存物をジイソプロピルエーテル 15 cm^3 に取り上げ、焼結漏斗上で濾過し、順次、ジイソプロピルエーテル 10 cm^3 、次いで酢酸エチル 5 cm^3 で洗浄した。減圧下に乾燥（ 90 Pa ； 50°C ）後、融点 235°C の白色固体の形態でN-（5-フェニル-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）ブタンアミド 240 mg を得た。

^1H NMR スペクトル（ 300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 0.92 (t, $J=7.5\text{ Hz}$: 3H); 1.63 (mt: 2H); 2.37 (t, $J=7\text{ Hz}$: 2H); $7.35\sim 7.55$ (mt: 5H); 7.66 (s: 1H); 7.85 (s: 1H); 10.47 (幅広い s: 1H); 12.80 (分解不能なピーク: 1H)

【0143】

[実施例63]

N-〔5-ブロモ-6-〔4-（フェニルメトキシ）フェニル〕-1-〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

ピリジン 0.84 cm^3 をクロロホルム 50 cm^3 中の実施例32において製造したN-〔6-〔4-（フェニルメトキシ）フェニル〕-1-〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 2.64 g に添加し、その後、臭素 0.52 cm^3 を滴加し、その後更にピリジン 0.42 cm^3 および臭素 0.26 cm^3 を添加した。塩化メチレン 50 cm^3 および 10% チオ硫酸ナトリウム溶液 100 cm^3 を反応媒体に添加し；有機相が安定化した後にこの相を分離し、順次 10% チオ硫酸ナトリウム溶液 50 cm^3 、および塩化ナトリウム飽和溶液 50 cm^3 で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（ 2 kPa ； 50°C ）に濃縮乾固させ、得られた油状物 3.4 g をシリカゲルカラム（粒径 $40\sim 60\text{ }\mu\text{m}$ ；直径 3.5 cm ）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（ $90/10$ 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含む画分を合わせ、減圧下（ 2 kPa ； 50°C ）に蒸発させ、融点 140°C の白色粉末の形態でN-〔5-ブロモ-6-〔4-（フェニルメトキシ）フェニル〕-1-〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 2.1 g を得た。

^1H NMR スペクトル（ 300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): -0.09 (s: 9H); 0.81 (t, $J=8\text{ Hz}$: 2H); 0.96 (t, $J=7.5\text{ Hz}$: 3H); 1.67 (mt: 2H); 2.42 (幅広い t, $J=7\text{ Hz}$: 2H); 3.53 (t, $J=8\text{ Hz}$: 2H); 5.19 (s: 2H); 5.67 (s: 2H); 7.13 (d, $J=8.5\text{ Hz}$: 2H); 7.37 (d, $J=8.5\text{ Hz}$: 2H); 7.37 (mt: 1H); 7.43 (幅広い t, $J=7.5\text{ Hz}$: 2H); 7.51 (幅広い d, $J=7.5\text{ Hz}$: 2H); 7.70 (s: 1H); 8.26 (s: 1H); 10.61 (分解不能なピーク: 1H)

【0144】

N-〔5-ブロモ-6-〔4-（フェニルメトキシ）フェニル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム 20 cm^3 をテトラヒドロフラン 60 cm^3 中の前述したN-〔5-ブロモ-6-〔4-（フェニルメトキシ）フェニル〕-1-〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-

インダゾール-3-イル]ブタンアミド2gに添加し、そしてこの混合物を18時間還流し；冷却後、酢酸エチル75cm³を添加し、そして、有機相を順次、炭酸水素ナトリウム飽和溶液75cm³および塩化ナトリウム飽和溶液75cm³で洗浄した。有機相をこの相が安定化した後に分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2.7kPa；50℃)に蒸発乾固させ、得られた粗生成物2gをシリカゲルカラム(粒径40～60μm；直径3.5cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(70/30体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa；50℃)に蒸発させ、残存物をジイソプロピルエーテル15cm³に取り上げ、焼結漏斗上で濾過し、順次、ジイソプロピルエーテル50cm³に取り上げ、濾過し、ジイソプロピルエーテル2×10cm³で洗浄し、乾燥(90Pa；45℃)後、融点200℃の固体の形態でN-[5-ブロモ-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド500mgを得た。

10

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.42 (t, J=7 Hz: 2H); 5.19 (s: 2H); 7.12 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.30～7.50 (mt: 6H); 7.53 (幅広い d, J=7.5 Hz: 2H); 8.22 (s: 1H); 10.50 (分解不能なピーク: 1H); 12.83 (分解不能なピーク: 1H)

【0145】

N-[5-ブロモ-6-[4-(ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

20

ヨウ化トリメチルシリル10cm³を上記製造したN-[5-ブロモ-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド500mgに添加し、混合物を4時間還流した。メタノール25cm³を添加し、反応媒体を15時間還流し、次に減圧下(2kPa；50℃)に蒸発乾固させた。残存物を酢酸エチル50cm³に取り上げ、10%チオ硫酸ナトリウム2×50cm³、次いで水50cm³および塩化ナトリウム飽和溶液50cm³で洗浄した。有機相をこの相が安定化した後に分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮乾固させ、得られた粗生成物1gをシリカゲルカラム(粒径40～60μm；直径3.5cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(60/40体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa；50℃)に蒸発させ、残存物を酢酸エチル10cm³に取り上げ、濾過し、酢酸エチル2×50cm³で洗浄し、乾燥(90Pa；45℃)後、融点260℃のN-[5-ブロモ-6-[4-(ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド130mgを得た。

30

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 6.85 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.25 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.34 (s: 1H); 8.20 (s: 1H); 9.61 (分解不能なピーク: 1H); 10.48 (幅広い s: 1H); 12.79 (分解不能なピーク: 1H)

【0146】

[実施例64]

40

N-[6-(4-ニトロフェニル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

4-ブロモベンゼン790mg、水10cm³、炭酸ナトリウム646mgおよびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム190mgをジオキサン50cm³中の実施例56に記載の通り製造したN-[6-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1gに添加した。次に反応媒体を18時間還流し、室温に戻し、酢酸エチル75cm³を添加し、有機相を蒸留水2×50cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液50cm³で洗浄した。硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2kPa；45℃)に濃縮乾固させた後、残存物をシリカゲルカラム(

50

粒径40～60 μm；直径2.5 cm) 上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（80／20 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。黄色油状物の形態でN－〔6－（4－ニトロフェニル）－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド650 mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.10 (s: 9H); 0.83 (t, J=8 Hz: 2H); 0.97 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.42 (t, J=7Hz: 2H); 3.57 (t, J=8 Hz, 2H); 5.77 (s, 2H); 7.56 (幅広い dd, J=9および1.5 Hz: 1H); 7.99 (d, J=9 Hz, 1H); 8.09 (幅広い s: 1H); 8.15 (幅広い s: 1H); 8.37 (d, J=9 Hz: 2H); 10.56 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=454 M⁺

m/z=337 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z=326 [M-C₆H₁₂OSi]⁺

m/z=73 [Si(CH₃)₃]⁺

【0147】

N－〔〔6－（4－ニトロフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミドテトラヒドロフラン中の1 M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム8.6 cm³をテトラヒドロフラン30 cm³中の前述したN－〔6－（4－ニトロフェニル）－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド650 mgに添加した。媒体を18時間67℃に維持し、次に室温に戻し、酢酸エチル75 cm³および炭酸水素ナトリウム飽和水溶液75 cm³を添加した。有機相を塩化ナトリウム飽和水溶液50 cm³および水50 cm³で洗浄し、その相が安定化した後に分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；45℃）に濃縮乾固させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径40～60 μm；直径2 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（50／50 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させ、残存物を酢酸エチル10 cm³に取り上げ、焼結漏斗上で濾過し、順次、酢酸エチル5 cm³、次いでジイソプロピルエーテル10 cm³で洗浄した。乾燥（90 Pa；50℃）後、融点250℃の黄色結晶としてN－〔〔6－（4－ニトロフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド280 mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.41 (t, J=7 Hz: 2H); 7.46 (dd, J=8.5および1.5 Hz: 1H); 7.79 (幅広い s: 1H); 7.94 (d, J=8.5 Hz: 1H); 8.05 (幅広い d, J=9 Hz: 2H); 8.34 (幅広い d, J=9 Hz: 2H); 10.42 (分解不能なピーク: 1H ; 12.87 (幅広い s: 1H)

【0148】

[実施例65]

N－〔6－（2－クロロフェニル）－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド

2－クロロフェニルボロン酸853 mg、水30 cm³、炭酸ナトリウム964 mgおよびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム252 mgをジオキサン60 cm³中の実施例51に記載の通り製造したN－〔6－ブロモ－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド1 gに添加した。次に反応媒体を18時間還流し、セライトを充填した焼結漏斗を通して濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固した。残存物を酢酸エチル75 cm³に取り上げ、有機相を蒸留水2×30 cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液30 cm³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；45℃）に濃縮乾固させた。得られた残存物をシリカゲルカラム（粒径40～60 μm；直径2.5 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーに

より、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（90／10 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。黄色ワックス状物としてN－〔6－（2－クロロフェニル）－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド1 gを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.08 (s: 9H); 0.84 (t, J=8 Hz: 2H); 0.99 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.43 (t, J=7 Hz: 2H); 3.57 (t, J=8 Hz: 2H); 5.71 (s: 2H); 7.19 (dd, J=8.5および2 Hz: 1H); 7.40～7.70 (mt: 4H); 7.74 (幅広い s: 1H); 7.90 (d, J=8.5 Hz: 1H); 10.51 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=443 M⁺

m/z=326 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z = 315 [M-C₆H₁₂OSi]⁺

10

【0149】

N－〔6－（2－クロロフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1 M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム2.9 cm³をテトラヒドロフラン40 cm³中の前述したN－〔6－（2－クロロフェニル）－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド900 mgに添加し、混合物を18時間還流した。反応媒体を酢酸エチル50 cm³で希釈し、有機相を順次、炭酸水素ナトリウム飽和溶液2×30 cm³、水30 cm³および塩化ナトリウム飽和溶液30 cm³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させた。得られた粗生成物をシリカゲルカラム（粒径40～60 μm；直径2.5 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（90／10 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ；ベージュ色の泡状物の形態でN－〔6－（2－クロロフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド120 mgを得た。

20

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 7.09 (幅広い d, J=8.5 Hz: 1H); 7.40～7.65 (mt: 5H); 7.83 (d, J=8.5 Hz: 1H); 10.36 (幅広い s: 1H); 12.74 (幅広い s: 1H)

EI m/z=313 M⁺

m/z=243 [M-C₄H₆O]

30

【0150】

【実施例66】

N－〔6－〔3－（フェニルメトキシ）フェニル〕－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド

3－ベンジルオキシフェニルボロン酸930 mg、フッ化セシウム1.24 g、2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2'－（N,N－ジメチルアミノ）ジフェニル31.5 mgおよび酢酸パラジウム13.5 mgを順次、実施例25において前記したN－〔6－クロロ－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド1 gに添加し、そして混合物を18時間還流した。反応媒体をセライトを充填した焼結漏斗を通して濾過し、酢酸エチル75 cm³を濾液に添加した。有機相を塩化ナトリウム飽和溶液25 cm³で洗浄し、相が安定化した後に分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させた。得られた粗生成物をシリカゲルカラム（粒径40～60 μm；直径2.5 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配（90／10～75／25 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ；80％の純度の油状物の形態でN－〔6－〔3－（フェニルメトキシ）フェニル〕－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド1.1 gを得た。

40

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.08 (s: 9H); 0.85 (t, J=8

50

Hz: 2H); 0.99 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.42 (t, J=7 Hz: 2H); 3.58 (t, J=8 Hz: 2H); 5.23 (s: 2H); 5.75 (s: 2H); 7.08 (幅広い dd, J=8.5および2 Hz: 1H); 7.30~7.50 (mt: 7H); 7.53 (幅広い d, J=7.5 Hz: 2H); 7.92 (d, J=9 Hz: 1H); 7.96 (幅広い s: 1H); 10.48 (分解不能なピーク: 1H)

DCI m/z=516 [M+H]⁺

【0151】

N-〔6-〔3-(フェニルメトキシ)フェニル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム2.9cm³をテトラヒドロフラン20cm³中の前述したN-〔6-〔3-(フェニルメトキシ)フェニル〕-1-〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド1gに添加し、混合物を18時間還流した。反応媒体を酢酸エチル100cm³で希釈し、有機相を順次、炭酸水素ナトリウム飽和溶液50cm³、水2×50cm³および塩化ナトリウム飽和溶液50cm³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2kPa; 50℃)に濃縮乾固させた。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(粒径40~60μm; 直径2.5cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル勾配(70/30~40/60 体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させ; 白色粉末の形態でN-〔6-〔3-(フェニルメトキシ)フェニル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド0.43gを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 5.22 (s: 2H); 7.05 (幅広い dd, J=8.5および2 Hz: 1H); 7.25~7.50 (mt: 7H); 7.52 (幅広い d, J=7.5 Hz: 2H); 7.63 (幅広い s: 1H); 7.35 (d, J=9 Hz: 1H); 10.33 (分解不能なピーク: 1H); 12.68 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=385 M⁺

m/z=315 [M-C₄H₉O]⁺

【0152】

N-〔6-〔3-(ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

ヨウ化トリメチルシリル10cm³を上記製造したN-〔6-〔3-(フェニルメトキシ)フェニル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド0.4gに添加し、混合物を3時間還流した。メタノール50cm³を添加し、還流を15分間継続した。反応媒体を減圧下(2kPa; 50℃)に濃縮乾固させ、酢酸エチル50cm³を添加し、有機相を10%チオ硫酸ナトリウム3×50cm³で洗浄した。この有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2kPa; 50℃)に濃縮乾固させた。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(粒径40~60μm; 直径2.5cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(50/50 体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させ; 融点188℃の灰色の粉末の形態でN-〔6-〔3-(ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド0.18gを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.98 (幅広い t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 6.80 (幅広い dd, J=8および2 Hz: 1H); 7.08 (mt: 1H); 7.13 (幅広い d, J=8 Hz: 1H); 7.25~7.35 (mt: 2H); 7.55 (幅広い s: 1H); 7.84 (d, J=8.5 Hz: 1H); 9.55 (幅広い s: 1H); 10.34 (分解不能なピーク: 1H); 12.67 (分解不能なピーク: 1H)

【0153】

[実施例67]

N-〔6-クロロ-5-(4-ピリジル)-1-〔2-(トリメチルシリル)エトキシ

〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド

4－ピリジルボロン酸 415 mg をジオキサン 90 cm³ 中の実施例 58 において上記した N－〔〔5－ブロモ－6－クロロ－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド 1 g に添加し、その後、水 18 cm³ 中の炭酸ナトリウム 570 mg の溶液、および、最後にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム 173 mg を添加し、混合物を 18 時間還流した。反応媒体を酢酸エチル 75 cm³ および水 50 cm³ で希釈した。この有機相が安定化した後にこの相を分離し、水 50 cm³ および塩化ナトリウム飽和溶液 50 cm³ で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させた。得られた粗生成物をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 2.5 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（60／40 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ；白色結晶の形態で N－〔6－クロロ－5－（4－ピリジル）－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド 770 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): -0.05 (s: 9H); 0.85 (t, J=8Hz: 2H); 0.93 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.63 (mt: 2H); 2.39 (t, J=7 Hz: 2H); 3.55 (t, J=8 Hz: 2H); 5.71 (s: 2H); 7.48 (幅広い d, J=6 Hz: 2H); 7.98 (s: 1H); 8.08 (s: 1H); 8.69 (幅広い d, J=6 Hz: 2H); 10.67 (分解不能なピーク: 1H)

ES m/z=445 [M+H]⁺

【0154】

N－〔6－クロロ－5－（4－ピリジル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム 10.4 cm³ をテトラヒドロフラン 30 cm³ 中の前述した N－〔6－クロロ－5－（4－ピリジル）－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド 770 mg に添加し、混合物を 18 時間還流した。反応媒体を酢酸エチル 75 cm³ および炭酸水素ナトリウム飽和溶液 75 cm³ で希釈した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、塩化ナトリウム飽和溶液 50 cm³ で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させた。得られた粗生成物をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 2.5 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、酢酸エチルで溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ；残存物を酢酸エチル 20 cm³ に取り上げ、濾過し、酢酸エチル 5 cm³、次いでジエチルエーテル 20 cm³ で洗浄し、減圧下に乾燥（90 Pa；45℃）し、融点 260℃超の白色結晶の形態で N－〔6－クロロ－5－（4－ピリジル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド 320 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 0.93 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.63 (mt: 2H); 2.38 (t, J=7 Hz: 2H); 7.47 (dd, J=5 および 1.5 Hz: 2H); 7.71 (s: 1H); 7.94 (s: 1H); 8.67 (dd, J=5 および 1.5 Hz: 2H); 10.53 (分解不能なピーク: 1H); 12.90 (幅広い s: 1H)

【0155】

〔実施例 68〕

N－〔6－クロロ－5－（3－フリル）－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド

3－フリルボロン酸 377 mg をジオキサン 90 cm³ 中の実施例 58 において上記した N－〔〔5－ブロモ－6－クロロ－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド 1 g に添加し、その後、水 18 cm³ 中の炭酸ナトリウム 570 mg、および、最後にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム 173 mg を添加し、混合物を 18 時間還流した。反応媒体を酢酸エチル 7

5 cm³ および水 50 cm³ で希釈した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、水 50 cm³ および塩化ナトリウム飽和溶液 50 cm³ で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下 (2 kPa; 50 °C) に濃縮乾固させた。得られた粗生成物をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm; 直径 2.5 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物 (85/15 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50 °C) に蒸発させ; 無色の油状物の形態で N-[6-クロロ-5-(3-フリル)-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド 800 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmの δ): -0.06 (s: 9H); 0.84 (t, J=8 Hz: 2H); 0.96 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.66 (mt: 2H); 2.41 (幅広い t, J=7 Hz: 2H); 3.55 (t, J=8 Hz: 2H); 5.69 (s: 2H); 6.79 (mt: 1H); 7.80 (t, J=2 Hz: 1H); 7.95~8.05 (mt: 3H); 10.59 (分解不能なピーク: 1H)

ES m/z=456 [M+Na]⁺

m/z=434 [M+H]⁺

m/z=316 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

【0156】

N-[6-クロロ-5-(3-フリル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド
テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム 11 cm³ をテトラヒドロフラン 30 cm³ 中の前述した N-[6-クロロ-5-(3-フリル)-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド 800 mg に添加し、混合物を 18 時間還流した。反応媒体を酢酸エチル 75 cm³ および炭酸水素ナトリウム飽和溶液 50 cm³ で希釈した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、塩化ナトリウム飽和溶液 50 cm³ で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下 (2 kPa; 50 °C) に濃縮乾固させた。得られた粗生成物をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm; 直径 2.5 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物 (50/50 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50 °C) に蒸発させ; 残存物をジエチルエーテル 25 cm³ に取り上げ、濾過し、ジエチルエーテル 2×10 cm² で洗浄し、減圧下に乾燥 (90 Pa; 45 °C) し、融点 250 °C の白色結晶として N-[6-クロロ-5-(3-フリル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド 220 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmの δ): 0.95 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.65 (mt: 2H); 2.39 (幅広い t, J=7 Hz: 2H); 6.76 (幅広い s: 1H); 7.64 (s: 1H); 7.78 (t, J=1.5 Hz: 1H); 7.95 (mt: 2H); 10.94 (分解不能なピーク: 1H); 12.50~13.00 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

【0157】

[実施例 69]

1-ブロモ-2-クロロ-4-(フェニルメトキシ)ベンゼン

ジメチルホルムアミド 20 cm³ に溶解した 4-ブロモ-3-クロロフェノール 2 g をジメチルホルムアミド 10 cm³ 中の油中 60% の水素化ナトリウム 480 mg に添加し、その後、ジメチルホルムアミド 5 cm³ に溶解したベンジルクロリド 1.38 cm³ の溶液を添加した。反応媒体を減圧下に濃縮し、酢酸エチル 100 cm³ に取り上げた。有機相を順次水 2×50 cm³ および塩化ナトリウム飽和溶液 50 cm³ で洗浄し、相が安定化した後に分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下 (2 kPa; 50 °C) に濃縮乾固させ、得られた粗生成物 3 g をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm; 直径 2.5 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物 (90/10 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50 °C) に蒸発させた。結晶化するオレンジ色の油状物の形態で 1-ブロモ-2-クロロ-4-(フェニルメトキシ)ベンゼン 2.

10

20

30

40

50

6.3 gを得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 5.16 (s: 2H); 6.99 (dd, $J=9$ および 3 Hz: 1H); 7.34 (d, $J=3$ Hz: 1H); 7.35~7.55 (mt: 5H); 7.65 (d, $J=9$ Hz: 1H)
EI $m/z=296$ M^+

【0158】

N-[6-[2-クロロ-4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

前記した1-ブロモ-2-クロロ-4-(フェニルメトキシ)ベンゼン1.95 g、水36 cm^3 中の炭酸ナトリウム1.11 g、および、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム347 mgをジオキサン180 cm^3 中の実施例56に記載の通り製造したN-[6-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド2 gに添加した。次に媒体を2時間還流し、混合物を室温に戻し、酢酸エチル200 cm^3 および水100 cm^3 を添加し、得られた混合物をセライトを充填した焼結漏斗を通して濾過した。合わせた有機相を蒸留水100 cm^3 、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液100 cm^3 で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2 kPa; 45°C)に濃縮乾固させた。残存物をシリカゲルカラム(粒径40~60 μm ; 直径2.5 cm)上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(85/15 体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2 kPa; 50°C)に蒸発させた。黄色油状物の形態でN-[6-[2-クロロ-4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1.34 gを得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): -0.08 (s: 9H); 0.83 (t, $J=8$ Hz: 2H); 0.98 (t, $J=7.5$ Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.42 (t, $J=7$ Hz: 2H); 3.55 (t, $J=8$ Hz: 2H); 5.23 (s: 2H); 5.70 (s: 2H); 7.13 (dd, $J=8.5$ および2.5 Hz: 1H); 7.15 (幅広い d, $J=8.5$ Hz: 1H); 7.30 (d, $J=2.5$ Hz: 1H); 7.35~7.55 (mt: 6H); 7.69 (幅広い s: 1H); 7.86 (d, $J=8.5$ Hz: 1H); 10.51 (分解不能なピーク: 1H)

EI $m/z=549$ M^+

$m/z=432$ $[\text{M}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$

$m/z=421$ $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{OSi}]^+$

【0159】

N-[6-[2-クロロ-4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1 M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム14.2 cm^3 をテトラヒドロフラン60 cm^3 中の前述したN-[6-[2-クロロ-4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1.3 gに添加し、混合物を18時間還流し; 冷却後、酢酸エチル75 cm^3 を添加し、有機相を順次、炭酸水素ナトリウム飽和溶液50 cm^3 および塩化ナトリウム飽和溶液50 cm^3 で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2 kPa; 50°C)に濃縮乾固させ、得られた粗生成物1.8 gをシリカゲルカラム(粒径40~60 μm ; 直径3.5 cm)上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(60/40 体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2 kPa; 50°C)に蒸発させ、残存物をジイソプロピルエーテル10 cm^3 に取り上げ、濾過し、ジイソプロピルエーテル2×10 cm^3 で洗浄し、減圧下に乾燥(90 Pa; 45°C)し、白色結晶の形態でN-[6-[2-クロロ-4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド600 mgを得た。

^1H NMR スペクトル (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 0.98 (t, $J=7.5$ Hz: 3H); 1.6

8 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 5.22 (s: 2H); 7.06 (幅広い d, J=8.5 Hz: 1H); 7.11 (dd, J=8.5および2.5 Hz: 1H); 7.27 (d, J=2.5 Hz: 1H); 7.35~7.55 (mt: 7H); 7.79 (d, J=8.5 Hz: 1H); 10.35 (分解不能なピーク: 1H); 12.69 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=419 M⁺

m/z=349 [M-C₄H₆O]

【0160】

N-〔6-〔2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

ヨウ化トリメチルシリル15cm³を上記製造したN-〔6-〔2-クロロ-4-〔フェニルメトキシ〕フェニル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド0.6gに10
添加し、混合物を4時間還流し、メタノール50cm³を添加し、還流を15分間続けた。反応媒体を減圧下(2kPa; 50℃)に濃縮乾固させ、酢酸エチル100cm³を添加し、有機相を10%チオ硫酸ナトリウム溶液2×50cm³、次に塩化ナトリウム飽和溶液50cm³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、濃縮乾固させた。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(粒径40~60μm; 直径2.5cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(60/40体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させ; 白色泡状物の形態でN-〔6-〔2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド0.24gを得た。20

¹H NMR スペクトル (400 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.90 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 6.86 (dd, J=8.5および2 Hz: 1H); 6.97 (d, J=2 Hz: 1H); 7.05 (幅広い d, J=9 Hz: 1H); 7.30 (d, J=8.5 Hz: 1H); 7.37 (s: 1H); 7.78 (d, J=9 Hz: 1H); 10.02 (分解不能なピーク: 1H); 10.33 (幅広い s: 1H); 12.65 (幅広い s: 1H)

EI m/z=329 M⁺

m/z=259 [M-C₄H₆O]⁺

【0161】

[実施例70]

N-〔5,6-ジブromo-1-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 30

ピリジン3.3cm³をクロロホルム80cm³中の実施例51において上記したN-〔6-bromo-1-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド4gに添加し、その後、臭素2cm³を滴加し、次に混合物を18時間攪拌放置した。反応媒体を塩化メチレン100cm³で希釈し、そして、有機相を10%チオ硫酸ナトリウム溶液2×100cm³、次いで塩化ナトリウム飽和溶液75cm³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2kPa; 50℃)に濃縮乾固させた。粗生成物をシリカゲルカラム(粒径40~60μm; 直径2.5cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(70/30体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させ、次に乾燥(90Pa; 45℃)し、融点134℃の黄色固体の形態でN-〔5,6-ジブromo-1-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド4.24gを得た。40

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.08 (s: 9H); 0.81 (t, J=8 Hz: 2H); 0.95 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.66 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 3.52 (t, J=8 Hz: 2H); 5.66 (s: 2H); 8.26 (s: 1H); 8.33 (s: 1H); 10.66 (分解不能なピーク: 1H)

【0162】

N-〔5,6-ジブromo-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 50

テトラヒドロフラン中の1 M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム12.2 cm³をテトラヒドロフラン60 cm³中の前述したN-[5,6-ジブromo-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1 gに添加し、混合物を18時間還流し；冷却後、酢酸エチル75 cm³を添加し、有機相を順次、炭酸水素ナトリウム飽和溶液100 cm³および塩化ナトリウム飽和溶液75 cm³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2 kPa; 50℃)に濃縮乾固させ、得られた粗生成物1.6 gをシリカゲルカラム(粒径40~60 μm; 直径3.5 cm)上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(50/50 体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2 kPa; 50℃)に蒸発させ、残存物をジイソプロピルエーテル20 cm³に取り上げ、濾過し、ジイソプロピルエーテル2×10 cm³で洗浄し、乾燥(90 Pa; 45℃)し、融点250℃の青みを帯びた結晶の形態でN-[5,6-ジブromo-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド460 mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.95 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.66 (mt: 2H); 2.39 (t, J=7 Hz: 2H); 7.91 (s: 1H); 8.28 (s: 1H); 10.55 (分解不能なピーク: 1H); 12.70~13.20 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

【0163】

[実施例71]

N-[6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル]-2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロブタンアミド

ヘプタフルオロブチルクロリド0.60 cm³を約6℃まで媒体を冷却後のピリジン10 cm³中の6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン1 gに添加し、混合物を19時間かけて室温に戻し、減圧下(2 kPa; 45℃)に蒸発乾固させた。残存物を酢酸エチル40 cm³および水20 cm³に取り上げ；形成した沈殿を焼結漏斗上で濾過し、次に塩化メチレン2×10 cm³ですすぎ、シリカゲルカラム(粒径40~60 μm; 直径3.5 cm)上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(70/30 体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2 kPa; 50℃)に蒸発させ、綿のような形態のN-[6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル]-2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロブタンアミド0.77 gを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 7.19 (幅広い dd, J=9および1.5 Hz: 1H); 7.62 (d, J=9 Hz: 1H); 7.64 (幅広い s: 1H); 12.09 (分解不能なピーク: 1H); 13.25 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=363 M⁺

m/z=194 [M-CF₂CF₂CF₃]⁺

m/z=166 [M-COCF₂CF₂CF₃]⁺

【0164】

[実施例72]

N-[5-(4-フルオロフェニル)-6-クロロ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

4-フルオロフェニルボロン酸470 mg、水40 cm³中の炭酸ナトリウム593 mg、および、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム155 mgをジオキサン40 cm³中の実施例58に記載したN-[5-ブromo-6-クロロ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1 gに添加した。混合物を18時間還流し、反応媒体をセライトを充填した焼結漏斗を通して濾過した。酢酸エチル60 cm³および蒸留水50 cm³を濾液に添加した。有機相を塩化ナトリウム飽和水溶液2×20 cm³で洗浄し、相が安定化した後に分離させ、硫酸マグネシウム上に乾燥した。濾過後、濾液を減圧下(2 kPa; 50℃)に濃縮乾固し、残存物をシリカゲルカラム(粒径40~60 μm; 直径4.5 cm)上の50 kPaのア

ルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（90／10 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させた。乾燥（90 Pa；45℃）後、黄色ワックス状物の形態でN－〔5－（4－フルオロフェニル）－6－クロロ－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド0.75 gを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.05 (s: 9H); 0.85 (t, J=8 Hz: 2H); 0.93 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.63 (mt: 2H); 2.38 (t, J=7 Hz: 2H); 3.55 (t, J=8 Hz: 2H); 5.70 (s: 2H); 7.31 (幅広い t, J=9Hz: 2H); 7.46 (dd, J=9および6 Hz: 2H); 7.91 (s: 1H); 8.00 (s: 1H); 10.60 (分解不能なピーク: 1H)

10

EI m/z=461 M⁺

m/z=344 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z=333 [M-C₆H₁₂OSi]⁺

【0165】

N－〔6－クロロ－5－（4－フルオロフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1 M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム9.5 cm³をテトラヒドロフラン20 cm³中の前述したN－〔6－クロロ－5－（4－フルオロフェニル）－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド0.73 gに添加し、混合物を18時間還流し；冷却後、酢酸エチル30 cm³を添加し、有機相を順次、炭酸水素ナトリウム飽和溶液2×20 cm³および塩化ナトリウム飽和溶液20 cm³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させ；得られた粗生成物1.6 gをシリカゲルカラム（粒径40～60 μm；直径3.5 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（70／30 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ、乾燥（90 Pa；45℃）し、クリーム色の粉末の形態でN－〔6－クロロ－5－（4－フルオロフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド200 mgを得た。

20

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.93 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.63 (mt: 2H); 2.38 (t, J=7 Hz: 2H); 7.30 (幅広い t, J=9 Hz: 2H); 7.45 (幅広い dd, J=9および6 Hz: 2H); 7.66 (s: 1H); 7.85 (s: 1H); 10.46 (分解不能なピーク: 1H); 12.80 (分解不能なピーク: 1H)

30

EI m/z=331 M⁺

m/z=261 [M-C₄H₆O]

【0166】

〔実施例73〕

N－〔〔6－（4－アミノフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕〕ブタンアミド

亜鉛粉856 mgを酢酸50 cm³中の実施例64に記載したN－〔〔6－（4－ニトロフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕〕ブタンアミド0.85 gに添加し、1時間後、更に亜鉛856 mgを添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応媒体をセライトを充填した焼結漏斗を通して濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固した。残存物をテトラヒドロフラン100 cm³および酢酸エチル100 cm³に取り上げ、有機相を順次、炭酸水素ナトリウム飽和溶液100 cm³および塩化ナトリウム飽和溶液100 cm³で洗浄し、次に硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、濃縮乾固して得られた粗生成物500 mgをシリカゲルカラム（粒径40～60 μm；直径4.5 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、酢酸エチルで溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、固体をジエチルエーテル20 cm³で磨砕し、濾過し、ジエチルエーテル2×50 cm³で洗浄し、乾燥（90 Pa；45℃）し、融点230℃の黄色結晶の形態でN－〔6－（4－アミノフェニル）－1H－インダゾール

40

50

－ 3－イル] ブタンアミド 200 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.98 (幅広い t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.39 (t, J=7 Hz: 2H); 5.24 (幅広い s: 2H); 6.68 (幅広い d, J=8 Hz: 2H); 7.27 (幅広い d, J=8.5 Hz: 1H); 7.42 (幅広い d, J=8 Hz: 2H); 7.45 (幅広い s: 1H); 7.76 (d, J=8.5 Hz: 1H); 10.26 (分解不能なピーク: 1H); 12.49 (幅広い s: 1H)

【0167】

[実施例 74]

N－[6－[4－(ジメチルアミノ)フェニル]－1－[[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]－1H－インダゾール－3－イル] ブタンアミド

4－ブromo－N,N－ジメチルアニリン 785 mg、炭酸ナトリウム 646 mg、水 10 cm³ および テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム 196 mg をジオキサソ 50 cm³ 中の実施例 56 に記載の N－[6－(4,4,5,5－テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン－2－イル)－1－[[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]－1H－インダゾール－3－イル] ブタンアミド 1 g に添加した。次に媒体を 18 時間還流し、次に得られた混合物を室温に戻し、酢酸エチル 75 cm³ および水 75 cm³ を添加した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下 (2 kPa; 45℃) に濃縮乾固させ、得られた粗生成物 1.6 g をシリカゲルカラム (粒径 40～60 μm; 直径 2.5 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物 (80/20 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50℃) に蒸発させた。黄色油状物の形態で N－[6－[4－(ジメチルアミノ)フェニル]－1－[[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]－1H－インダゾール－3－イル] ブタンアミド 170 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (400 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.08 (s: 9H); 0.84 (t, J=8 Hz: 2H); 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 2.98 (s: 6H); 3.57 (t, J=8 Hz: 2H); 5.71 (s: 2H); 6.85 (d, J=9 Hz: 2H); 7.41 (幅広い d, J=8.5 Hz: 1H); 7.64 (d, J=9 Hz: 2H); 7.82 (幅広い s: 1H); 7.85 (d, J=8.5 Hz: 1H); 10.43 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=452 M⁺

m/z=335 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z=324 [M-C₆H₁₂OSi]⁺

【0168】

N－[6－[4－(ジメチルアミノ)フェニル]－1H－インダゾール－3－イル] ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム 2.3 cm³ をテトラヒドロフラン 10 cm³ 中の前述した N－[6－[4－(ジメチルアミノ)フェニル]－1－[[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]－1H－インダゾール－3－イル] ブタンアミド 170 mg に添加し、混合物を 18 時間還流し; 冷却後、酢酸エチル 50 cm³ を添加し、有機相を順次、炭酸水素ナトリウム飽和溶液 50 cm³ および塩化ナトリウム飽和溶液 50 cm³ で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下 (2 kPa; 50℃) に濃縮乾固させ、得られた粗生成物 160 mg をシリカゲルカラム (粒径 40～60 μm; 直径 3.5 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物 (70/30 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50℃) に蒸発させ; 残存物をジエチルエーテル 10 cm³ に取り上げ、濾過し、減圧下 (90 Pa; 45℃) に乾燥し、融点 260℃ の黄色結晶の形態で N－[6－クロロ－5－(4－ジメチルアミノ)フェニル]－1H－インダゾール－3－イル] ブタンアミド 40 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.98 (幅広い t, J=7.5 Hz: 3

H); 1.68 (mt: 2H); 2.39 (t, J=7 Hz: 2H); 2.97 (s: 6H); 6.84 (幅広い d, J=8.5 Hz: 2H); 7.31 (幅広い d, J=9 Hz: 1H); 7.51 (幅広い s: 1H); 7.58 (幅広い d, J=8.5Hz: 2H); 7.78 (d, J=9 Hz: 1H); 10.27 (幅広い s: 1H); 12.52 (幅広い s: 1H)

【0169】

[実施例75]

2-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミド

無水クロロ酢酸 5.1 g をトルエン 300 cm³ 中の 6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン 5 g に添加し、混合物を 18 時間還流した。形成した沈殿を濾過し、トルエン 20 cm³、次いで塩化メチレン 20 cm³ で洗浄し、減圧下 (90 Pa; 45 °C) に乾燥し、融点 223 °C の灰色粉末の形態で 2-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミド 5.1 g を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 4.38 (s: 2H); 7.11 (dd, J=9 および 1.5 Hz: 1H); 7.56 (幅広い s: 1H); 7.84 (d, J=9 Hz: 1H); 10.87 (分解不能なピーク: 1H); 12.96 (分解不能なピーク: 1H)

【0170】

N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-4-メチル-1-ピペラジンアセトアミド

N-メチルピペラジン 0.7 cm³ をジメチルホルムアミド 15 cm³ 中の前記の 2-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミド 500 mg に添加し、反応媒体を 2 時間 140 °C に加熱し、次に減圧下 (2 kPa; 50 °C) に濃縮乾固した。次に酢酸エチル 50 cm³ および水 50 cm³ を添加し、有機相を塩化ナトリウム飽和溶液 50 cm³ で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、濃縮乾固して得られた粗生成物 0.53 g をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm; 直径 2.5 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、塩化メチレン/メタノール/アンモニア水混合物 (93/7/1 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50 °C) に蒸発させ; 残存物をジエチルエーテル 5 cm³ に取り上げ、濾過し、乾燥 (90 Pa; 45 °C) し、融点 165 °C のベージュ色の粉末の形態で N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-4-メチル-1-ピペラジンアセトアミド 192 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 2.18 (s: 3H); 2.40 (分解不能なピーク: 4H); 2.58 (分解不能なピーク: 4H); 3.22 (s: 2H); 7.09 (幅広い d, J=9 Hz: 1H); 7.53 (幅広い s: 1H); 7.86 (d, J=9 Hz: 1H); 10.11 (幅広い s: 1H); 12.83 (幅広い s: 1H)

【0171】

[実施例76]

N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペリジンアセトアミド

2-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミド 500 mg、アセトニトリル 15 cm³ およびピペリジン 0.61 cm³ を原料として実施例 75 と同様に方法を実施した。反応媒体を 2 時間還流し、次に形成した沈殿を焼結漏斗上で濾過し、メタノール中に取り上げた後、結晶をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm; 直径 2.5 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、塩化メチレン/メタノール混合物 (93/7 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50 °C) に蒸発させ; 残存物をジエチルエーテル 5 cm³ に取り上げ、濾過し、乾燥 (90 Pa; 45 °C) し、融点 153 °C の白色粉末の形態で N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペリジンアセトアミド 447 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 1.42 (mt, 2H); 1.57 (mt: 4H); 2.45~2.60 (mt: 4H); 3.17 (s: 2H); 7.08 (dd, J=9 および 2 Hz: 1H); 7.52 (d, J=2 Hz: 1H); 7.86 (d, J=9 Hz: 1H); 10.05 (幅広い s: 1H); 12.82 (分解不能なピーク: 1H)

10

20

30

40

50

【0172】

[実施例77]

N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-4-モルホリンアセトアミド

実施例75と同様に作業を行い、2-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミド500mg、アセトニトリル15cm³およびモルホリン0.54cm³を原料とした。反応媒体を2時間還流し、次に減圧下(2.7kPa; 50℃)に濃縮乾固し、得られた粗生成物をシリカゲルカラム(粒径40~60μm; 直径2.5cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、酢酸エチルで溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させ、乾燥(90Pa; 45℃)し、融点約82~90℃の白色粉末の形態でN-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-4-モルホリンアセトアミド470mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 2.58 (幅広い t, J=4 Hz: 4H); 3.24 (s: 2H); 3.66 (幅広い t, J=4 Hz: 4H); 7.09 (dd, J=9および2 Hz: 1H); 7.53 (d, J=2 Hz: 1H); 7.84 (d, J=9 Hz: 1H); 10.18 (分解不能なピーク: 1H); 12.83 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

【0173】

[実施例78]

N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-アセトアミド

2-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミド500mg、アセトニトリル15cm³、1,2,4-トリアゾールおよび炭酸カリウム283mgを原料として実施例75と同様に方法を実施した。反応媒体を4時間還流し、次に減圧下(2kPa; 50℃)に濃縮乾固し、得られた粗生成物をシリカゲルカラム(粒径40~60μm; 直径2.5cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、酢酸エチルで溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させ、乾燥(90Pa; 45℃)し、融点260℃超の白色粉末の形態でN-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-アセトアミド120mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 5.27 (s: 2H); 7.10 (dd, J=9および2 Hz: 1H); 7.55 (d, J=2 Hz: 1H); 7.84 (d, J=9 Hz: 1H); 8.03 (s: 1H); 8.60 (s: 1H); 11.00 (分解不能なピーク: 1H); 12.90 (分解不能なピーク: 1H)

DCI m/z=294 [M+NH₄]⁺

m/z=277 [M+H]⁺

【0174】

[実施例79]

N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-(シクロヘキシルアミノ)アセトアミド

2-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミド500mg、アセトニトリル15cm³およびシクロヘキシルアミン0.7cm³を原料として実施例75と同様に方法を実施した。反応媒体を2時間還流し、次に減圧下(2kPa; 50℃)に濃縮乾固し、得られた粗生成物をシリカゲルカラム(粒径40~60μm; 直径2.5cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、塩化メチレン/メタノール/アンモニア水混合物(97/2.5/0.25 体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、残存物をジイソプロピルエーテル20cm³に取り上げ、濾過し、減圧下(90Pa; 45℃)に乾燥し、融点170℃の白色粉末の形態でN-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-(シクロヘキシルアミノ)アセトアミド492mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 1.00~1.35 (mt: 5H); 1.56 (mt: 1H); 1.70 (mt: 2H); 1.84 (非常に幅広い d, J=12 Hz: 2H); 2.43 (mt: 1H); 3.39

(s: 2H); 7.09 (dd, J=9および1.5 Hz: 1H); 7.52 (d, J=1.5 Hz: 1H); 7.93 (d, J=9 Hz: 1H); 12.82 (分解不能なピーク: 1H)

【0175】

[実施例80]

2-[(フェニルメチル)アミノ]-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミド

2-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミド500 mg、アセトニトリル15 cm³およびベンジルアミン0.67 cm³を原料として実施例75と同様に方法を実施した。反応媒体を1時間還流し、形成した沈殿を濾過し、アセトニトリル5 cm³および塩化メチレン5 cm³で洗浄し、次にシリカゲルカラム(粒径40~60 μm; 直径2.5 cm)上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、塩化メチレン/メタノール/アンモニア水混合物(97/2.5/0.25 体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、残存物をジイソプロピルエーテル20 cm³に取り上げ、濾過し、減圧下(90 Pa; 45℃)に乾燥し、融点156℃の白色粉末の形態で2-[(フェニルメチル)アミノ]-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミド305 mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 3.39 (s: 2H); 3.79 (s: 2H); 7.09 (dd, J=9および2 Hz: 1H); 7.26 (幅広い t, J=7 Hz: 1H); 7.30~7.45 (mt: 4H); 7.53 (d, J=2 Hz: 1H); 7.89 (d, J=9 Hz: 1H); 10.00~10.60 (非常に幅広い分解不能なピーク: 1H); 12.82 (分解不能なピーク: 1H)

【0176】

[実施例81]

N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-1H-アゼピン-1-アセトアミド

2-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミド500 mg、アセトニトリル15 cm³およびヘキサメチレンジイミン0.69 cm³を原料として実施例75と同様に方法を実施した。反応媒体を2時間還流し、次に減圧下(2 kPa; 50℃)に濃縮乾固し; 得られた粗生成物をシリカゲルカラム(粒径40~60 μm; 直径2.5 cm)上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、酢酸エチルで溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、残存物をジイソプロピルエーテル10 cm³に取り上げ、濾過し、減圧下(90 Pa; 45℃)に乾燥し、黄色泡状物の形態でN-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-1H-アゼピン-1-アセトアミド670 mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 1.50~1.75 (mt: 8H); 2.77 (t, J=5 Hz: 4H); 3.36 (s: 2H); 7.09 (dd, J=9および2 Hz: 1H); 7.54 (d, J=2 Hz: 1H); 7.90 (d, J=9 Hz: 1H); 10.06 (分解不能なピーク: 1H); 12.50~13.20 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=306 M⁺

【0177】

[実施例82]

N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペラジンアセトアミド

2-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミド500 mg、アセトニトリル15 cm³およびピペラジン528 mgを原料として実施例75と同様に方法を実施した。反応媒体を1時間還流し、次に減圧下(2 kPa; 50℃)に濃縮乾固し; 得られた粗生成物をシリカゲルカラム(粒径40~60 μm; 直径2.5 cm)上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、塩化メチレン/メタノール/アンモニア水混合物(90/10/1 体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下に濃縮し、次に乾燥(90 Pa; 45℃)し、白色泡状物の形態でN-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペラジンアセトアミド380 mgを得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 2.49 (mt: 4H); 2.77 (mt: 4H); 3.19 (s: 2H); 7.10 (dd, $J=9$ および2 Hz: 1H); 7.55 (d, $J=2$ Hz: 1H); 7.86 (d, $J=9$ Hz: 1H); 10.10 (分解不能なピーク: 1H)

EI $m/z=293\text{M}^+$

$m/z=99$ $[\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}_2]^+$

【0178】

[実施例83]

N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ]アセトアミド

2-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミド 500 mg、アセトニトリル 15 cm^3 および 3-(ジメチルアミノ)プロピルアミン 0.77 cm^3 を原料として実施例75と同様に方法を実施した。反応媒体を3時間還流し、次に減圧下 (2 kPa; 50°C) に濃縮乾固し; 得られた粗生成物をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm ; 直径 2.5 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、塩化メチレン/メタノール/アンモニア水混合物 (90/10/1 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下に濃縮し、次に乾燥 (90 kPa; 45°C) し、明茶色泡状物の形態で N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ]アセトアミド 300 mg を得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 1.69 (mt: 2H); 2.11 (s: 6H); 2.28 (t, $J=7$ Hz: 2H); 2.60 (幅広い t, $J=7$ Hz: 2H); 3.35 (s: 2H); 7.08 (dd, $J=9$ および2 Hz: 1H); 7.53 (d, $J=2$ Hz: 1H); 7.89 (d, $J=9$ Hz: 1H); 12.00~13.00 (非常に幅広い分解不能なピーク: 1H)

EI: $m/z=309\text{ M}^+$

【0179】

[実施例84]

N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)チオモルホリン-4-アセトアミド

2-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミド 500 mg、アセトニトリル 15 cm^3 およびチオモルホリン 0.62 cm^3 を原料として実施例75と同様に方法を実施した。反応媒体を2時間還流し、形成した沈殿を濾過し、濾液を減圧下 (2 kPa; 50°C) に濃縮乾固し; 得られた粗生成物をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm ; 直径 2.5 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物 (50/50 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50°C) に蒸発させ、乾燥 (90 kPa; 45°C) し、淡黄色泡状物の形態で N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)チオモルホリン-4-アセトアミド 560 mg を得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 2.70 (mt: 4H); 2.83 (mt: 4H); 3.27 (s: 2H); 7.10 (dd, $J=9$ および2 Hz: 1H); 7.54 (d, $J=2$ Hz: 1H); 7.82 (d, $J=9$ Hz: 1H); 10.16 (分解不能なピーク: 1H); 12.60~13.10 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

EI $m/z=310\text{ M}^+$

$m/z=116$ $[\text{C}_5\text{CH}_{10}\text{NS}]^+$

【0180】

[実施例85]

N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピロリジンアセトアミド

2-クロロ-N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミド 500 mg、アセトニトリル 15 cm^3 およびピロリジン 0.51 cm^3 を原料として実施例75と同様に方法を実施した。反応媒体を2時間還流し、次に減圧下 (2 kPa; 50°C) に濃縮乾固し; 得られた粗生成物をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm ; 直径 2 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、塩化メチレン/メタノ

ール／アンモニア水混合物（９５／５／１ 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（２ｋＰａ；５０℃）に蒸発させ、乾燥（９０Ｐａ；４５℃）し、融点１６８℃のオフホワイトの粉末の形態でＮ－（６－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－１－ピロリジンアセトアミド４４０ｍｇを得た。

¹H NMR スペクトル（３００ MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ）：１．７６（mt: ４H）；２．６４（mt: ４H）；３．３５（s: ２H）；７．０９（dd, J=９および２ Hz: １H）；７．５３（d, J=２ Hz: １H）；７．８４（d, J=９ Hz: １H）；１０．１３（分解不能なピーク: １H）；１２．５０～１３．１０（非常に幅広い分解不能なピーク: １H）

【０１８１】

[実施例 ８６]

Ｎ－（６－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－２－[[２－（ジメチルアミノ）エチル]アミノ]アセトアミド

２－クロロ－Ｎ－（６－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）アセトアミド５００ｍｇ、アセトニトリル１５ｃｍ³およびN,N-ジメチルエチレンジアミン０．６８ｃｍ³を原料として実施例 ７５と同様に方法を実施した。反応媒体を２時間還流し、次に減圧下（２ｋＰａ；５０℃）に濃縮乾固し；得られた粗生成物をシリカゲルカラム（粒径４０～６０μm；直径２．５ｃｍ）上の５０ｋＰａのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、塩化メチレン／メタノール／アンモニア水混合物（９５／５／１ 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下に濃縮し、次に乾燥（９０Ｐａ；４５℃）し、融点１０４℃の白色固体の形態でＮ－（６－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－２－[[２－（ジメチルアミノ）エチル]アミノ]アセトアミド１１３ｍｇを得た。

¹H NMR スペクトル（３００ MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ）：２．１５（s: ６H）；２．３４（t, J=６ Hz: ２H）；２．６６（t, J=６ Hz: ２H）；３．４０（s: ２H）；７．０８（幅広い dd, J=９および２ Hz: １H）；７．５２（幅広い s: １H）；７．９０（d, J=９ Hz: １H）；９．５０～１０．３０（非常に幅広い分解不能なピーク: １H）；１２．８１（分解不能なピーク: １H）

【０１８２】

[実施例 ８７]

トリフルオロ酢酸Ｎ－（６－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－１－シクロプロピルアミノアセトアミド

２－クロロ－Ｎ－（６－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）アセトアミド５００ｍｇ、アセトニトリル１５ｃｍ³およびシクロプロピルアミン０．４５ｃｍ³を原料として実施例 ７５と同様に方法を実施した。反応媒体を２時間還流し、次に減圧下（２ｋＰａ；５０℃）に濃縮乾固し；得られた粗生成物をシリカゲルカラム（粒径４０～６０μm；直径２ｃｍ）上の５０ｋＰａのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、酢酸エチルで溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下に濃縮し、なお低純度であった得られた生成物３００ｇをＨＰＬＣで精製した。期待される生成物を含有する画分を濃縮し、減圧下に乾燥（９０Ｐａ；４５℃）し、融点２１８℃の白色粉末の形態でトリフルオロ酢酸Ｎ－（６－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－１－シクロプロピルアミノアセトアミド１４０ｍｇを得た。

¹H NMR スペクトル（３００ MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ）：０．７０～０．９５（mt: ４H）；２．８２（mt: １H）；４．１５（s: ２H）；７．１４（幅広い dd, J=９および２ Hz: １H）；７．５８（幅広い s: １H）；７．８６（d, J=９Hz: １H）；９．１４（分解不能なピーク: ２H）；１１．０８（分解不能なピーク: １H）；１２．９８（幅広い s: １H）

【０１８３】

[実施例 ８８]

トリス（トリフルオロ酢酸）Ｎ－（６－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－２－（２－ジエチルアミノエチルアミノ）アセトアミド

２－クロロ－Ｎ－（６－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）アセトアミド５００ｍｇ、アセトニトリル１５ｃｍ³およびN,N-ジエチルエチレンジアミン０．８６ｃｍ³

10

20

30

40

50

を原料として実施例 75 と同様に方法を実施した。反応媒体を 2 時間還流し、次に減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固し；得られた粗生成物を HPLC（Kromasil カラム；C₈、7 μm；長さ 350 mm、直径 6.0 mm、溶離剤：アセトニトリル／水（20／80 体積）、0.1%トリフルオロ酢酸含有；流量 125 cm³/分）で精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮し、乾燥（90 Pa；45℃）し、融点 160℃の白色固体の形態でトリス（トリフルオロ酢酸）N-（6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）-2-（2-ジエチルアミノエチルアミノ）アセトアミド 870 mg を得た。

¹H NMR スペクトル（400 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, CD₃COOD-d₄を数滴添加，温度 363 K, ppm の δ）：1.24 (t, J=7.5 Hz: 6H)；3.23 (q, J=7.5 Hz: 4H)；3.47 (mt: 4H)；4.16 (s: 2 H)；7.12 (幅広い d, J=8.5 Hz: 1H)；7.58 (幅広い s: 1H)；7.87 (d, J=8.5 Hz: 1H)

【0184】

[実施例 89]

N-〔5,6-ジフェニル-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

フェニルボロン酸 1.12 g、水 40 cm³ 中の炭酸ナトリウム 1.55 g およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム 463 mg をジオキサン 150 cm³ 中の実施例 70 に記載の N-〔5,6-ジブロモ-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 1 g に添加し、混合物を 18 時間還流した。反応媒体を酢酸エチル 100 cm³ および水 100 cm³ で希釈し、次にセライトを充填した焼結漏斗を通して濾過した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、塩化ナトリウム飽和溶液 75 cm³ で洗浄し、相が安定化した後に分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮し、得られた粗生成物 2.6 g をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 2.5 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（80／20 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ、乾燥（90 Pa；45℃）し、黄色油状物の形態で N-〔5,6-ジフェニル-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 1.4 g を得た。

¹H NMR スペクトル（300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ）：-0.06 (s: 9H)；0.86 (t, J=8 Hz: 2H)；0.96 (t, J=7.5 Hz: 3H)；1.66 (mt: 2H)；2.42 (幅広い t, J=7 Hz: 2H)；3.59 (t, J=8 Hz: 2H)；5.74 (s: 2H)；7.05～7.35 (mt: 10H)；7.71 (s: 1H)；7.89 (s: 1H)；10.57 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=485 M⁺

m/z=368 [M-OCH₂CH₂Si (CH₃)₃]⁺

m/z=357 [M-C₆H₁₂OSi]⁺

【0185】

N-〔5,6-ジフェニル-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム 17.2 cm³ をテトラヒドロフラン 40 cm³ 中の前述した N-〔5,6-ジフェニル-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 1.5 g に添加し、混合物を 18 時間還流し；冷却後、酢酸エチル 75 cm³ を添加し、有機相を塩化ナトリウム飽和溶液 75 cm³ で洗浄した。有機相が安定化した後に相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させ、得られた粗生成物 1.5 g をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 3.5 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（60／40 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ；なお低純度である生成物を HPLC（Hypersil カラム；C₁₈、5 μm；長さ 250 mm、直径 2.1 mm、溶離剤：メタノール／水（70／30 体積）、0.1%トリフルオロ酢酸含有；流量 10 cm³/分）

分)で精製し;期待される生成物を含有する画分を濃縮乾固後、残存物をジイソプロピルエーテル10cm³に取り上げ、濾過し、ジイソプロピルエーテル2×5cm³で洗浄し、乾燥(90Pa;45℃)し、融点210℃の白色結晶の形態でN-[5,6-ジフェニル-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド100mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.95 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.65 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 7.00~7.30 (mt: 10H); 7.40 (s: 1H); 7.82 (s: 1H); 10.43 (幅広い s: 1H); 12.75 (分解不能なピーク: 1H)

【0186】

[実施例90]

N-[6-クロロ-5-(4-メチルフェニル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

ジオキサン50cm³中の実施例58に記載したN-[5-ブロモ-6-クロロ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1g、4-メチルフェニルボロン酸456mg、炭酸ナトリウム560mg、蒸留水20cm³およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム155mgを原料として実施例62と同様に方法を実施した。混合物を90分間還流し、次に20℃にまで戻し、反応媒体をセライトを充填した焼結漏斗を通して濾過し、次に酢酸エチル60cm³を濾液に添加した。有機相が安定化した後に相を分離し、塩化ナトリウム飽和水溶液30cm³で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥した。濾過後、濾液を減圧下(2kPa;50℃)に濃縮乾固させ、残存物をシリカゲルカラム(粒径40~60μm;直径2.5cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(80/20体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa;50℃)に蒸発させた。乾燥(90Pa;45℃)後、オフホワイトの粉末の形態でN-[6-クロロ-5-(4-メチルフェニル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド880mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.05 (s: 9H); 0.85 (t, J=8 Hz: 2H); 0.93 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.64 (mt: 2H); 2.39 (s: 3H); 2.39 (t, J=7 Hz: 2H); 3.56 (t, J=8 Hz: 2H); 5.70 (s: 2H); 7.30 (mt: 4H); 7.87 (s: 1H); 7.99 (s: 1H); 10.59 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=457 M⁺

m/z=340 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z=329 [M-C₆H₁₂OSi]⁺

【0187】

N-[6-クロロ-5-(4-メチルフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム11.4cm³をテトラヒドロフラン20cm³中の前述したN-[6-クロロ-5-(4-メチルフェニル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド870mgに添加した。次に媒体を20時間還流し、次に混合物を室温に戻し、そして、酢酸エチル20cm³を添加し;有機相を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液2×20cm³および塩化ナトリウム飽和水溶液2×20cm³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2kPa;45℃)に蒸発乾固させた。残存物をジエチルエーテル10cm³に取り上げ、焼結漏斗上で濾過し、減圧下(90Pa;50℃)に乾燥し、ベージュ色の粉末の形態でN-[6-クロロ-5-(4-メチルフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド195mgを得た。

¹H NMR スペクトル (400 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.93 (t, J=7.5Hz: 3H); 1.63 (mt: 2H); 2.30~2.50 (mt: 2H); 2.38 (s: 3H); 7.28 (mt: 4H); 7.64 (s: 1H); 7.81 (s: 1H); 10.45 (分解不能なピーク: 1H)

EI $m/z=327M^+$ $m/z=257 [M-C_4H_6O]^+$

【0188】

〔実施例91〕

N-〔6-〔4-（フェニルメトキシ）フェニル〕-5-フェニル-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

フェニルボロン酸 306 mg、水 30 cm³ 中の炭酸ナトリウム 427 mg およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム 248 mg をジオキサン 100 cm³ 中の実施例 63 で製造される N-〔5-ブromo-6-〔4-（フェニルメトキシ）フェニル〕-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 1 g に添加し、混合物を 18 時間還流した。酢酸エチル 100 cm³ および水 100 cm³ を添加し、反応媒体をセライトを充填した焼結漏斗を通して濾過した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、水 100 cm³ および塩化ナトリウム飽和溶液 100 cm³ で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮し、得られた油状物 2.5 g をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 3.5 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（80／20 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ、黄色油状物の形態で N-〔6-〔4-（フェニルメトキシ）フェニル〕-5-フェニル-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 1 g を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.06 (s: 9H); 0.84 (t, J=8 Hz: 2H); 0.94 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.65 (mt: 2H); 2.40 (幅広い t, J=7 Hz: 2H); 3.57 (t, J=8 Hz: 2H); 5.09 (s: 2H); 5.71 (s: 2H); 6.92 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.00～7.55 (mt: 10H); 7.08 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.66 (s: 1H); 7.85 (s: 1H); 10.54 (分解不能なピーク: 1H)

EI $m/z=591 M^+$ $m/z=474 [M-OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

【0189】

N-〔5-フェニル-6-〔4-（フェニルメトキシ）フェニル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム 10.1 cm³ をテトラヒドロフラン 40 cm³ 中の前述した N-〔6-〔4-（フェニルメトキシ）フェニル〕-5-フェニル-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 1 g に添加し、混合物を 18 時間還流し；冷却後、酢酸エチル 75 cm³ を添加し、有機相を順次、炭酸水素ナトリウム飽和溶液 100 cm³ および塩化ナトリウム飽和水溶液 75 cm³ で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させ、得られた粗生成物 2 g を、シリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 3.5 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（80／20 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ；残存物を乾燥（90 Pa；45℃）し、黄色油状物の形態で N-〔5-フェニル-6-〔4-（フェニルメトキシ）フェニル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 650 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.96 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.66 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 5.08 (s: 2H); 6.91 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.05～7.55 (mt: 10H) 7.09 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.36 (s: 1H); 7.80 (s: 1H); 10.42 (幅広い s: 1H); 12.70 (幅広い s: 1H)

EI $m/z=461 M^+$ $m/z = 391 [M-C_4H_6O]^+$

$$m/z = 300 [391-C_6H_5CH_2]^+$$

【0190】

N-〔5-フェニル-6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

ヨウ化トリメチルシリル 10 cm³ を上記製造した N-〔5-フェニル-6-〔4-(フェニルメトキシ)フェニル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 650 mg に添加し、混合物を 3 時間還流した。メタノール 3 cm³ を添加し、反応媒体を 15 分間還流し、次に減圧下 (2 kPa; 50℃) に濃縮乾固した。残存物を酢酸エチル 75 cm³ に取り上げ、10% チオ硫酸ナトリウム 2×50 cm³、次いで水 50 cm³ および塩化ナトリウム飽和溶液 50 cm³ で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮乾固し、得られた粗生成物 0.6 g をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm; 直径 3 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物 (70/30 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50℃) に蒸発させ; 残存物をジイソプロピルエーテル 10 cm³ に取り上げ、濾過し、酢酸エチル 5 cm³ およびジエチルエーテル 5 cm³ で洗浄し、乾燥 (90 Pa; 45℃) し、融点 220℃ の N-〔5-フェニル-6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 200 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 0.95 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.65 (mt: 2H); 2.38 (t, J=7 Hz: 2H); 6.63 (d, J=8 Hz: 2H); 6.94 (d, J=8 Hz: 2H); 7.09 (幅広い d, J=7.5 Hz: 2H); 7.15~7.30 (mt: 3H); 7.33 (s: 1H); 7.77 (s: 1H); 9.40 (分解不能なピーク: 1H); 10.40 (幅広い s: 1H); 12.67 (分解不能なピーク: 1H)

【0191】

[実施例 92]

N-〔6-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル〔1,3,2〕-ジオキサボロラン-2-イル)-1-〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

ビス(ピナコラト)ジボラン 5.11 g、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム 277 mg、次いで酢酸カリウム 2.48 g および最後にトリシクロヘキシルホスフィン 330 mg をジオキサン 225 cm³ 中の実施例 58 に記載した N-〔5-ブロモ-6-クロロ-1-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 7.5 g に添加した。媒体を 18 時間還流し、得られた混合物を室温に戻し、酢酸エチル 100 cm³ および蒸留水 100 cm³ を添加した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、水 100 cm³、塩化ナトリウム飽和溶液 100 cm³ で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、次に減圧下 (2 kPa; 45℃) に濃縮乾固し、得られた粗生成物 11.2 g をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm; 直径 3 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物 (80/20 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50℃) に蒸発させ; オレンジ色の油状物の形態で N-〔6-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル〔1,3,2〕-ジオキサボロラン-2-イル)-1-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 6.16 g を得た。生成物は直接使用した。

【0192】

N-〔6-クロロ-5-(4-ニトロフェニル)-1-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

4-ブロモニトロベンゼン 246 mg、水 20 cm³ 中の炭酸ナトリウム 1.2 g、および、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 365 mg をジオキサン 100 cm³ 中の前述の N-〔6-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル〔1,3,2〕-ジオキサボロラン-2-イル)-1-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 2 g に添加した。次に媒体を 20 時間還流

し、得られた混合物を室温に戻し、酢酸エチル 100 cm^3 および水 100 cm^3 を添加した。反応媒体をセライトを充填した焼結漏斗を通して濾過し、有機相が安定化した後にこの相を分離し、水 100 cm^3 、塩化ナトリウム飽和水溶液 100 cm^3 で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下 (2 kPa ; 45°C) に濃縮乾固させた。粗生成物をシリカゲルカラム (粒径 $40\sim60\text{ }\mu\text{m}$; 直径 4 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物 ($85/15$ 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa ; 50°C) に蒸発させた。黄色結晶の形態で $\text{N}-[6\text{-クロロ}-5-(4\text{-ニトロフェニル})-1-[[2-(\text{トリメチルシリル})\text{エトキシ}]\text{メチル}]-1\text{H-インダゾール}-3\text{-イル}]$ ブタンアミド 690 mg を得た。

10

$^1\text{H NMR}$ スペクトル (300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): -0.05 (s: 9H); 0.85 (t, $J=8\text{ Hz}$: 2H); 0.92 (t, $J=7.5\text{ Hz}$: 3H); 1.62 (mt: 2H); 2.39 (t, $J=7\text{ Hz}$, 2H); 3.56 (t, $J=8\text{ Hz}$; 2H); 5.72 (s: 2H); 7.74 (d, $J=8.5\text{ Hz}$: 2H); 8.01 (s: 1H); 8.09 (s: 1H); 8.35 (d, $J=8.5\text{ Hz}$: 2H); 10.70 (分解不能なピーク: 1H)

EI $m/z=488\text{ M}^+$

$m/z=371\text{ [M-OCH}_2\text{CH}_2\text{Si(CH}_3)_3\text{]}^+$

$m/z=360\text{ [M-C}_6\text{H}_{12}\text{OSi]}^+$

$m/z=73\text{ [Si(CH}_3)_3]^+$

【0193】

$\text{N}-[6\text{-クロロ}-5-(4\text{-ピリジル})-1\text{H-インダゾール}-3\text{-イル}]$ ブタンアミド

20

テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム 36.8 cm^3 をテトラヒドロフラン 135 cm^3 中の前述した $\text{N}-[6\text{-クロロ}-5-(4\text{-ニトロフェニル})-1-[[2-(\text{トリメチルシリル})\text{エトキシ}]\text{メチル}]-1\text{H-インダゾール}-3\text{-イル}]$ ブタンアミド 3 g に添加した。次に媒体を 18 時間還流し、室温に戻し、酢酸エチル 100 cm^3 および炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 75 cm^3 を添加した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 100 cm^3 および塩化ナトリウム飽和溶液 100 cm^3 で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下 (2 kPa ; 45°C) に濃縮乾固させた。残存物をシリカゲルカラム (粒径 $40\sim60\text{ }\mu\text{m}$; 直径 2 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物 ($80/20$ 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa ; 50°C) に濃縮乾固し; 残存物をジイソプロピルエーテル 35 cm^3 に取り上げ、焼結漏斗上で濾過し、次にジイソプロピルエーテル $2\times20\text{ cm}^3$ で洗浄した。乾燥 (90 Pa ; 50°C) 後、融点 260°C の黄色結晶の形態で $\text{N}-[6\text{-クロロ}-5-(4\text{-ニトロフェニル})-1\text{H-インダゾール}-3\text{-イル}]$ ブタンアミド 88 mg を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ スペクトル (300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 0.92 (t, $J=7.5\text{ Hz}$: 3H); 1.62 (mt: 2H); 2.37 (t, $J=7\text{ Hz}$: 2H); 7.72 (d, $J=8\text{ Hz}$: 2H); 7.73 (s, 1H); 7.96 (s, 1H); 8.34 (d, $J=8\text{ Hz}$: 2H); 10.58 (幅広い s: 1H); $12.50\sim13.20$ (非常に幅広い分解不能なピーク: 1H)

40

【0194】

[実施例93]

$\text{N}-[5-(4\text{-アミノフェニル})-6\text{-クロロ}-1\text{H-インダゾール}-3\text{-イル}]$ ブタンアミド

亜鉛粉 845 mg を酢酸 50 cm^3 中の前記 $\text{N}-[6\text{-クロロ}-5-(4\text{-ニトロフェニル})-1\text{H-インダゾール}-3\text{-イル}]$ ブタンアミド 0.93 g に添加し、 1 時間後、更に亜鉛 845 mg を添加し; 反応媒体をセライトを充填した焼結漏斗を通して濾過し、濾液を減圧下 (2 kPa ; 50°C) に濃縮乾固した。残存物を酢酸エチル 100 cm^3 および水 75 cm^3 に取り上げ、有機相が安定化した後にこの相を分離し、順次、水 75 cm^3 および炭酸水素ナトリウム飽和溶液 50 cm^3 で洗浄し、次に硫酸マグネシウム上に

50

乾燥し、濾過し、濃縮乾固して得られた粗生成物 480 mg をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 4.5 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（60／40 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、固体をジエチルエーテル 10 cm³ で磨砕し、濾過し、ジエチルエーテル 2×5 cm³ で洗浄し、次に乾燥（90 Pa；45℃）し、オークル色の固体の形態で N－〔5－（4－アミノフェニル）－6－クロロ－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド 110 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 0.92 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.63 (mt: 2H); 2.36 (t, J=7 Hz: 2H); 5.21 (分解不能なピーク: 2H); 6.63 (d, J=8 Hz: 2H); 7.06 (d, J=8 Hz: 2H); 7.58 (s: 1H); 7.72 (s: 1H); 10.42 (幅広い s: 1H); 12.71 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=328 M⁺

m/z=284 [M-C₃H₆]⁺

m/z=258 [M-C₄H₆O]⁺

【0195】

〔実施例 94〕

N－〔6－クロロ－5－（4－エチルフェニル）－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド

4－エチルフェニルボロン酸 504 mg、蒸留水 20 cm³ 中の炭酸ナトリウム 664 mg、および、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム 202 mg をジオキサン 75 cm³ 中の実施例 58 に記載した N－〔5－ブロモ－6－クロロ－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド 1 g に添加した。混合物を 18 時間還流し、次に室温に戻し、酢酸エチル 75 cm³ および水 50 cm³ を添加し、反応媒体をセライトを充填した焼結漏斗を通して濾過した。安定化した後に濾液を分離し、有機相を順次水 50 cm³、塩化ナトリウム飽和水溶液 50 cm³ で洗浄し、相が安定化した後に分離させ、硫酸マグネシウム上に乾燥した。濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固した。残存物をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 4.5 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（80／20 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ、次に乾燥（90 Pa；50℃）し、黄色油状物の形態で N－〔6－クロロ－5－（4－エチルフェニル）－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド 1.1 g を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): -0.05 (s: 9H); 0.85 (t, J=8 Hz: 2H); 0.93 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.26 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.64 (mt: 2H); 2.39 (t, J=7 Hz: 2H); 2.69 (q, J=7.5 Hz: 2H); 3.55 (t, J=8 Hz: 2H); 5.70 (s: 2H); 7.33 (mt: 4H); 7.89 (s: 1H); 8.00 (s: 1H); 10.64 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=471 M⁺

m/z=354 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z=343 [M-C₆H₁₂OSi]⁺

【0196】

N－〔6－クロロ－5－（4－エチルフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム 14 cm³ をテトラヒドロフラン 50 cm³ 中の前述した N－〔6－クロロ－5－（4－エチルフェニル）－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド 1.1 g に添加した。次に媒体を 18 時間還流し、混合物を室温に戻し、酢酸エチル 75 cm³ を添加し；有機相を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 2×100 cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液 75 cm³ で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；45

10

20

30

40

50

℃)に蒸発乾固させた。残存物をシリカゲルカラム(粒径40~60 μm;直径3 cm)上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(70/30 体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2 kPa; 50℃)に蒸発させ;残存物をジイソプロピルエーテル20 cm³に取り上げ、焼結漏斗上で濾過し、ジイソプロピルエーテル2×10 cm³で洗浄した。減圧下に乾燥(90 Pa; 50℃)後、融点240℃の白色結晶の形態でN-(6-クロロ-5-フェニル-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド440 mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.92 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.24 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.62 (mt: 2H); 2.37 (t, J=7 Hz: 2H); 2.67 (q, J=7.5 Hz: 2H); 7.31 (mt: 4H); 7.64 (s: 1H); 7.82 (s: 1H); 10.48 (分解不能なピーク: 1H); 12.80 (分解不能なピーク: 1H)

【0197】

[実施例95]

N-[6-クロロ-5-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

4-ベンジルオキシフェニルボロン酸1.54 g、水20 cm³中の炭酸ナトリウム1.32 g、および、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム404 mgをジオキサン100 cm³中の実施例58に記載したN-[5-ブロモ-6-クロロ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド2 gに添加した。混合物を18時間還流し、次に温度を室温に戻し、酢酸エチル75 cm³および水50 cm³を添加し、反応媒体をセラライトを充填した焼結漏斗を通して濾過した。安定化した後に濾液を分離し、有機相を順次、水100 cm³、塩化ナトリウム飽和水溶液75 cm³で洗浄し、相が安定化した後に分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2 kPa; 50℃)に濃縮乾固させた。残存物をシリカゲルカラム(粒径40~60 μm;直径4.5 cm)上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(80/20 体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2 kPa; 50℃)に蒸発させ;残存物をシクロヘキサン50 cm³に取り上げ、濾過し、シクロヘキサン2×25 cm³で洗浄し、減圧下に乾燥(90 Pa; 50℃)し、融点130℃の白色結晶の形態で、N-[6-クロロ-5-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド2.35 gを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.06 (s: 9H); 0.84 (t, J=8 Hz: 2H); 0.92 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.63 (mt: 2H); 2.38 (t, J=7 Hz: 2H); 3.54 (t, J=8 Hz: 2H); 5.18 (s: 2H); 5.69 (s: 2H); 7.11 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.30~7.55 (mt: 5H); 7.35 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.86 (s: 1H); 7.98 (s: 1H); 10.61 (分解不能なピーク: 1H)

【0198】

N-[6-クロロ-5-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1 M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム25.1 cm³をテトラヒドロフラン50 cm³中の前述したN-[6-クロロ-5-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1.1 gに添加した。次に媒体を18時間還流し、得られた混合物を室温に戻し、酢酸エチル100 cm³を添加し;有機相を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液2×100 cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液100 cm³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2 kPa; 45℃)に蒸発乾固させた。残存物をシリカゲルカラム(粒径40~60 μm;直径4 cm)上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィー

により、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（70／30 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ；残存物をジイソプロピルエーテル 30 cm³ に取り上げ、焼結漏斗上で濾過し、ジイソプロピルエーテル 2×20 cm³ で洗浄した。減圧下に乾燥（90 Pa；50℃）後、融点 230℃の白色結晶の形態で N－[6－クロロ－5－[4－（フェニルメトキシ）フェニル]－1H－インダゾール－3－イル] ブタンアミド 1.3 g を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.93 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.63 (mt: 2H); 2.37 (t, J=7 Hz: 2H); 5.18 (s: 2H); 7.11 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.35 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.37 (mt: 1H); 7.44 幅広い t, J=7.5 Hz: 2H); 7.51 (幅広い d, J=7.5 Hz: 2H); 7.64 (s: 1H); 7.81 (s: 1H); 10.48 (幅広い s: 1H); 12.80 (分解不能なピーク: 1H)

【0199】

[実施例 96]

N－[6－クロロ－5－（4－ヒドロキシフェニル）－1H－インダゾール－3－イル] ブタンアミド

ヨウ化トリメチルシリル 20 cm³ を実施例 95 において製造した、N－[6－クロロ－5－[4－（フェニルメトキシ）フェニル]－1H－インダゾール－3－イル] ブタンアミド 1.1 g に添加し、混合物を 18 時間還流した。メタノール 30 cm³ を添加し、反応媒体を 30 分間還流し、次に減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させた。残存物を酢酸エチル 100 cm³ および水 100 cm³ に取り上げ、有機相を 10% チオ硫酸ナトリウム溶液 2×75 cm³、次いで水 70 cm³ および塩化ナトリウム飽和溶液 75 cm³ で洗浄した。有機相を相が安定化した後に分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮乾固させ、得られた粗生成物 1.44 g をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 3.5 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（70／30 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ；残存物をジイソプロピルエーテル 20 cm³ に取り上げ、濾過し、ジイソプロピルエーテル 3×10 cm³ で洗浄し、次に乾燥（90 Pa；45℃）し、白色粉末の形態で、N－[6－クロロ－5－（4－ヒドロキシフェニル）－1H－インダゾール－3－イル] ブタンアミド 210 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.92 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.62 (mt: 2H); 2.37 (t, J=7 Hz: 2H); 6.84 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.21 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.61 (s: 1H); 7.77 (s: 1H); 9.57 (分解不能なピーク: 1H); 10.45 (幅広い s: 1H); 12.76 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=329 M⁺

m/z=259 [M-C₄H₆O]⁺

【0200】

[実施例 97]

N－[5,6－ビス[4－（フェニルメトキシ）フェニル]－1－[[2－（トリメチルシリル）エトキシ]メチル]－1H－インダゾール－3－イル] ブタンアミド

4－ベンジルオキシフェニルボロン酸 1.9 g、水 20 cm³ 中の炭酸ナトリウム 1.63 g、および、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム 500 mg をジオキサン 100 cm³ 中の実施例 70 に記載の N－[5,6－ジブロモ－1－[[2－（トリメチルシリル）エトキシ]メチル]－1H－インダゾール－3－イル] ブタンアミド 1.35 g に添加した。混合物を 18 時間還流し、次に温度を室温に戻し、酢酸エチル 100 cm³ および水 100 cm³ を添加し、反応媒体をセライトを充填した焼結漏斗を通して濾過した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、塩化ナトリウム飽和水溶液 100 cm³ で洗浄し、相が安定化した後に分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 4.5 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シ

クロヘキサン／酢酸エチル混合物（70／30 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ、乾燥（90 Pa；50℃）し、純度70％のオレンジ色の油状物の形態で得られたN－[5,6－ビス[4－（フェニルメトキシ）フェニル]－1－[[2－（トリメチルシリル）エトキシ]メチル]－1H－インダゾール－3－イル]ブタンアミド1.96 gを更に修飾することなく次の工程に使用した。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.06 (s: 9H); 0.85 (t, J=8 Hz: 2H); 0.96 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.66 (mt, 2H); 2.41 (幅広い t, J=7 Hz: 2H); 3.57 (t, J=8Hz: 2H); 5.10 (mt: 4H); 5.71 (幅広い s: 2H); 6.90～7.00 (mt: 4H); 7.04 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.11 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.30～7.55 (mt, 10H); 7.64 (s: 1H), 7.81 (s, 1H); 10.55 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=697 M⁺

m/z=580 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z=91 [C₆H₅CH₂]⁺

【0201】

N－[5,6－ビス[4－（フェニルメトキシ）フェニル]－1H－インダゾール－3－イル]ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1 M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム16.3 cm³をテトラヒドロフラン100 cm³中の前述したN－[5,6－ビス[4－（フェニルメトキシ）フェニル]－1－[[2－（トリメチルシリル）エトキシ]メチル]－1H－インダゾール－3－イル]ブタンアミド1.9 gに添加した。次に媒体を18時間還流し、次に室温に戻し、酢酸エチル100 cm³を添加し；有機相を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液2×100 cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液100 cm³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発乾固させた。残存物をシリカゲルカラム（粒径40～60 μm；直径4.5 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（70／30 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ；残存物をジイソプロピルエーテル25 cm³に取り上げ、焼結漏斗上で濾過し、ジイソプロピルエーテル2×20 cm³で洗浄した。減圧下に乾燥（90 Pa；50℃）後、融点140℃の白色結晶の形態でN－[5,6－ビス[4－（フェニルメトキシ）フェニル]－1H－インダゾール－3－イル]ブタンアミド700 mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.95 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.65 (mt: 2H); 2.39 (t, J=7 Hz: 2H); 5.08 (幅広い s: 4H); 6.85～7.00 (mt: 4H); 7.01 (d, J=9 Hz: 2H); 7.09 (d, J=9 Hz: 2H); 7.30～7.55 (mt: 10H); 7.33 (s: 1H); 7.74 (s: 1H); 10.39 (幅広い s: 1H); 12.67 (幅広い s: 1H)

【0202】

[実施例98]

N－[5,6－ビス（4－ヒドロキシフェニル）－1H－インダゾール－3－イル]ブタンアミド

ヨウ化トリメチルシリル10 cm³を実施例97において製造した、N－[5,6－ビス[4－（フェニルメトキシ）フェニル]－1H－インダゾール－3－イル]ブタンアミド700 mgに添加し、混合物を18時間還流した。メタノール30 cm³を添加し、反応媒体を15分間還流し、次に減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させた。残存物を酢酸エチル75 cm³に取り上げ、有機相を10％チオ硫酸ナトリウム溶液2×75 cm³、次いで塩化ナトリウム飽和溶液75 cm³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させ、得られた粗生成物900 mgをシリカゲルカラム（粒径40～60 μm；直径3 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（60／40 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有

する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ、残存物をジイソプロピルエーテル20cm³に取り上げ、濾過し、酢酸エチル3cm³およびジイソプロピルエーテル2×10cm³で洗浄し、乾燥（90Pa；45℃）し、融点180℃の白色粉末の形態で、N-[5,6-ビス（4-ヒドロキシフェニル）-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド220mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.95 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.65 (mt: 2H); 2.38 (t, J=7 Hz: 2H); 6.55~6.70 (mt: 4H); 6.86 (d, J=9 Hz: 2H); 6.94 (d, J=9 Hz: 2H); 7.28 (s: 1H); 7.68 (s: 1H); 9.34 (分解不能なピーク: 2H); 10.36 (幅広い s: 1H); 12.60 (分解不能なピーク: 1H)

【0203】

[実施例99]

N-[5-(3-フリル)-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

3-フリルボロン酸353mg、水25cm³中の炭酸ナトリウム624mg、および、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム311mgをジオキサン125cm³中の実施例63に記載のN-[5-ブロモ-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1.25gに添加し、混合物を18時間還流した。酢酸エチル100cm³および水75cm³を添加し、反応媒体をセライトを充填した焼結漏斗を通して濾過した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、順次、水75cm³および塩化ナトリウム飽和溶液75cm³で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮し、得られた油状物2.6gをシリカゲルカラム（粒径40~60μm；直径4cm）上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（80／20 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ、クリーム色の結晶の形態でN-[5-(3-フリル)-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1gを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.07 (s: 9H); 0.83 (t, J=8 Hz: 2H); 0.97 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.42 (t, J=7 Hz: 2H); 3.55 (t, J=8 Hz: 2H); 5.15 (s: 2H); 5.68 (s: 2H); 6.07 (mt: 1H); 7.04 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.19 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.30~7.55 (mt: 6H); 7.55 (t, J=2 Hz: 1H); 7.61 (s: 1H); 7.91 (s: 1H); 10.53 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=581 M⁺

m/z=464 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

【0204】

N-[5-(3-フリル)-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム10.3cm³をテトラヒドロフラン75cm³中の前述したN-[5-(3-フリル)-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1gに添加し、混合物を18時間還流し；冷却後、酢酸エチル75cm³を添加し、そして、有機相を順次、炭酸水素ナトリウム飽和溶液100cm³、次いで塩化ナトリウム飽和溶液75cm³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させ、得られた粗生成物1.4gをシリカゲルカラム（粒径40~60μm；直径4cm）上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（70／30 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ；残存

10

20

30

40

50

物を乾燥（90 Pa；45℃）し、黄色油状物の形態でN-[5-(3-フリル)-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド530mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.41 (t, J=7 Hz: 2H); 5.15 (s: 2H); 6.07 (幅広い s: 1H); 7.02 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.20 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.30~7.60 (mt: 6H); 7.31 (s: 2H); 7.86 (s: 1H); 10.36 (分解不能なピーク: 1H); 12.66 (分解不能なピーク: 1H)

EIm/z = 451 M⁺

m/z=381 [M-C₄H₆O]⁺

【0205】

N-[5-(3-フリル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

ヨウ化トリメチルシリル10cm³を前記のN-[5-(3-フリル)-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド500mgに添加し、混合物を18時間還流した。メタノール25cm³を添加し、反応媒体を10分間還流し、次に減圧下（2kPa；50℃）に濃縮乾固させた。残存物を酢酸エチル75cm³およびテトラヒドロフラン50cm³に取り上げ、有機相を10%チオ硫酸ナトリウム溶液2×100cm³、次いで塩化ナトリウム飽和溶液75cm³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮乾固させ、得られた粗生成物950mgをシリカゲルカラム（粒径40~60μm；直径3.5cm）上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物（60/40 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2kPa；50℃）に蒸発させ；残存物を酢酸エチル5cm³に取り上げ、濾過し、酢酸エチル1cm³、次いでジエチルエーテル20cm³で洗浄し、乾燥（90 Pa；45℃）し、融点185℃の白色粉末の形態で、N-[5-(3-フリル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド10mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.97 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.67 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 6.07 (幅広い s: 1H); 6.75 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.06 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.27 (幅広い s: 2H); 7.52 (mt: 1H); 7.83 (s: 1H); 9.40~9.65 (分解不能なピーク: 1H); 10.33 (分解不能なピーク: 1H); 12.50~12.75 (分解不能なピーク: 1H)

DCI m/z=362 [M+H]⁺

【0206】

[実施例100]

N-[5-(4-エチルフェニル)-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

4-エチルフェニルボロン酸379mg、水30cm³中の炭酸ナトリウム428mg、および、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム259mgをジオキサン100cm³中の実施例63で製造されたN-[5-ブromo-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1gに添加し、混合物を18時間還流した。酢酸エチル100cm³および水100cm³を添加し、反応媒体をセライトを充填した焼結漏斗を通して濾過した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、順次、水75cm³および塩化ナトリウム飽和溶液75cm³で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2kPa；50℃）に濃縮し、得られた油状物1.7gをシリカゲルカラム（粒径40~60μm；直径3.5cm）上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物（80/20 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2kPa；50℃）に蒸発させ、灰色

10

20

30

40

50

の結晶の形態でN-[5-(4-エチルフェニル)-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド850mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.07 (s: 9H); 0.84 (t, J=8 Hz: 2H); 0.94 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.18 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.65 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 2.58 (q, J=7.5 Hz: 2H); 3.57 (t, J=8 Hz: 2H); 5.10 (s: 2H); 5.70 (s: 2H); 6.93 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.02 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.09 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.11 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.30~7.50 (mt: 5H); 7.63 (s: 1H); 7.82 (s: 1H); 10.50 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=619 M⁺

m/z=502 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z=91 [C₆H₅CH₂]⁺

【0207】

N-[5-(4-エチルフェニル)-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム8.3cm³をテトラヒドロフラン50cm³中の前述したN-[5-(4-エチルフェニル)-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド850mgに添加し、混合物を18時間還流し; 冷却後、酢酸エチル75cm³を添加し、そして、有機相を順次、炭酸水素ナトリウム飽和溶液2×100cm³、および塩化ナトリウム飽和溶液75cm³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2kPa; 50℃)に濃縮乾固させ、得られた粗生成物1.5gをシリカゲルカラム(粒径40~60μm; 直径3cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(70/30 体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させ; 残存物を乾燥(90Pa; 45℃)し、灰色結晶の形態でN-[5-(4-エチルフェニル)-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド660mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.95 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.17 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.65 (mt: 2H); 2.39 (t, J=7 Hz: 2H); 2.58 (q, J=7.5 Hz: 2H); 5.08 (s: 2H); 6.90 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.00 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.08 (d, J=8.5 Hz: 4H); 7.30~7.50 (mt: 5H); 7.34 (s: 1H); 7.76 (s: 1H); 10.36 (分解不能なピーク: 1H); 12.66 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=489 M⁺

m/z=419 [M-C₄H₉O]⁺

【0208】

N-[5-(4-エチルフェニル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

ヨウ化トリメチルシリル10cm³を前記のN-[5-(4-エチルフェニル)-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド600mgに添加し、混合物を18時間還流した。メタノール30cm³を添加し、反応媒体を5分間還流し、次に減圧下(2kPa; 50℃)に濃縮乾固させた。残存物を酢酸エチル100cm³に取り上げ、有機相を10%チオ硫酸ナトリウム溶液2×100cm³、次いで塩化ナトリウム飽和溶液75cm³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮乾固させ、得られた粗生成物650mgをシリカゲルカラム(粒径40~60μm; 直径3cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(50/50 体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させ; 残存物をジイソプロピルエーテル15cm³に取り

10

20

30

40

50

上げ、濾過し、酢酸エチル 5 c m³、次いでジイソプロピルエーテル 1 0 c m³で洗浄し、乾燥 (9 0 P a ; 4 5 °C) し、融点 2 2 5 °C のクリーム色の結晶の形態で、N - [5 - (4 - エチルフェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ブタンアミド 1 8 0 m g を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 0.95 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.1 7 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.65 (mt: 2H); 2.39 (t, J=7 Hz: 2H); 2.58 (q, J=7.5Hz: 2H); 6.63 (d, J=8.5 Hz: 2H); 6.95 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.00 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.08 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.31 (s: 1H); 7.74 (s: 1H); 9.36 (分解不能なピーク: 1H); 10.35 (幅広い s: 1H); 12.61 (分解不能なピーク: 1H)

【 0 2 0 9 】

10

[実施例 1 0 1]

N - [5 - (3 - ピリジル) - 6 - [4 - (フェニルメトキシ) フェニル] - 1 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ブタンアミド

3 - ピリジルジエチルボラン 3 7 1 m g、水 3 0 c m³中の炭酸ナトリウム 4 2 8 m g、および、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 2 5 8 m g をジオキサン 1 0 0 c m³中の実施例 6 3 で製造された N - [5 - ブロモ - 6 - [4 - (フェニルメトキシ) フェニル] - 1 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ブタンアミド 1 g に添加し、混合物を 1 8 時間還流した。酢酸エチル 1 0 0 c m³および水 1 0 0 c m³を添加し、反応媒体をセライトを充填した焼結漏斗を通して濾過した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、順次、水 7 5 c m³および塩化ナトリウム飽和溶液 7 5 c m³で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下 (2 k P a ; 5 0 °C) に濃縮し、得られた油状物 1 . 6 g をシリカゲルカラム (粒径 4 0 ~ 6 0 μ m ; 直径 3 . 5 c m) 上の 5 0 k P a のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン / 酢酸エチル混合物 (7 0 / 3 0 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 k P a ; 5 0 °C) に蒸発させ、黄色油状物の形態で N - [5 - (3 - ピリジル) - 6 - [4 - (フェニルメトキシ) フェニル] - 1 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ブタンアミド 7 0 0 m g を得た。

20

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): -0.05 (s: 9H); 0.85 (t, J=8 Hz: 2H); 0.96 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.66 (mt: 2H); 2.42 (t, J=7 Hz: 2H); 3.58 (t, J=8 Hz: 2H); 5.11 (s: 2H); 5.73 (s: 2H); 6.96 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.10 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.30~7.55 (mt: 5H); 7.31 (幅広い dd, J=7.5 および 5 Hz: 1H); 7.50 (ddd, J=7.5~2.5 および 2 Hz: 1H); 7.72 (s: 1H); 7.92 (s: 1H); 8.31 (幅広い d, J=2.5 Hz: 1H); 8.43 (dd, J=5 および 2 Hz: 1H); 10.57 (分解不能なピーク: 1H)

30

EI m/z=592 M⁺

m/z=475 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z=91 [C₆H₅CH₂]⁺

【 0 2 1 0 】

N - [5 - (3 - ピリジル) - 6 - [4 - (フェニルメトキシ) フェニル] - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ブタンアミド

40

テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム 7 . 1 c m³ をテトラヒドロフラン 5 0 c m³中の前述した N - [5 - (3 - ピリジル) - 6 - [4 - (フェニルメトキシ) フェニル] - 1 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ブタンアミド 7 0 0 m g に添加し、混合物を 1 8 時間還流し; 冷却後、酢酸エチル 7 5 c m³を添加し、そして、有機相を順次、炭酸水素ナトリウム飽和溶液 2 × 7 5 c m³、および塩化ナトリウム飽和溶液 5 0 c m³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下 (2 k P a ; 5 0 °C) に濃縮乾固させ、得られた粗生成物 8 5 0 m g をシリカゲルカラム (粒径 4 0 ~ 6 0 μ m ; 直径 3 c m) 上の 5 0 k P a のアルゴン圧力下のクロマトグラフ

50

ィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（70／30 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ；残存物を乾燥（90 Pa；45℃）し、クリーム色の結晶の形態でN－[5－（3－ピリジル）－6－[4－（フェニルメトキシ）フェニル]－1H－インダゾール－3－イル]ブタンアミド460mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.95 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.66 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 5.08 (s: 2H); 6.93 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.09 (d, J=8.5Hz: 2H); 7.29(幅広い dd, J=7.5および4.5 Hz: 1H); 7.30~7.55 (mt: 6H); 7.40 (s: 1H); 7.86 (s: 1H); 8.28 (幅広い d, J=2 Hz: 1H); 8.41 (dd, J=4.5および2 Hz: 1H); 10.42 (分解不能なピーク :1H); 12.76 (分解不能なピーク: 1H)

10

EI m/z = 462M⁺

m/z=392 [M-C₄H₆O]⁺

【0211】

N－[5－（3－ピリジル）－6－（4－ヒドロキシフェニル）－1H－インダゾール－3－イル]ブタンアミド

ヨウ化トリメチルシリル10cm³を前記のN－[5－（3－ピリジル）－6－[4－（フェニルメトキシ）フェニル]－1H－インダゾール－3－イル]ブタンアミド460mgに添加し、混合物を18時間還流した。不溶性の物質を濾過し、ジエチルエーテル2×20cm³で洗浄し、テトラヒドロフラン50cm³および酢酸エチル25cm³に取り上げ、有機相を10%チオ硫酸ナトリウム溶液2×100cm³で洗浄し。硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮乾固させ、得られた粗生成物330mgをシリカゲルカラム（粒径40～60μm；直径2.5cm）上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（50／50 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ、そして、残存物をジイソプロピルエーテル10cm³に取り上げ、濾過し、ジイソプロピルエーテル3×5cm³、酢酸エチル5cm³、次いでジイソプロピルエーテル10cm³で洗浄し、乾燥（90 Pa；45℃）し、融点165℃のクリーム色の結晶の形態で、N－[5－（3－ピリジル）－6－（4－ヒドロキシフェニル）－1H－インダゾール－3－イル]ブタンアミド90mgを得た。

20

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.96 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.66 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 6.66 (d, J=8.5 Hz: 2H); 6.96 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.30 (dd, J=7.5および4.5 Hz: 1H); 7.38 (s: 1H); 7.49 (dt, J=7.5および2 Hz: 1H); 7.85 (s: 1H); 8.28 (d, J=2 Hz: 1H); 8.41 (dd, J=4.5および2 Hz: 1H); 9.46 (分解不能なピーク: 1H); 10.45 (分解不能なピーク: 1H); 12.74 (分解不能なピーク: 1H)

30

【0212】

[実施例102]

N－[5－（2－フリル）－6－[4－（フェニルメトキシ）フェニル]－1－[[2－（トリメチルシリル）エトキシ]メチル]－1H－インダゾール－3－イル]ブタンアミド

2－フリルボロン酸353mg、水25cm³中の炭酸ナトリウム624mg、および、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム311mgをジオキサン125cm³中の実施例63で製造されたN－[5－ブromo－6－[4－（フェニルメトキシ）フェニル]－1－[[2－（トリメチルシリル）エトキシ]メチル]－1H－インダゾール－3－イル]ブタンアミド1.25gに添加し、混合物を18時間還流し、次に2－フラン－2－イル－4,4,5,5－テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン611mgを添加し、4時間還流下加熱を継続した。酢酸エチル75cm³および水75cm³を添加し、反応媒体をセライトを充填した焼結漏斗を通して濾過した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、水75cm³で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮し、得られた油状物2gをシリカゲルカラム（粒径40～60μm；直径3.5cm）上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シ

40

50

クロヘキサン／酢酸エチル混合物（75／25 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ、ベージュ色の固体の形態でN－〔5－（2－フリル）－6－〔4－（フェニルメトキシ）フェニル〕－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド1.20 gを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.09 (s: 9H); 0.82 (t, J=8 Hz: 2H); 0.97 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.43 (t, J=7 Hz: 2H); 3.55 (t, J=8 Hz: 2H); 5.17 (s: 2H); 5.61 (d, J=3.5 Hz: 1H); 5.68 (幅広い s: 2H); 6.38 (dd, J=3.5および1.5 Hz: 1H); 7.07 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.19 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.36 (幅広い t, J=7.5 Hz: 1H); 7.43 (幅広い t, J=7.5 Hz: 2H); 7.50 (幅広い d, J=7.5 Hz: 2H); 7.59 (s: 1H); 7.61 (d, J=1.5 Hz: 1H); 8.20 (s: 1H); 10.58 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=581 M⁺

m/z=464 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z=91 [C₆H₅CH₂]⁺

【0213】

N－〔5－（2－フリル）－6－〔4－（フェニルメトキシ）フェニル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1 M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム12.4 cm³をテトラヒドロフラン50 cm³中の前述したN－〔5－（2－フリル）－6－〔4－（フェニルメトキシ）フェニル〕－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド1.20 gに添加し、混合物を18時間還流し；冷却後、酢酸エチル75 cm³を添加し、そして、有機相を順次、炭酸水素ナトリウム飽和溶液2×50 cm³、および塩化ナトリウム飽和溶液50 cm³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させ、得られた粗生成物1.5 gをシリカゲルカラム（粒径40～60 μm；直径3.5 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（60／40 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ；残存物を乾燥（90 Pa；45℃）し、黄色油状物の形態でN－〔5－（2－フリル）－6－〔4－（フェニルメトキシ）フェニル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド750 mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.42 (t, J=7 Hz: 2H); 5.16 (s: 2H); 5.60 (d, J=3.5 Hz: 1H); 6.37 (dd, J=3.5および1.5 Hz: 1H); 7.06 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.20 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.28 (s: 1H); 7.36 (幅広い t, J=7.5 Hz: 1H); 7.43 (幅広い t, J=7.5 Hz: 2H); 7.51 (幅広い d, J=7.5 Hz: 2H); 7.59 (幅広い s: 1H); 8.15 (s: 1H); 10.44 (分解不能なピーク: 1H); 12.73 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=451 M⁺

m/z=381 [M-C₄H₉O]⁺

【0214】

N－〔5－（2－フリル）－6－（4－ヒドロキシフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド

ヨウ化トリメチルシリル10 cm³を前記のN－〔（5－（2－フリル）－6－〔4－（フェニルメトキシ）フェニル〕－1H－インダゾール－3－イル）〕ブタンアミド750 mgに添加し、混合物を18時間還流した。メタノール40 cm³を添加し、反応媒体および混合物を10分間還流し、次に減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固した。残存物を酢酸エチル75 cm³およびテトラヒドロフラン50 cm³に取り上げ、有機相を10%チオ硫酸ナトリウム溶液2×75 cm³、次いで塩化ナトリウム飽和溶液75 cm³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し

、減圧下に濃縮乾固させ、得られた粗生成物 700 mg をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 2.5 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（50／50 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ；残存物を酢酸エチル 3 cm³に取り上げ、濾過し、酢酸エチル 2 cm³、次いでジイソプロピルエーテル 15 cm³で洗浄し、乾燥（90 Pa；45℃）し、融点 190℃の白色結晶の形態で、N－〔5－（2－フリル）－6－（4－ヒドロキシフェニル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド 10 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.43 (t, J=7 Hz: 2H); 5.58 (d, J=3.5 Hz: 1H); 6.38 (dd, J=3.5および 1.5 Hz: 1H); 6.80 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.08 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.26 (s: 1H); 7.59 (幅広い s: 1H); 8.14 (s: 1H); 9.54 (分解不能なピーク: 1H); 10.44 (分解不能なピーク: 1H); 12.70 (分解不能なピーク: 1H)

【0215】

〔実施例 103〕

N－（5－ブロモ－6－クロロ－7－ニトロ－1H－インダゾール－3－イル）ブタンアミド

テトラフルオロホウ酸ニトロニウム 418 mg を 0℃のアセトニトリル 50 cm³中の実施例 58 に記載の N－（5－ブロモ－6－クロロ－1H－インダゾール－3－イル）ブタンアミド 4 g に添加し、混合物を 4 時間攪拌した。酢酸エチル 200 cm³および炭酸水素ナトリウム飽和溶液 100 cm³を反応媒体に添加した。有機相を炭酸水素ナトリウム飽和溶液 2×40 cm³、次いで塩化ナトリウム飽和溶液 40 cm³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させ、得られた粗生成物 840 mg をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 3.5 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（80／20 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ、次に乾燥（90 Pa；45℃）し、融点 260℃超の黄色固体の形態で N－（5－ブロモ－6－クロロ－7－ニトロ－1H－インダゾール－3－イル）ブタンアミド 20 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.97 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.44 (t, J=7 Hz: 2H); 8.70 (s: 1H); 10.80 (分解不能なピーク: 1H); 13.63 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=360 M⁺

m/z=290 [M-C₄H₆O]⁺

【0216】

〔実施例 104〕

N－（6,7－ジフルオロ－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル）ブタンアミド

ジメチルホルムアミド 180 cm³中の実施例 40 において製造した N－（6,7－ジフルオロ－1H－インダゾール－3－イル）ブタンアミド 1.1 g の溶液を、ジメチルホルムアミド 50 cm³中の油中 60%水素化ナトリウム 1.65 g に 3 時間かけて滴加した。反応媒体を減圧下に濃縮乾固し、酢酸エチル 250 cm³および水 200 cm³に取り上げ；有機相が安定化した後にこの相を分離し、水 150 cm³で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させた。粗生成物をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 6 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（80／20 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ、黄色油状物として N－（6,7－ジフルオロ－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル）ブタンアミド 7.3 g を得

た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): -0.09 (s: 9H); 0.82 (t, J=8 Hz: 2H); 0.96 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.67 (mt: 2H); 2.41 (t, J=7 Hz: 2H); 3.56 (t, J=8 Hz: 2H); 5.66 (s: 2H); 7.22 (ddd, J=11~9および7 Hz: 1H); 7.69 (幅広い dd, J=9および4.5 Hz: 1H); 10.60 (分解不能なピーク: 1H)

EI $m/z=369 \text{ M}^+$

$m/z=252 [\text{M}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$

$m/z=241 [\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{OSi}]^+$

【0217】

N-(5-ブロモ-6,7-ジフルオロ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド

ピリジン 0.87 cm^3 をクロロホルム 30 cm^3 中の前記した N-(6,7-ジフルオロ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド 1 g に添加し、その後臭素 0.56 cm^3 を添加し、混合物を一夜還流した。ジクロロメタン 50 cm^3 および 10% チオ硫酸ナトリウム溶液 50 cm^3 を反応媒体に添加した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下 (2 kPa ; 45°C) に濃縮乾固させた。粗生成物 1.1 g をシリカゲルカラム (粒径 $40\sim60 \mu\text{m}$; 直径 3 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物 ($90/10$ 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa ; 50°C) に蒸発させた。乾燥 (90 Pa ; 45°C) 後、無色の油状物として N-(5-ブロモ-6,7-ジフルオロ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド 230 mg を得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): -0.05 (s: 9H); 0.84 (t, J=8 Hz: 2H); 0.95 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.66 (mt: 2H); 2.43 (t, J=7 Hz: 2H); 3.59 (t, J=8 Hz: 2H); 5.69 (s: 2H); 7.40~7.65 (mt: 5H); 7.82 (幅広い d, J=7 Hz: 1H); 10.64 (分解不能なピーク: 1H)

EI $m/z=447 \text{ M}^+$

$m/z=330 [\text{M}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$

$m/z=319 [\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{OSi}]^+$

【0218】

N-(5-ブロモ-6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド
テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム 9.4 cm^3 をテトラヒドロフラン 30 cm^3 中の前述した N-(5-ブロモ-6,7-ジフルオロ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド 700 mg に添加し、混合物を 18 時間還流し; 冷却後、酢酸エチル 100 cm^3 、および炭酸水素ナトリウム飽和溶液 75 cm^3 を添加し、そして、有機相を順次、炭酸水素ナトリウム飽和溶液 75 cm^3 、および塩化ナトリウム飽和溶液 75 cm^3 で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、減圧下 (2 kPa ; 50°C) に濃縮乾固させ、得られた粗生成物 850 mg をシリカゲルカラム (粒径 $40\sim60 \mu\text{m}$; 直径 3 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物 ($80/20$ 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa ; 50°C) に蒸発させ; 残存物をジイソプロピルエーテル 8 cm^3 に取り上げ、濾過し、ジイソプロピルエーテル 3 cm^3 で洗浄し、減圧下に乾燥 (90 Pa ; 45°C) し、融点 220°C の白色結晶の形態で N-(5-ブロモ-6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド 200 mg を得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 0.95 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.66 (mt: 2H); 2.41 (t, J=7 Hz: 2H); 8.03 (dd, J=6および2 Hz: 1H); 10.58 (幅広い s: 1H); 13.56 (分解不能なピーク: 1H)

【0219】

[実施例105]

N-〔6-(4-シアノフェニル)-1-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

4-シアノフェニルボロン酸853mg、水15cm³、炭酸ナトリウム1.0gおよびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム314mgをジオキサン100cm³中の実施例51に記載の通り製造したN-〔6-ブロモ-1-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド500mgに添加した。次に反応媒体を4時間還流し、酢酸エチル70cm³および水75cm³で希釈した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、蒸留水50cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液2×50cm³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2kPa; 45℃)に濃縮乾固した。得られた残存物2.0gをシリカゲルカラム(粒径40~60μm; 直径4cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(70/30 体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させ; 融点136℃の黄色固体の形態でN-〔6-(4-シアノフェニル)-1-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド1.0gを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.09 (s: 9H); 0.83 (t, J=8 Hz: 2H); 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.43 (t, J=7 Hz: 2H); 3.58 (t, J=8 Hz: 2H); 5.76 (s: 2H); 7.53 (幅広い d, J=8.5 Hz: 1H); 7.95~8.05 (mt: 4H); 7.97 (d, J=8.5 Hz: 1H); 8.11 (s: 1H); 10.55 (分解不能なピーク: 1H)

【0220】

N-〔6-(4-シアノフェニル)-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム3.0cm³をテトラヒドロフラン10cm³中の前述したN-〔6-(4-シアノフェニル)-1-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド400mgに添加し、混合物を18時間還流した。反応媒体を酢酸エチル20cm³で希釈し、有機相を順次、炭酸水素ナトリウム飽和溶液20cm³、水2×20cm³、および塩化ナトリウム飽和溶液20cm³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2kPa; 50℃)に濃縮乾固させた。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(粒径40~60μm; 直径3cm)上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、塩化メチレン/メタノール勾配(100/0~98/2 体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2kPa; 50℃)に蒸発させ; 融点242℃の固体の形態でN-〔6-(4-シアノフェニル)-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド120mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.98 (t, J=7 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 7.42 (幅広い d, J=9 Hz: 1H); 7.74 (幅広い s: 1H); 7.92 (d, J=9 Hz: 1H); 7.96 (s: 4H); 10.37 (分解不能なピーク: 1H); 12.81 (分解不能なピーク: 1H)

【0221】

[実施例106]

N-(6,7-ジフルオロ-5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド

テトラフルオロホウ酸ニトロニウム555mgをアセトニトリル30cm³中の実施例40で製造したN-(6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド500mgの懸濁液に添加し、0℃に冷却した。30分間反応させた後、酢酸エチル50cm³および炭酸水素ナトリウム飽和溶液50cm³を反応媒体に添加した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、水50cm³、および塩化ナトリウム飽和溶液50cm³で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2kPa; 50℃)に濃縮乾固

させ、茶色油状物 630 mg を得た。粗生成物をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 3.5 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（70／30 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ、乾燥（90 Pa；45℃）し、融点 255℃の黄色結晶の形態で N-（6,7-ジフルオロ-5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル）ブタンアミド 300 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 0.96 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.45 (t, J=7 Hz: 2H); 8.89 (dd, J=6.5 および 2 Hz: 1H); 10.94 (分解不能なピーク: 1H); 14.05 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=284 M⁺

m/z=214 [MC₄CH₆O]⁺

【0222】

[実施例 107]

N-〔6,7-ジフルオロ-5-フェニル-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

フェニルボロン酸 469 mg、水 30 cm³中の炭酸ナトリウム 760 mg、および、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム 379 mg をジオキサン 150 cm³中の実施例 104 で製造した N-（5-ブロモ-6,7-ジフルオロ-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル）ブタンアミド 1.15 g に添加し、混合物を 4 時間還流した。反応媒体を酢酸エチル 100 cm³および水 75 cm³で希釈し、セライトを充填した焼結漏斗を通して濾過した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、水 75 cm³および塩化ナトリウム飽和溶液 75 cm³で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮し、黒色油状物の形態で粗生成物 2 g を得た。粗生成物をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 3.5 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（85／15 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ、乾燥（90 Pa；45℃）し、黄色油状物の形態で N-〔6,7-ジフルオロ-5-フェニル-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 1.1 g を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): -0.05 (s: 9H); 0.84 (t, J=8 Hz: 2H); 0.95 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.66 (mt: 2H); 2.43 (t, J=7 Hz: 2H); 3.59 (t, J=8 Hz: 2H); 5.69 (s: 2H); 7.40～7.65 (mt: 5H); 7.82 (幅広い d, J=7 Hz: 1H); 10.64 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=445 M⁺

m/z=328 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z=317 [M-C₆H₁₂OSi]⁺

【0223】

N-（6,7-ジフルオロ-5-フェニル-1H-インダゾール-3-イル）ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム 14.8 cm³をテトラヒドロフラン 50 cm³中の前述した N-〔6,7-ジフルオロ-5-フェニル-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 1.1 g に添加し、混合物を 18 時間還流し；反応が不完全であったため、更にフッ化テトラブチルアンモニウム 9.9 cm³を添加し、還流を 18 時間継続した。冷却後、酢酸エチル 100 cm³および炭酸水素ナトリウム飽和溶液 75 cm³を添加し；有機相が安定化した後にこの相を分離し、塩化ナトリウム飽和溶液 50 cm³で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2.7 kPa；50℃）に濃縮乾固させ、得られた粗生成物 1.3 g をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 3.5 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢

10

20

30

40

50

酸エチル混合物（70／30 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ；得られた固体をジイソプロピルエーテル 20 cm³に取り上げ、焼結漏斗上で濾過し、酢酸エチル 5 cm³、次いでジイソプロピルエーテル 20 cm³で洗浄し、乾燥（90 kPa；45℃）し、融点 224℃の白色の綿状固体の形態で N-（6,7-ジフルオロ-5-フェニル-1H-インダゾール-3-イル）ブタンアミド 340 mg を得た。

¹H NMR スペクトル（300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ）：0.95（t, J=7.5 Hz：3H）；1.66（mt：2H）；2.41（t, J=7 Hz：2H）；7.40～7.60（mt：5H）；7.76（幅広い d, J=6 Hz：1H）；10.53（分解不能なピーク：1H）；13.00～13.90（幅広い分解不能なピーク：1H）

EI m/z=284M⁺

m/z=245 [M-C₄H₆O]⁺

【0224】

[実施例108]

5-ブロモ-2-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メトキシ]ピリジン

ジメチルホルムアミド 80 cm³中の 5-ブロモ-2-ヒドロキシピリジン 2.6 g の溶液をジメチルホルムアミド 50 cm³中の油中 60%水素化ナトリウム 717 mg に 30 分かけて添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。ジメチルホルムアミドを減圧下に除去し、残存物を酢酸エチル 75 cm³および水 50 cm³に取り上げ；有機相が安定化した後にこの相を分離し、水 2×50 cm³および塩化ナトリウム飽和溶液 50 cm³で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させ、黄色油状物を得た。粗生成物をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 3.5 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（60／40 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ、黄色油状物として得られた 5-ブロモ-2-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メトキシ]ピリジン 2.64 g は更に精製することなく次の試験に用いた。

¹H NMR スペクトル（300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ）：-0.02（s：9H）；0.89（t, J=8 Hz：2H）；3.73（t, J=8 Hz：2H）；5.49（s：2H）；6.89（幅広い d, J=8.5 Hz：1H）；7.96（dd, J=8.5 および 2.5 Hz：1H）；8.31（幅広い d, J=2.5 Hz：1H）

DCI m/z=304 [M+H]⁺

【0225】

N-[[6-[[6-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メトキシ]ピリジル-3-イル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

前述の通り製造した 5-ブロモ-2-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メトキシ]ピリジン 1.19 g をジオキササン 70 cm³中の実施例 56 に記載の通り製造した N-[[6-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド 1 g に添加し、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム 201 mg および水 10 cm³中の炭酸ナトリウム 646 mg を淡黄色溶液に添加し、混合物を 3 時間還流した。反応媒体を酢酸エチル 75 cm³および水 50 cm³で希釈し、セライトを充填した焼結漏斗を通して濾過した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、水 50 cm³および塩化ナトリウム飽和溶液 50 cm³で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させた。得られた粗生成物をシリカゲルカラム（粒径 40～60 μm；直径 4.5 cm）上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（70／30 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ、オレンジ色のラッカー状物の形態で N-[[6-[[6-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メトキシ]ピリジル-3-イル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メトキシ]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド 0.45 g を得た。

10

20

30

40

50

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): -0.09 (s: 9H); 0.00 (s: 9H); 0.83 (t, J=8 Hz: 2H); 0.93 (t, J=8 Hz: 2H); 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.41 (t, J=7 Hz: 2H); 3.56 (t, J=8 Hz: 2H); 3.79 (t, J=8 Hz: 2H); 5.59 (s: 2H); 5.74 (幅広い s: 2H); 7.02 (d, J=8.5 Hz: 1H); 7.47 (幅広い d, J=8.5 Hz: 1H); 7.92 (d, J=8.5 Hz: 1H); 8.00 (幅広い s: 1H); 8.18 (dd, J=8.5および2.5Hz: 1H); 8.61 (d, J=2.5 Hz: 1H); 10.53 (分解不能なピーク: 1H)

EI $m/z=556\text{M}^+$

$m/z=439$ $[\text{M}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$

$m/z=73$ $[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$

【0226】

N-〔6-〔6-ヒドロキシピリド-3-イル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム15.7 cm³をテトラヒドロフラン15 cm³中の前述したN-〔6-〔6-〔2-〔トリメチルシリル〕エトキシ〕メトキシ〕ピリジル-3-イル〕-1-〔2-〔トリメチルシリル〕エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド0.73 gに添加し、混合物を18時間還流し；反応が不完全であったため、更に18時間還流を継続した。冷却後、酢酸エチル60 cm³を添加し、有機相を炭酸水素ナトリウム飽和溶液30 cm³、次いで水2×30 cm³および塩化ナトリウム飽和溶液30 cm³で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させ、得られた粗生成物1.3 gをシリカゲルカラム（粒径40～60 μm；直径3 cm）上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、塩化メチレン／メタノール勾配（95／5～90／10 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ、得られた生成物270 mgはなお低純度であり、これをHPLC（X Terraカラム；C₁₈、5 μmカラム；長さ100 mm、直径3.1 mm、溶離剤：メタノール／水（70／30 体積）、0.05%トリフルオロ酢酸含有；流量20 cm³/分）より再精製した。期待される生成物を含有する画分を濃縮し、乾燥（90 kPa；45℃）した後、融点260℃超の固体の形態でN-〔6-〔6-ヒドロキシピリド-3-イル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド40 mgを得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.39 (t, J=7 Hz: 2H); 6.47 (d, J=9.5 Hz: 1H); 7.25 (幅広い d, J=9 Hz: 1H); 7.52 (幅広い s: 1H); 7.77 (d, J=2.5 Hz: 1H); 7.81 (d, J=9 Hz: 1H); 7.90 (dd, J=9.5および2.5 Hz: 1H); 10.30 (幅広い s: 1H); 11.83 (分解不能なピーク: 1H); 12.62 (分解不能なピーク: 1H)

EI $m/z=296\text{M}^+$

$m/z=226$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_6\text{O}]^+$

【0227】

〔実施例109〕

N-〔6-〔2,2-ジフェニルーベンゾ〔1,3〕ジオキサール-5-イル〕-1-〔2-〔トリメチルシリル〕エトキシ〕メトキシ〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド

欧州特許EP 303 172 A2に従って製造した5-ブロモ-2,2-ジフェニルー1,3-ベンゾジオキサール1.38 gをジオキササン80 cm³中の実施例56に記載の通り製造したN-〔6-〔4,4,5,5-テトラメチル〔1,3,2〕ジオキサボロラン-2-イル〕-1-〔2-〔トリメチルシリル〕エトキシ〕メチル〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド1.2 gに添加し、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム242 mgおよび水10 cm³中の炭酸ナトリウム688 mgを淡黄色溶液に添加し、混合物を4時間還流した。反応媒体を酢酸エチル50 cm³および水50 cm³で希釈し、セライトを充填した焼結漏斗を通して濾過した。安定化により濾液を分離し、有機

10

20

30

40

50

相を水 50 cm³ および塩化ナトリウム飽和溶液 50 cm³ で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下 (2 kPa; 50 °C) に濃縮乾固させた。得られた粗生成物をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm; 直径 4.5 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物 (70/30 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50 °C) に蒸発させ; オレンジ色の固体の形態で N- [6- (2,2-ジフェニル-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル) -1- [[2- (トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ] -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド 840 mg を得た。

EI m/z=605M⁺

m/z=488 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

10

【0228】

トリフルオロ酢酸 N- [6- (3,4-ジヒドロキシフェニル) -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド

ヨウ化トリメチルシリル 10 cm³ を前記の N- [6- (2,2-ジフェニル-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル) -1- [[2- (トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ] -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド 0.8 g に添加し、混合物を 3 時間還流した。次にメタノール 50 cm³ を慎重に添加し、15 分間還流を継続した。反応媒体を減圧下 (2 kPa; 50 °C) に濃縮乾固し、酢酸エチル 50 cm³ および 10 % チオ硫酸ナトリウム溶液 100 cm³ に取り上げ; 形成した不溶性の物質を濾去し、濾液を安定化により分離した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮乾固させた。粗生成物をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm; 直径 3 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、塩化メチレン/メタノール/7 N アンモニア水勾配 (97/3 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50 °C) に蒸発させ、得られた生成物 150 mg はなお低純度であったため、これを HPLC (X Terra カラム; C₁₈, 5 μm; 長さ 100 mm、直径 30 mm、溶離剤: アセトニトリル/水勾配 (15/85~45/55 体積)、0.05 % トリフルオロ酢酸含有; 流量 20 cm³/分) より再精製した。期待される生成物を含有する画分を濃縮し、乾燥 (90 Pa; 45 °C) した後、融点 236 °C の茶色粉末の形態でトリフルオロ酢酸 N- [6- (3,4-ジヒドロキシフェニル) -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド 30 mg を得た。

20

30

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 6.85 (d, J=8 Hz: 1H); 7.01 (dd, J=8 および 2 Hz: 1H); 7.10 (d, J=2 Hz: 1H); 7.26 (幅広い d, J=9 Hz: 1H); 7.46 (幅広い s: 1H); 7.79 (d, J=9 Hz: 1H); 8.80~9.30 (幅広い分解不能なピーク: 2H); 10.29 (幅広い s: 1H); 12.57 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=311 M⁺

m/z=241 [M-C₄H₆O]⁺

【0229】

[実施例 110]

N- [6- (1,3-ベンゾジオキソール-5-イル) -1- [[2- (トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ] -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド

40

1,3-ベンゾジオキソール-5-イル-ボロン酸 677 g、フッ化セシウム 1.24 g、次に酢酸パラジウム 13.5 mg および最後に 2-ジシクロヘキシルホスフィン-2- (N,N-ジメチルアミノ) ビフェニル 31 mg をジオキサン 30 cm³ 中の前記した N- [6-クロロ-1- [[2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] -1 H-インダゾール-3-イル] ブタンアミド 1 g に添加した。次に反応混合物を 15 時間約 94 °C に加熱し、次に温度を 19 °C に戻し、セライトを充填した焼結漏斗を通して濾過した。生成物を酢酸エチルですすぎ、次に有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、濾液を減圧下 (2 kPa; 45 °C) に蒸発させた。残存物をシリカゲルカラム (粒径 15~40 μm; 直径 3 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘ

50

キサン／酢酸エチル混合物（８０／２０ 体積）で溶離して精製し；期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（２ k P a；５０℃）に蒸発させた。粘着性の淡黄色固体の形態で $N-[6-(1,3\text{-ベンゾジオキソール-5-イル})-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メトキシ]-1H\text{-インダゾール-3-イル}]$ ブタンアミド ６２０ m g を得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO-d}_6$, ppmの δ): -0.09 (s: 9H); 0.83 (t, J=8 Hz: 2H); 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 2.41 (t, J=7 Hz: 2H); 3.56 (t, J=8 Hz: 2H); 5.74 (幅広い s: 2H); 6.10 (s, 1H); 7.05 (t, J=8 Hz: 1H); 7.27 (dd, J=8および2 Hz: 1H); 7.37 (d, J=2 Hz: 1H); 7.42 (幅広い dd, J=9および1.5 Hz: 1H); 7.86 (d, J=9 Hz: 1H); 7.89 (幅広い s: 1H); 10.45 (分解不能なピーク: 1H)

10

EI m/z=493 M^+

m/z=336 $[\text{M-OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$

m/z=325 $[\text{M-C}_6\text{H}_{12}\text{OSi}]^+$

【０２３０】

$N-[6-(1,3\text{-ベンゾジオキソール-5-イル})-1H\text{-インダゾール-3-イル}]$ ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の１ M 溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム ２ c m³ をテトラヒドロフラン １２ c m³ 中の前述した $N-[6-(1,3\text{-ベンゾジオキソール-5-イル})-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メトキシ]-1H\text{-インダゾール-3-イル}]$ ブタンアミド ６００ m g に添加した。次に媒体を １６時間 ６７℃ に維持した。次に混合物を １９℃ に戻し、酢酸エチル ６０ c m³ を添加し、その後、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 ３０ c m³、次いで蒸留水 ２×３０ c m³、最後に塩化ナトリウム飽和水溶液 ３０ c m³ で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、焼結漏斗を通して濾過し、減圧下（２ k P a；４５℃）に蒸発させた。得られた残存物をシリカゲルカラム（粒径 １５～４０ μm ；直径 ３ c m）上の ５０ k P a のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（６０／４０ 体積）で溶離して精製し、１５ c m³ の画分を収集した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（２ k P a；５０℃）に蒸発させた。乾燥（９０ P a；５０℃）後、融点 ２４０℃ の白色固体の形態で $N-[6-(1,3\text{-ベンゾジオキソール-5-イル})-1H\text{-インダゾール-3-イル}]$ ブタンアミド ２６０ m g を得た。

20

30

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO-d}_6$, ppmの δ): 0.98 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.68 (mt, 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 6.09 (s: 2H); 7.03 (d, J=8 Hz: 1H); 7.21 (dd, J=8および2 Hz: 1H); 7.30 (幅広い dd, J=9および1.5 Hz: 1H); 7.31 (d, J=2 Hz: 1H); 7.55 (幅広い s: 1H); 7.82 (d, J=9 Hz: 1H); 10.31 (幅広い s: 1H); 12.63 (幅広い s: 1H)

EI m/z=323 M^+

m/z=253 $[\text{M-C}_4\text{H}_6\text{O}]^+$

【０２３１】

[実施例 １１１]

$N-[7\text{-フルオロ-5-ニトロ-6-}[[2-(フェニルエチル)アミノ]-1H\text{-インダゾール-3-イル}]]$ ブタンアミド

40

フェネチルアミン １．１１ c m³ をジメチルスルホキシド １０ c m³ 中の実施例 １０６ において製造した $N-(6,7\text{-ジフルオロ-5-ニトロ-1H\text{-インダゾール-3-イル})$ ブタンアミド ５００ m g の溶液に添加し、混合物を １時間還流した。反応媒体を酢酸エチル ５０ c m³ に取り上げ、有機相を塩化ナトリウム飽和溶液 ４×３５ c m³ で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮乾固し、油状物 １．５ g を得た。粗生成物をシリカゲルカラム（粒径 １５～４０ μm ；直径 ３ c m）上の ５０ k P a のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（７０／３０ 体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（２ k P a；５０℃）に蒸発させ、残存物をジエチル

50

エーテル 30 cm³に取り上げ、焼結漏斗上で濾過し、ジエチルエーテル 2 × 20 cm³で洗浄し、次に乾燥 (90 Pa; 50 °C) し、融点 212 °C の茶色結晶の形態で N-〔7-フルオロ-5-ニトロ-6-〔(フェニルエチル) アミノ〕-1H-インダゾール-3-イル〕ブタンアミド 360 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 0.96 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.67 (mt: 2H); 2.42 (t, J=7 Hz: 2H); 2.93 (t, J=7 Hz: 2H); 3.76 (mt: 2H); 7.03 (mt: 1H); 7.15~7.40 (mt: 5H); 8.85 (s: 1H); 10.73 (幅広い s: 1H); 13.10 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z= 385 M⁺

m/z=294 [M-CH₂C₆H₅]⁺

m/z=224 [294-C₄H₆O]⁺

【0232】

[実施例 112]

N-(7-フルオロ-5-ニトロ-6-モルホリノ-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド

実施例 106 において製造した N-(6,7-ジフルオロ-5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド 500 mg、ジメチルスルホキシド 10 cm³ およびモルホリン 0.77 cm³ を原料として実施例 110 と同様に方法を実施し、混合物を 1 時間還流した。反応媒体を酢酸エチル 75 cm³ に取り上げ、有機相を水 2 × 75 cm³ および塩化ナトリウム飽和溶液 50 cm³ で洗浄した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮乾固し、茶色固体 1 g を得た。粗生成物をシリカゲルカラム (粒径 15~40 μm; 直径 3 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物 (60/40 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50 °C) に蒸発させ、残存物をジエチルエーテル 30 cm³ に取り上げ、焼結漏斗上で濾過し、ジエチルエーテル 2 × 20 cm³ で洗浄し、次に乾燥 (90 Pa; 50 °C) し、融点 250 °C の茶色結晶の形態で N-(7-フルオロ-5-ニトロ-6-モルホリノ-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド 280 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 0.96 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.67 (mt: 2H); 2.42 (t, J=7 Hz: 2H); 3.16 (mt: 4H); 3.69 (t, J=4 Hz: 4H); 8.30 (幅広い s: 1H); 10.75 (分解不能なピーク: 1H); 13.68 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z= 351 M⁺

m/z= 334 [M-OH]⁺

【0233】

[実施例 113]

N-(7-フルオロ-5-アミノ-6-モルホリノ-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド

3% Pd/C 200 mg およびギ酸アンモニウム 1 g をメタノール 50 cm³ 中の実施例 112 で製造した N-(7-フルオロ-5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド 1.1 g の溶液に添加し、混合物を 18 時間室温で攪拌した。反応媒体をセライトを充填した焼結漏斗を通して濾過し、減圧下 (2 kPa; 50 °C) に濃縮乾固し、次にシリカゲルカラム (粒径 15~40 μm; 直径 3 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、塩化メチレン/メタノール混合物 (97.5/2.5 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50 °C) に蒸発させ、残存物を酢酸エチル 20 cm³ に取り上げ、焼結漏斗上で濾過し、酢酸エチル 2 × 5 cm³ およびジエチルエーテル 10 cm³ で洗浄し、次に乾燥 (90 Pa; 50 °C) し、融点 180 °C の白色結晶の形態で N-(7-フルオロ-5-アミノ-6-モルホリノ-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド 306 mg を得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppm の δ): 0.97 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.67 (mt: 2H); 2.34 (幅広い t, J=7 Hz: 2H); 3.04 (幅広い分解不能なピーク: 4H); 3.77

10

20

30

40

50

(分解不能なピーク: 4H); 4.95 (幅広い s: 2H); 6.55 (s: 1H); 10.03 (分解不能なピーク: 1H); 13.57 (分解不能なピーク: 1H)

EI $m/z=321$ M^+

$m/z=306$ $[M-CH]^+$

【0234】

[実施例114]

N-(5-ブロモ-7-フルオロ-6-モルホリノ-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド

水 9 cm^3 中の窒化ナトリウム 213 mg の溶液を、水 9 cm^3 および 48% 臭化水素酸 0.94 cm^3 中の前述の通り製造した N-(5-アミノ-7-フルオロ-6-モルホリノ-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド 900 mg の 5°C に冷却した懸濁液に滴加し、混合物を 0°C で攪拌した。この懸濁液を臭化第1銅 482 mg 、水 4.5 cm^3 および 48% 臭化水素酸 4.5 cm^3 の還流溶液に少しずつ添加した。45分間還流を継続し、次に反応媒体を焼結漏斗を通して濾過し、テトラヒドロフラン 75 cm^3 に溶解し、シリカゲルカラム (粒径 $15\sim40\text{ }\mu\text{m}$; 直径 3 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物 ($80/20$ 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa ; 50°C) に蒸発させ、残存物を酢酸エチル 10 cm^3 に取り上げ、濾過し、酢酸エチル $2\times5\text{ cm}^3$ およびジイソプロピルエーテル 20 cm^3 で洗浄した。濾過して乾燥 (90 Pa ; 45°C) した後、融点 240°C の白色結晶の形態で N-(5-ブロモ-7-フルオロ-6-モルホリノ-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド 60 mg を得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 0.96 (t, $J=7.5\text{ Hz}$: 3H); 1.66 (mt: 2H); 2.38 (t, $J=7\text{ Hz}$: 2H); 3.16 (分解不能なピーク: 4H); 3.76 (分解不能なピーク: 4H); 7.96 (s: 1H); 10.48 (分解不能なピーク: 1H); 13.20 (分解不能なピーク: 1H)

EI $m/z=384$ M^+

$m/z=314$ $[M-\text{C}_4\text{H}_6\text{O}]^+$

【0235】

[実施例115]

N-[7-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

ブチリルクロリド 1.0 cm^3 を約 3°C に冷却後のピリジン 20 cm^3 中の $\text{WO}_{0.2}/22608$ に記載の通り製造した 7-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-アミン 2.1 g に添加し、そして次に混合物を76時間室温で放置した。反応媒体を減圧下 (2 kPa ; 40°C) に濃縮し、残存物を酢酸エチル 50 cm^3 および水 20 cm^3 に取り上げた。有機相を蒸留水 $2\times20\text{ cm}^3$ 、次いで塩化ナトリウム飽和溶液 20 cm^3 で洗浄した。硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下 (2 kPa ; 40°C) に濃縮した後、得られた残存物をシリカゲルカラム (粒径 $40\sim60\text{ }\mu\text{m}$; 直径 4 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物 ($60/40$ 体積) で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa ; 40°C) に蒸発させ、乾燥 (90 Pa ; 40°C) 後、融点 $220\sim222^\circ\text{C}$ の桃色固体の形態で N-[7-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド 875 mg を得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 0.98 (t, $J=7.5\text{ Hz}$: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.42 (t, $J=7\text{ Hz}$: 2H); 7.31 (dd, $J=8.5$ および 6 Hz : 1H); 7.82 (幅広い d, $J=8.5\text{ Hz}$: 1H); 10.59 (分解不能なピーク: 1H); $13.50\sim14.20$ (幅広い分解不能なピーク: 1H)

EI $m/z=289$ M^+

$m/z=270$ $[M-F]^+$

$m/z=219$ $[M-\text{C}_4\text{H}_6\text{O}]^+$

10

20

30

40

50

【0236】

[実施例116]

6-クロロ-4,5,7-トリフルオロ-1H-インダゾール-3-アミン

ヒドラジン1水和物1.14 cm³を無水エタノール40 cm³中の4-ブロモ-2,3,5,6-テトラフルオロベンズニトリル2.0 gに添加した。混合物を18時間還流し、次に蒸留水30 cm³を添加し、反応媒体を減圧下(2 kPa; 50℃)に濃縮した。残存物を酢酸エチル100 cm³および水10 cm³に取り上げ、有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2 kPa; 50℃)に濃縮乾固し;乾燥(90 Pa; 40℃)後、ベージュ色の固体の形態で6-クロロ-4,5,7-トリフルオロ-1H-インダゾール-3-アミン2.1 gを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 5.52 (s; 2H); 12.10~12.90 (幅広い分解不能なピーク :1H)

EI m/z=265M⁺

m/z=236 [M-HN₂]⁺

m/z=186 [M-Br]⁺

【0237】

N-(6-ブロモ-4,5,7-トリフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド

ブチリクロリド0.82 cm³を約3℃に冷却後のピリジン20 cm³中の前記の6-クロロ-4,5,7-トリフルオロ-1H-インダゾール-3-アミン2.1 gに添加し、そして次に混合物を76時間室温で放置した。反応媒体を減圧下(2 kPa; 40℃)に濃縮し、残存物を酢酸エチル100 cm³、テトラヒドロフラン100 cm³および水40 cm³に取り上げた。有機相を蒸留水2×40 cm³、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液40 cm³で洗浄した。硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2 kPa; 40℃)に濃縮した後、得られた残存物をシリカゲルカラム(粒径40~60 μm; 直径4 cm)上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(80/20 体積)で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下(2 kPa; 40℃)に蒸発させ;乾燥(90 Pa; 40℃)後、融点255~257℃の桃色固体の形態でN-(6-ブロモ-4,5,7-トリフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)ブタンアミド0.53 gを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.97 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.66 (mt: 2H); 2.36 (t, J=7 Hz: 2H); 10.26 (分解不能なピーク: 1H); 13.50~14.40 (幅広い分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=335 M⁺

m/z=265 [M-C₄H₉O]⁺

【0238】

[実施例117]

N-[6-(6-アミノピリド-3-イル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド

2-アミノ-5-ブロモピリジン0.45 gをジオキサン50 cm³中の実施例56において製造したN-[6-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-3-イル]ブタンアミド1.0 gに添加し、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム142 mg、ジクロロメタン[lacuna]および水10 cm³中の炭酸ナトリウム646 mgを淡黄色溶液に添加し、混合物を2時間還流した。反応媒体を酢酸エチル50 cm³および水50 cm³で希釈し、セライトを充填した焼結漏斗を通して濾過した。安定化により濾液を分離し、水相を塩化ナトリウム飽和溶液2×50 cm³で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下(2 kPa; 50℃)に濃縮乾固させた。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(粒径40~60 μm; 直径3 cm)上の50 kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン/

10

20

30

40

50

酢酸エチル勾配混合物（70／30～50／体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ、融点138℃の固体の形態でN－〔6－（6－アミノピリド－3－イル）－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド0.53mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): -0.09 (s: 9H); 0.83 (t, J=8 Hz: 2H); 0.97 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.67 (mt: 2H); 2.39 (t, J=7 Hz: 2H); 3.55 (t, J=8 Hz: 2H); 5.70 (s: 2H); 6.12 (s: 2H); 6.57 (d, J=9 Hz: 1H); 7.37 (dd, J=8.5および1.5 Hz: 1H); 7.80～7.90 (mt: 3H); 8.37 (d, J=2 Hz: 1H); 10.43 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=425 M⁺

m/z=308 [M-OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z=297 [M-C₆H₁₂OSi]⁺

【0239】

ジフルオロ酢酸N－〔6－（6－アミノピリド－3－イル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド

テトラヒドロフラン中の1M溶液としてのフッ化テトラブチルアンモニウム3.8cm³をテトラヒドロフラン13cm³中の前述したN－〔6－（6－アミノピリド－3－イル）－1－〔〔2－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド0.8gに添加し、混合物を6時間還流し、酢酸エチル50cm³および炭酸水素ナトリウム飽和溶液25cm³を添加した。有機相が安定化した後にこの相を分離し、水25cm³で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮乾固させた。粗生成物をHPLC（X Terraカラム；C₁₈、5μm；長さ50mm、直径21mm、溶離剤：アセトニトリル／水勾配（5／95～95／5体積）、0.05%トリフルオロ酢酸含有；流量20cm³/分）より精製した。期待される生成物を含有する画分を濃縮した後、得られた固体をジイソプロピルエーテル10cm³およびアセトニトリル2cm³に取り上げ、濾過し、ジイソプロピルエーテル5cm³で洗浄し、乾燥（90Pa；45℃）し、融点230～235℃の白色結晶の形態でジフルオロ酢酸N－〔6－（6－アミノピリド－3－イル）－1H－インダゾール－3－イル〕ブタンアミド18mgを得た。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, ppmのδ): 0.99 (t, J=7.5 Hz: 3H); 1.69 (mt: 2H); 2.40 (t, J=7 Hz: 2H); 7.05 (d, J=9.5 Hz: 1H); 7.33 (dd, J=8.5および1.5 Hz: 1H); 7.65 (幅広い s: 1H); 7.79 (分解不能なピーク: 2H); 7.90 (d, J=8.5 Hz: 1H); 8.31 (dd, J=9.5および1.5 Hz: 1H); 8.36 (d, J=1.5 Hz: 1H); 10.37 (幅広い s: 1H); 12.79 (分解不能なピーク: 1H)

EI m/z=295M⁺

m/z=225 [M-C₄H₆O]⁺

m/z=43 [C₃H₇]⁺

【0240】

[実施例118]

2-クロロ-N－（6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル）アセトアミド
無水クロロ酢酸5.0gをトルエン300cm³中の実施例40において製造した6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-アミン5gに添加し、混合物を18時間還流した。形成した沈殿を減圧下（2 kPa；50℃）に濃縮乾固させ、次に残存物をシリカゲルカラム（粒径40～60μm；直径4.5cm）上の50kPaのアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン／メタノール混合物（98／2体積）で溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下（2 kPa；50℃）に蒸発させ、次に乾燥（90Pa；45℃）し、クリーム色の結晶性塊の形態で2-クロロ-N－（6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル）アセトアミド8.5gを得た。

^1H NMR スペクトル (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, 温度353 K, ppmの δ): 4.37 (s: 2H); 7.11 (ddd, $J=8.5\sim 7.5$ および5 Hz: 1H); 7.67 (幅広い dd, $J=7.5$ および3 Hz: 1H); 10.65 (幅広い s: 1H); 13.30 (分解不能なピーク: 1H)

EI $m/z=245 \text{ M}^+$

$m/z=169 [\text{M}-\text{C}_2\text{HOC}_2\text{H}_5]^+$

$m/z=140 [169-\text{HN}_2]^+$

【0241】

N-(6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペリジンアセトアミド

2-クロロ-N-(6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)アセトアミド 8.5 g、アセトニトリル 200 cm^3 およびピペリジン 8.8 cm^3 を原料として実施例 75の方法を実施した。反応媒体を1時間還流し、次に形成した沈殿を焼結漏斗上で濾過し、結晶を酢酸エチル 200 cm^3 および [lacuna] 100 cm^3 に取り上げた。有機相が安定化した後にこの相を分離し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下 (2 kPa; 50°C) に濃縮乾固させた。粗生成物をシリカゲルカラム (粒径 40~60 μm ; 直径 3.5 cm) 上の 50 kPa のアルゴン圧力下のクロマトグラフィーにより、酢酸エチルで溶離して精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、減圧下 (2 kPa; 50°C) に蒸発させ; 残存物をシクロヘキサン 50 cm^3 および酢酸エチル 16 cm^3 の混合物から再結晶させ、濾過し、乾燥 (90 Pa; 45°C) し、融点 158°C の白色結晶の形態で N-(6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペリジンアセトアミド 3.2 g を得た。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, ppmの δ): 1.42 (mt: 2H); 1.59 (mt: 4H); 2.52 (mt: 4H); 3.19 (s: 2H); 7.13 (ddd, $J=10.5\sim 9$ および7 Hz: 1H); 7.66 (幅広い dd, $J=9$ および4.5 Hz: 1H); 10.14 (分解不能なピーク: 1H); 13.42 (分解不能なピーク: 1H)

DCI $m/z = 295[\text{M}+\text{H}]^+$

【0242】

本発明の医薬組成物は、純粋な形態の、または、それが不活性または生理学的に活性であって、いずれかの他の薬学的に適合性のある生成物と組み合わせられた組成物の形態の、式 (I) の化合物またはその化合物の塩よりなる。本発明の医薬品は経口、非経腸、肛門または局所で使用してよい。

【0243】

使用され得る経口投与用の固体組成物には錠剤、丸薬、粉末 (ゼラチンカプセルまたはカシェ剤) または顆粒を包含する。これらの組成物中、本発明の活性本体は、澱粉、セルロース、スクロース、乳糖またはシリカのような不活性希釈剤 1 種またはそれ以上と、アルゴン気流下に混合される。これらの組成物はまた希釈剤以外の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはタルクのような潤滑剤、着色剤、コーティング剤 (糖衣錠用) またはワニスを 1 種またはそれ以上含有してよい。

【0244】

使用してよい経口投与用の液体組成物には、水、エタノール、グリセロール、植物性油または流動パラフィンのような不活性希釈剤を含む製薬上許容しうる溶液、懸濁液、乳液、シロップおよびエリキシルが包含される。

これらの組成物は希釈剤以外の物質、例えば湿潤剤、甘味料、濃厚化剤、フレーバー剤または安定化剤を含有してよい。

【0245】

非経腸投与のための滅菌組成物は好ましくは水性、または非水性の溶液、懸濁液または乳液である。使用してよい溶媒またはベヒクルは、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、特にオリーブ油、注射用有機エステル、例えばオレイン酸エチルまたは他の適当な有機溶媒を包含する。これらの組成物はまた、補助剤、特に湿潤剤、等張性付与剤、乳化剤、分散剤および安定化剤も含有してよい。滅菌は数通りの方法で行

ってよく、例えば、無菌濾過、組成物への滅菌剤の配合、放射線照射または加熱により行
ってよい。また滅菌水またはいずれかの他の注射用滅菌媒体中に使用時に溶解してよい滅
菌固体組成物の形態で製造してもよい。

【0246】

直腸投与のための組成物は活性生成物以外にカカオ脂、半合成グリセリドまたはポリエ
チレングリコールを含有する座剤または直腸用カプセルである。

局所投与用の組成物は、例えば、クリーム、ローション、点眼剤、含嗽剤、点鼻剤また
はエアロゾルであってよい。

【0247】

本発明の1つの主題は、キナーゼの異常な活性から生じる可能性のある疾患、例えば、
神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭頭頂性痴呆、皮質基底変性、ピ
ック病、卒中、頭部および脊髄の外傷および末梢神経症、肥満、代謝性疾患、II型糖尿病
、本態性高血圧、アテローム性動脈硬化性心臓血管疾患、多嚢胞性卵巣症候群、X症候群
、免疫不全症および癌に関わるものの予防および治療を意図した医薬組成物の製造のため
の、式(I)のアミノインダゾール化合物、およびその使用、および製薬上許容しうるそ
の塩に関する。

10

例示できる異常なキナーゼ活性の例はP I 3 K、A k T、G S K 3 ベータ、C D K等の
活性である。

【0248】

ヒトの治療において、本発明の化合物は、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキン
ソン病、前頭頭頂性痴呆、皮質基底変性、ピック病、卒中、頭部および脊髄の外傷および
末梢神経症、肥満、代謝性疾患、II型糖尿病、本態性高血圧、アテローム性動脈硬化性心
臓血管疾患、多嚢胞性卵巣症候群、X症候群、免疫不全症および癌の治療および／または
予防のために特に適している。

20

【0249】

用量は所望の作用、治療期間および使用する投与経路により異なり；通常は成人におい
ては経口で一日当たり5 m g ~ 1 0 0 0 m g であり、単位用量は活性物質1 m g ~ 2 5 0
m g である。

一般的に、治療すべき個人の年齢および体重および全ての他の個人的要因に応じて適切
な用量を医師が決定する。

30

以下の実施例は本発明の組成物を説明するものである。

【0250】

[実施例A]

活性生成物50 m g 用量を含有し、以下に示す組成を有するゲルカプセルを通常の手法
に従って製造した。

－ 式(I)の化合物	50 m g
－ セルロース	18 m g
－ 乳糖	55 m g
－ コロイド状シリカ	1 m g
－ カルボキシメチル澱粉ナトリウム	10 m g
－ タルク	10 m g
－ ステアリン酸マグネシウム	1 m g

40

【0251】

[実施例B]

活性生成物50 m g 用量を含有し、以下に示す組成を有する錠剤を通常の手法に従って
製造した。

－ 式(I)の化合物	50 m g
－ 乳糖	104 m g
－ セルロース	40 m g
－ ポリビドン	10 m g

50

- － カルボキシメチル澱粉ナトリウム 22 mg
- － タルク 10 mg
- － ステアリン酸マグネシウム 2 mg
- － コロイド状シリカ 2 mg
- － 重量245 mgの最終フィルムコーティング錠剤1錠とするためのヒドロキシメチルセルロース、グリセロールおよび酸化チタンの混合物（72／3.5／24.5）

【0252】

[実施例C]

活性生成物10 mgを含有し、以下に示す組成を有する注射用溶液を通常の手法に従って製造した。

10

- － 式（I）の化合物 10 mg
- － 安息香酸 80 mg
- － ベンジルアルコール 0.06 ml
- － 安息香酸ナトリウム 80 mg
- － 95％エタノール 0.4 ml
- － 水酸化ナトリウム 24 mg
- － プロピレングリコール 1.6 ml
- － 水 適量 4 ml

【0253】

本発明はまた式（I）の化合物および製薬上許容しうるその塩を投与することによりT a u蛋白のリン酸化が関与する疾患の予防および治療のための方法に関する。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/4196	(2006.01)	A 6 1 K	31/4196
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/497
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/541	(2006.01)	A 6 1 K	31/541
A 6 1 K	31/69	(2006.01)	A 6 1 K	31/69
A 6 1 K	31/695	(2006.01)	A 6 1 K	31/695
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/04	(2006.01)	A 6 1 P	37/04

(72)発明者 ドミニク・レスュイス

フランス国F-9 3 1 0 0 モントレーイ. リューデフェデレ 1 1

(72)発明者 トマス・ルーニー

フランス国F-9 1 4 0 0 オルセイ. プラスデュシャンデコルデ 2

(72)発明者 フランク・ハレー

フランス国F-9 2 3 1 0 セヴレ. リュードゥラボルンドュディアブル 2 6

審査官 植原 克典

(56)参考文献 特開昭 5 1-1 4 3 0 1 0 (J P, A)

米国特許第 0 3 3 1 6 2 0 7 (U S, A)

国際公開第 0 1/0 8 5 7 2 6 (W O, A 1)

DAIDONE, GIUSEPPE, HETEROCYCLES, 1 9 9 6 年, V43 N11, P2385-2396

RAFFA, DEMETRIO, ARCHIV DER PHARMAZIE, ドイツ, 1 9 9 9 年, V332 N9, P317-320

KORBONITS, DEZSO, J. CHEM. SOC., PERKIN TRANS. 1, 1 9 8 2 年, N3, P759-766

VINOVA, NICOLÒ, J. HETEROCYCL. CHEM., 1 9 7 9 年, V16 N4, P783-784

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 231/56-409/12

CA/REGISTRY(STN)