

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-518379

(P2005-518379A)

(43) 公表日 平成17年6月23日(2005.6.23)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/407	A 6 1 K 31/407	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/4192	A 6 1 K 31/4192	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 148 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-552769 (P2003-552769)	(71) 出願人	502280474
(86) (22) 出願日	平成14年12月4日 (2002.12.4)		ナッド アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成16年8月17日 (2004.8.17)		ドイツ連邦共和国 80339 ミュンヘン、ラントスベルガー シュトラーセ 50
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/013753		
(87) 国際公開番号	W02003/051887	(74) 代理人	100102842
(87) 国際公開日	平成15年6月26日 (2003.6.26)		弁理士 葛和 清司
(31) 優先権主張番号	101 61 940.5	(72) 発明者	サハグンークラウゼ、ハイディ
(32) 優先日	平成13年12月17日 (2001.12.17)		ドイツ連邦共和国 80687 ミュンヘン、シュトラウビンガー シュトラーセ 3
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)	(72) 発明者	ティレー デュ プレイ、オリヴィエ
			ドイツ連邦共和国 85247 シュヴァブハウゼン、アム ヴォーゲルベルク 13
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼ阻害剤としてのN-炭素環式単置換インドロカルバゾール

(57) 【要約】

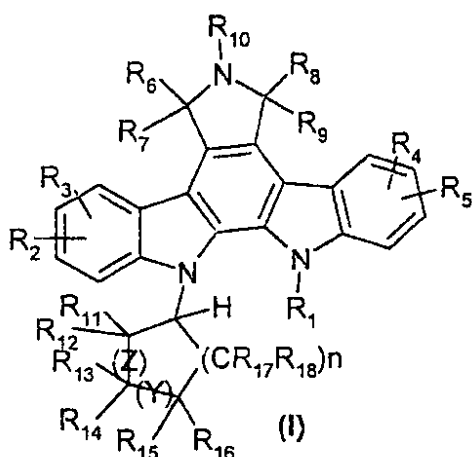
本発明は、N-炭素環式単置換インドロカルバゾール化合物に関する。さらに、本発明は、N-炭素環式単置換インドロカルバゾール化合物を含む医薬並びに、このような化合物の、インシュリン非依存性真性糖尿病、急性脳卒中および他の神経外傷性損傷を処置するための、真性糖尿病を処置するための、種々の悪性疾患の処置のための化学療法薬としての、特定の情報伝達経路の機能不全化により生じた疾患を処置するための、および、例えばアルツハイマー病などの神経変性疾患を処置するための使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ジアステレオマーおよび鏡像体形態、ジアステレオマーと鏡像体形態との混合物または薬学的に許容し得る塩形態を含む、一般式 (I)

【化 1】



10

式中、

R_1 は、H、低級アルキル、アリールまたはヘテロアリール、 COR_{19} 、 $COOR_{19}$ 、 $CONR_{20}R_{21}$ からなる群から選択され、ここで、 R_{19} 、 R_{20} および R_{21} は、同一であるかまたは異なっていることができ、独立して、H、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリール残余からなる群から選択されており；

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 は、単独として、同一であるかまたは異なっていることができ、各々独立して、H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、CN、 COR_{22} 、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}R_{23}$ 、 CSR_{22} 、 $CSSR_{22}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCOR_{22}$ 、 $NHCOOR_{22}$ 、 $NHSO_2R_{22}$ 、 N_3 、 NO_2 、 OR_{22} 、 $OCOR_{22}$ 、 SR_{22} 、 SO_2R_{22} および $SiR_{24}R_{25}R_{26}$ からなる群から選択されているか；または R_2 および R_3 もしくは R_4 および R_5 を一緒にした際には、これらは、2~4個の炭素原子または置換基を有しないヘテロ原子を含む、随意に置換されているアルキレン基であり；

R_6 、 R_7 は、単独とした際には、これらは、共に、Hであるか、もしくは、これらの一方がHであり、他方がOHであるか、または一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子もしくはチオカルボニル基の硫黄原子であり；ただし、 R_8 、 R_9 がカルボニルとは異なる際には、 R_6 、 R_7 は、一緒に、カルボニル基の酸素原子またはチオカルボニル基の硫黄原子であり；

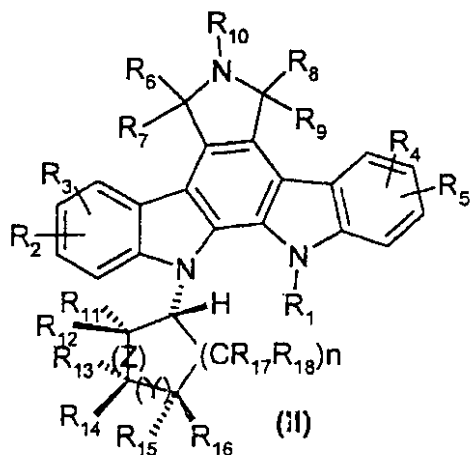
R_8 、 R_9 は、単独とした際には、これらは、共に、Hであるか、もしくは、これらの一方がHであり、他方がOHであるか、または一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子もしくはチオカルボニル基の硫黄原子であり；ただし、 R_6 、 R_7 がカルボニルとは異なる際には、 R_8 、 R_9 は、一緒に、カルボニル基の酸素原子またはチオカルボニル基の硫黄原子であり；

R_{10} は、H、低級アルキル、アリール、随意に置換されているベンジル、ヘテロアリール、 COR_{22} 、 $COOR_{22}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ および OR_{22} からなる群から選択されており；

R_{11} 、 R_{12} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、CN、 COR_{22} 、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}R_{23}$ 、 CSR_{22} 、 $CSSR_{22}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCOR_{22}$ 、 $NHCOOR_{22}$ 、 $NHSO_2R_{22}$ 、 N_3 、 OR_{22} 、 $OCOR_{22}$ 、 $OCONHR_{22}$ 、 SR_{22} 、 SO_2R_{22} および $SiR_{24}R_{25}R_{26}$ からなる群から選択されており；一緒にした際には

50

【化2】



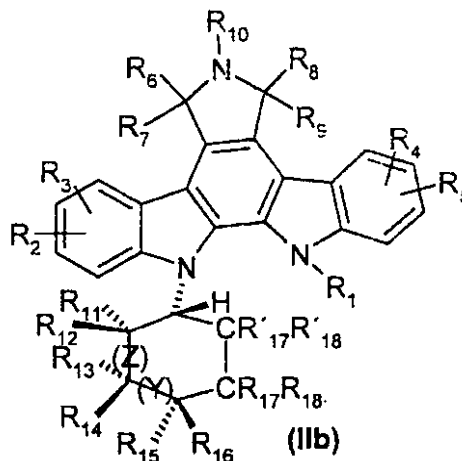
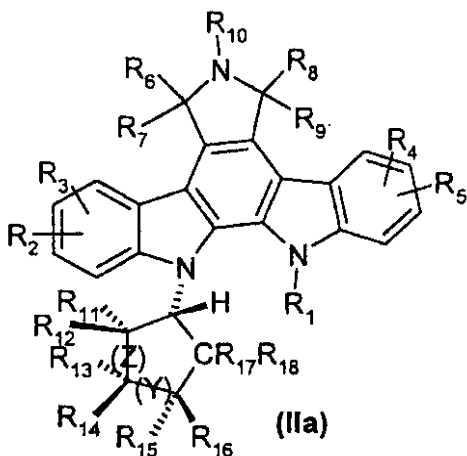
10

式中、 $R_1 \sim R_{18}$ 、 Z 、 Y および n は、請求項1において定義した通りである、
で表される、請求項1に記載のプロテインキナーゼ阻害剤。

【請求項3】

ジアステレオマーおよび鏡像体形態、ジアステレオマーと鏡像体形態との混合物または
薬学的に許容し得る塩形態を含む、一般式(IIa)または(IIb)

【化3】



20

30

式中、 $R_1 \sim R_{18}$ 、 Z および Y は、請求項1において定義した通りであり、
 R'_{17} および R'_{18} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっ
ていることができ、 H 、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリ
ール、ヘテロアリール、 CN 、 COR_{22} 、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}$
 R_{23} 、 CSR_{22} 、 $CSSR_{22}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCOR_{22}$ 、 $NHCOOR_{22}$
 R_{24} 、 $NHSO_{2}R_{22}$ 、 N_3 、 OR_{22} 、 $OCOR_{22}$ 、 SR_{22} 、 $SO_{2}R_{22}$ およ
び $SiR_{24}R_{25}R_{26}$ からなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは
、カルボニル基の酸素原子、置換イミンの窒素原子または置換アルケニル残余の炭素原子
であり、ここで、 $R_{22} \sim R_{26}$ は、請求項1において定義した通りである、
で表される、請求項1または2に記載のプロテインキナーゼ阻害剤。

40

【請求項4】

R_1 が、 H 、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されて
おり；

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 が、単独として、同一であるかまたは異なっていることができ、
各々独立して、 H 、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリー
ール、ヘテロアリール、 CN 、 COR_{22} 、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}$
 R_{23} 、 CSR_{22} 、 $CSSR_{22}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCOR_{22}$ 、 $NHCOOR_{22}$

50

R_2 、 $NHSO_2R_{22}$ 、 N_3 、 OR_{22} 、 $OCOR_{22}$ 、 SR_{22} 、 SO_2R_{22} および $SiR_{24}R_{25}R_{26}$ からなる群から選択されており、ここで、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} および R_{26} は、同一であるかまたは異なっていることができ、独立して、H、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されているか；または R_2 および R_3 もしくは R_4 および R_5 を一緒にした際には、これらは、2～4個の炭素原子または置換基を有しないヘテロ原子を含む、随意に置換されているアルキレン基であり；

R_6 、 R_7 は、単独とした際には、これらは、共に、Hであるか、もしくは、これらの一方がHであり、他方がOHであるか、または一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり； R_8 、 R_9 がカルボニルとは異なる際には、 R_6 、 R_7 は、一緒に、

10

カルボニル基の酸素原子であり； R_8 、 R_9 は、単独とした際には、これらは、共に、Hであるか、もしくは、これらの一方がHであり、他方がOHであるか、または一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり； R_6 、 R_7 がカルボニルとは異なる際には、 R_8 、 R_9 は、一緒に、

カルボニル基の酸素原子であり； R_{10} は、H、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $NR_{22}R_{23}$ および OR_{22} からなる群から選択されており、ここで、 R_{24} および R_{25} は、低級アルキル、置換アリールまたはヘテロアリール残余であり；

R_{11} 、 R_{12} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、 COR_{22} 、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}R_{23}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCOR_{22}$ 、 $NHSO_2R_{22}$ および OR_{22} からなる群から選択されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、同一であるかまたは異なっていることができ、独立して、H、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子、置換イミンの窒素原子または置換アルケニル残余の炭素原子

20

であり； R_{13} 、 R_{14} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、 COR_{22} 、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}R_{23}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCOR_{22}$ 、 $NHSO_2R_{22}$ および OR_{22} からなる群から選択されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、同一であるかまたは異なっていることができ、独立して、H、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子、置換イミンの窒素原子または置換アルケニル残余の炭素原子

30

であり； R_{15} 、 R_{16} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、 COR_{22} 、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}R_{23}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCOR_{22}$ 、 $NHSO_2R_{22}$ および OR_{22} からなる群から選択されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、同一であるかまたは異なっていることができ、独立して、H、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子、置換イミンの窒素原子または置換アルケニル残余の炭素原子

40

であり； R_{17} 、 R_{18} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、 COR_{22} 、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}R_{23}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCOR_{22}$ 、 $NHSO_2R_{22}$ および OR_{22} からなる群から選択されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、同一であるかまたは異なっていることができ、独立して、H、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子、置換イミンの窒素原子または置換アルケニル残余の炭素原子

50

Z、Yは、共に単結合であるか、または一方が単結合であり、一方が二重結合であり；
nは、1または2である、

請求項1～3のいずれかに記載のプロテインキナーゼ阻害剤。

【請求項5】

R₁が、Hまたは低級アルキルであり；

R₂、R₃、R₄、R₅が、同一であるかまたは異なっていることができ、各々独立して、H、ハロゲン、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、COR₂₂、COOR₂₂、CONHR₂₂、NR₂₂R₂₃、NHCOR₂₂、NH₂SO₂R₂₂、OR₂₂およびOCOR₂₂からなる群から選択されており、ここで、R₂₂およびR₂₃は、同一であるかまたは異なっていることができ、独立して、H、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されており；

10

R₆、R₇は、単独とした際には、これらは、共に、Hであるか、もしくは、これらの一方がHであり、他方がOHであるか、または一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり；R₈、R₉がカルボニルとは異なる際には、R₆、R₇は、一緒に、カルボニル基の酸素原子であり；

R₈、R₉は、単独とした際には、これらは、共に、Hであるか、もしくは、これらの一方がHであり、他方がOHであるか、または一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり；R₆、R₇がカルボニルとは異なる際には、R₈、R₉は、一緒に、カルボニル基の酸素原子であり；

R₁₀は、Hまたは低級アルキルであり；

20

R₁₁、R₁₂は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、低級アルキル、COOR₂₂、CONHR₂₂、CONR₂₂R₂₃、NR₂₂R₂₃、NHCOR₂₂、NH₂SO₂R₂₂およびOR₂₂からなる群から選択されており、ここで、R₂₂およびR₂₃は、同一であるかまたは異なっていることができ、独立して、H、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり；

R₁₃、R₁₄は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、低級アルキル、COOR₂₂、CONHR₂₂、CONR₂₂R₂₃、NR₂₂R₂₃、NHCOR₂₂、NH₂SO₂R₂₂およびOR₂₂からなる群から選択されており、ここで、R₂₂およびR₂₃は、同一であるかまたは異なっているこ

30

ことができ、独立して、H、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり、

R₁₅、R₁₆は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、低級アルキル、COOR₂₂、CONHR₂₂、CONR₂₂R₂₃、NR₂₂R₂₃、NHCOR₂₂、NH₂SO₂R₂₂およびOR₂₂からなる群から選択されており、ここで、R₂₂およびR₂₃は、同一であるかまたは異なっているこ

40

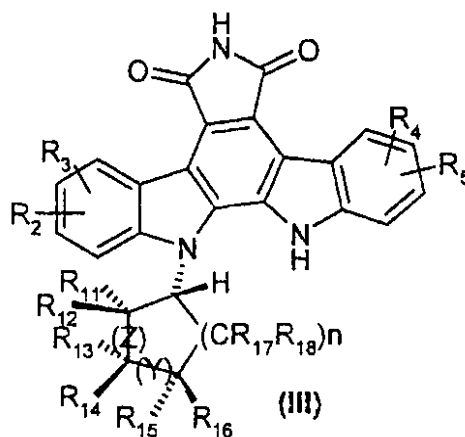
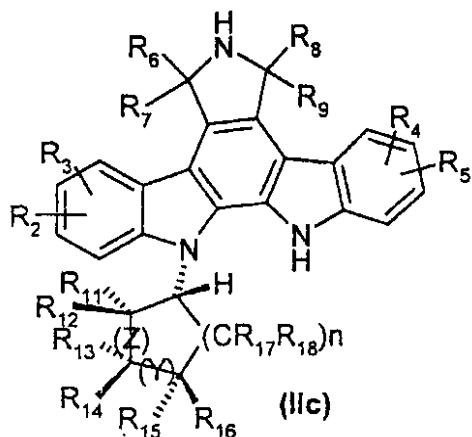
R₁₇、R₁₈は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっているこ
Z、Yは、共に単結合であるか、または一方が単結合であり、一方が二重結合であり；
nは、1または2である、

請求項1～4のいずれかに記載のプロテインキナーゼ阻害剤。

【請求項6】

一般式(IIc)および(III)

【化4】



10

20

30

40

50

式 (IIc) において、

R_6 、 R_7 は、単独とした際には、これらは、共に、Hであるか、または一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり；ただし、 R_8 、 R_9 がカルボニルとは異なる際には、 R_6 、 R_7 は、一緒に、カルボニル基の酸素原子であり；

R_8 、 R_9 は、単独とした際には、これらは、共に、Hであるか、または一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり；ただし、 R_6 、 R_7 がカルボニルとは異なる際には、 R_8 、 R_9 は、一緒に、カルボニル基の酸素原子であり；

式 (IIc) および (III) において、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 は、同一であるかまたは異なっていることができ、各々独立して、H、ハロゲン、低級アルキル、 COOR_{22} 、 CONHR_{22} 、 $\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ 、 NHCOOR_{22} および OR_{22} からなる群から選択されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、同一であるかまたは異なっていることができ、独立して、Hおよび低級アルキルからなる群から選択されており；

R_{11} 、 R_{12} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、 COOR_{22} 、 CONHR_{22} 、 $\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ 、 NHCOOR_{22} および OR_{22} からなる群から選択されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、同一であるかまたは異なっていることができ、独立して、Hおよび低級アルキルからなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり；

R_{13} 、 R_{14} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、 COOR_{22} 、 CONHR_{22} 、 $\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ 、 NHCOOR_{22} および OR_{22} からなる群から選択されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、同一であるかまたは異なっていることができ、独立して、Hおよび低級アルキルからなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり、

R_{15} 、 R_{16} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、 COOR_{22} 、 CONHR_{22} 、 $\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ 、 NHCOOR_{22} および OR_{22} からなる群から選択されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、同一であるかまたは異なっていることができ、独立して、Hおよび低級アルキルからなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり、

R_{17} 、 R_{18} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、 COOR_{22} 、 CONHR_{22} 、 $\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ 、 NHCOOR_{22} および OR_{22} からなる群から選択されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、同一であるかまたは異なっていることができ、独立して、Hおよび低級アルキルからなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり、

Z、Yは、共に単結合であるか、または一方が単結合であり、一方が二重結合であり；

nは、1または2である、

により特徴づけられる、請求項1～5のいずれかに記載のプロテインキナーゼ阻害剤。

【請求項 7】

R₂、R₃、R₄、R₅ がすべて H である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載のプロテインキナーゼ阻害剤。

【請求項 8】

R₁₁、R₁₂ が、H および O R₂₂ からなる群から選択されており、ここで R₂₂ が、H および低級アルキルからなる群から選択されている、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載のプロテインキナーゼ阻害剤。

【請求項 9】

R₁₃、R₁₄ が、H および O R₂₂ からなる群から選択されており、ここで R₂₂ が、H および低級アルキルからなる群から選択されている、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載のプロテインキナーゼ阻害剤。

10

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載のプロテインキナーゼ阻害剤の、細胞外シグナル調節キナーゼ 2、プロテインキナーゼ A、プロテインキナーゼ C およびグリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 からなる群から選択された 1 種または 2 種以上のプロテインキナーゼの活性を阻害するための使用。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載のプロテインキナーゼ阻害剤を含む、医薬。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載のプロテインキナーゼ阻害剤の、インシュリン非依存性真性糖尿病、急性脳卒中および他の神経外傷性損傷を処置するための、真性糖尿病を処置するための、種々の悪性疾患の処置のための化学療法薬としての、特定の情報伝達経路の機能不全化により生じた疾患を処置するための、ならびに例えばアルツハイマー病などの神経変性疾患を処置するための使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なプロテインキナーゼ阻害剤、これらの製造方法、これらの中間体およびこれを含む医薬組成物、これを含む試薬、並びにこれを治療薬として用いる方法に関する。

30

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼ酵素は、タンパク質基質上に位置する水酸基へのリン酸基の転移を触媒する酵素の大きい群を構成する。プロテインキナーゼの異常な発現は、制御されていない細胞増殖、骨疾患、代謝疾患、炎症性疾患、感染性疾患および中枢神経系の疾患を含む障害をもたらすことが示された。

【0003】

キナーゼの完全でないリストには、abl、ATK、bcr-abl、Blk、Brk、Btk、c-kit、c-met、c-src、CDK1、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6、cRaf1、CSF1R、CSK、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、ERK1、ERK2、Fak、fes、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、GSK-3、Fgr、FLK-4、flt-1、Fps、Frk、Fyn、Hck、IGF-1R、INS-R、Jak、KDR、Lck、Lyn、MEK、p38、PDGFR、PIK、PKC、PKA、PYK2、ros、tie₁、tie₂、TRK、Yes、Zap70 が含まれる。

40

【0004】

以下で CDK と呼ぶサイクリン依存性キナーゼ (cyclin-dependent kinase) の活性化は、細胞周期を介した真核細胞の進行の制御に關与する。即ち、この分類のいくつかの種類、例えば CDK1 (また CDC2、CDK2 および CDK4 としても知られている) は、休止状態からの細胞周期の開始および、周期段階を経て秩序化された進行に最初に關与す

50

る。CDK調節における制御の損失または変化は、癌療法において魅力的な標的であり、従って1種または2種以上のCDKの阻害は、種々の癌についての処置を提供する。

【0005】

2種のアイソフォームにおいて以下でGSK-3と呼ぶ、グリコーゲンシンターゼキナーゼ3の活性化は、グリコーゲンの合成を含む、いくつかの生物学的経路の制御に関与する。上昇したGSK-3活性に関連する疾患状態におけるこの阻害により、特にインシュリン非依存性真性糖尿病、急性脳卒中および他の神経外傷性(neurotraumatic)損傷の処置のための有用な化合物が製造できる。

【0006】

10種のアイソフォームにおいて以下でPKCと呼ぶ、Ca²⁺/リン脂質依存性プロテインキナーゼの活性化は、増殖、分化およびアポトーシスと関係する細胞外刺激に対する細胞応答の媒介およびまた、神経伝達物質放出の調節に関与する。上昇したPKC活性と関連する疾患状態におけるこの阻害により、特に真性糖尿病の処置のための、および種々の悪性疾患の処置のための化学療法薬としての有用な化合物が製造できる。

10

【0007】

以下でMAPKファミリーと呼ぶ、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(mitogen-activated protein kinase)の活性化は、腫瘍療法、中枢神経系疾患および炎症性疾患に関連する重要な細胞調節事象に関与する。従って、特定の情報伝達経路における1種または2種以上のMAPKの阻害により、これらの疾患状態のための処置が提供される。

【0008】

他のサブクラスのプロテインキナーゼの種である、以下でERK2と呼ぶ、細胞外シグナル調節キナーゼ(extracellular-signal-regulated kinase)2は、Drewes, G. et al., EMBO J., 1992, 11, 2131-2138およびRoder, H. M. et al., BBRC, 1993, 193, 639-647により示されているように、神経変性疾患における、および特にアルツハイマー病(AD)における潜在的な示唆を伴う、神経原線維変化(NFT)の形成をもたらすタウ(tau)タンパク質の病理学的過剰リン酸化に関与する。

20

【0009】

キナーゼの阻害剤は、プロテインキナーゼが関与する代謝プロセスにより生じる障害のための新規な療法を表す。いくつかの有効であり、かつ選択的なキナーゼ阻害剤は、天然の供給源から、および合成的努力の結果として、すでに発見されている。従来技術において知られているプロテインキナーゼ阻害剤は、例えばピリミジン、インドリノン、ピリジニルイミダゾール、アミノプリン、フラボノイドおよびグリコシル化インドロカルバゾールの極めて多様な構造を有する。これらのプロテインキナーゼ阻害剤は、例えば、Adams, J. L.およびLee, D., Curr. Opin. Drug Disc. Dev., 1999, 2, 96-109, Stover, D. R. et al., Curr. Opin. Drug Disc. Dev., 1999, 2, 274-285, Dumas, J., Exp. Opin. Ther. Pat., 2000, 11, 405-429並びにDavies, S. P. et al., Biochem. J., 2000, 351, 95-105に記載されている。

30

【0010】

さらに、WO 00/01699には、窒素原子上で炭素環式(carbacyclic)部分で二置換されているインドロカルバゾール足場(scaffold)に基づくプロテインキナーゼ阻害剤が記載されている。これらの化合物は、神経変性疾患および癌の処置のために有用であることが報告されている。この文献にはまた、置換された化合物の製造のための前駆体として用いられる、N-単置換炭素環式インドロカルバゾールが記載されている。単置換されているインドロカルバゾールの生物学的活性の測定は、記載されていない。

40

【0011】

本発明の1つの目的は、キナーゼ阻害剤である、新規なN-炭素環式単置換インドロカルバゾールを提供することにある。ある目的において、本発明の化合物は、1種または2種以上のMAPキナーゼ、CDキナーゼ、GSK-3キナーゼまたはPKCキナーゼアイソフォームの阻害剤である。

本発明の他の目的は、薬学的に許容し得る担体および本発明の少なくとも1種の化合物

50

またはこれらの薬学的に許容し得る塩形態の治療的に有効な量を含む、医薬組成物を提供することにある。

【0012】

発明の概要

本発明は、N-炭素環式単置換インドロカルバゾール化合物に関する。本発明はまた、プロテインキナーゼの活性を阻害するための、N-炭素環式単置換インドロカルバゾール化合物に関する。他の態様において、本発明は、インシュリン非依存性真性糖尿病、急性脳卒中および他の神経外傷性損傷を処置するための、真性糖尿病を処置するための、種々の悪性疾患の処置のための化学療法薬としての、特定の情報伝達経路の機能不全化により生じた疾患を処置するための、および例えばアルツハイマー病などの神経変性疾患を処置するためのN-炭素環式単置換インドロカルバゾール化合物に関する。

10

【0013】

発明の詳細な説明

以下の定義は、本発明を記載するにあたり有用であり、反復的な説明の必要を解消する。

【0014】

定義

「アルコキシ」は、基本のアルコールまたはフェノールの水酸基からの水素原子の除去から由来する、非置換および置換直鎖状および分枝状芳香族または非芳香族アルコキシ基を示す。

20

「アルキル」は、基本のアルカンからの1個の水素原子の除去から由来する、非置換および置換直鎖状および分枝状炭化水素基を示す。

「アルキレン」は、基本のアルカンの2個の末端の炭素原子からの水素原子の除去から由来する、非置換および置換直鎖状および分枝状炭化水素基を示す。

【0015】

「アルケニル」は、基本のアルケンからの1個の水素原子の除去から由来する、非置換および置換直鎖状および分枝状炭化水素基を示す。

「アルキニル」は、基本のアルキンからの1個の水素原子の除去から由来する、非置換および置換直鎖状および分枝状炭化水素基を示す。

「アリール」は、基本の芳香環系からの1個の水素原子の除去から由来する、非置換および置換芳香族基を示す。

30

【0016】

「炭素環式」は、基本の環式化合物からの1個の水素原子の除去から由来し、ここで環式化合物が、随意に、1個または2個の炭素-炭素二重結合を含む、5個または6個の、非置換または置換環式、非芳香族炭化水素基を意味する。

「修飾」は、特に、例えば阻害活性の増大をもたらすか、または特定のプロテインキナーゼに対する特異性を増大させる特定の目的のために有用である、置換のパターンを示す。

「修飾する」は、置換パターンを変化させて、所望の特性を有する化合物を得ることを示す。

40

【0017】

「ヘテロアリール」は、1個または2個以上の環原子が炭素ではない、基本の芳香環系からの1個の水素原子の除去から由来する、非置換の、および置換された基を示す。

「阻害剤」は、十分な量で加えられた際に、酵素により触媒されることができるとも1つの反応において、所定の酵素の触媒活性を低下させることができる物質を意味する。

【0018】

「低級アルキル」は、1~6個の炭素原子を含む基本アルカンからの1個の水素原子の除去から由来する、非置換および置換直鎖状および分枝状炭化水素基を示す。

「低級アルケニル」は、2~6個の炭素原子を含む基本アルケンからの1個の水素原子

50

の除去から由来する、非置換および置換直鎖状および分枝状炭化水素基を示す。

「低級アルキニル」は、2～6個の炭素原子を含む基本アルキンからの1個の水素原子の除去から由来する、非置換および置換直鎖状および分枝状炭化水素基を示す。

【0019】

本明細書中で用いる「置換」は、1個または2個以上の水素原子が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシル、チオール、アルキルチオール、ハロゲン、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アミド、カルボキシル、アルキルカルボン酸、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、アシル、アリール、置換アリール、アリーロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、アルキルアルケニル、アルキルアルキニル、アルキルシクロアルキル、アルキルシクロ

10

【0020】

ここで、本発明を、本発明の好ましい非限定的な態様を参照して、一層詳細に説明し、この例を、添付した図面に例示する。

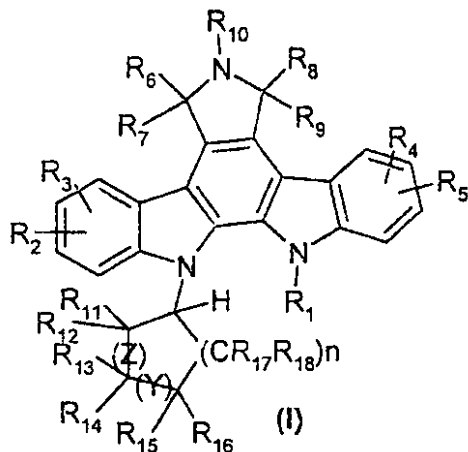
一般式Iで表される分子は、プロテインキナーゼの極めて有効な阻害剤であることが見出された。驚異的なことに、立体配置的に比較的束縛されていなくても、これらの有効性は、一層柔軟でない構造を有する従来技術の化合物、例えばW0 00/01699に記載されている化合物と、プロテインキナーゼの一層広いパネルにおいてさえも、同等に高い。

【0021】

本発明は、一般式(I)

20

【化1】



30

式中、

R_1 は、H、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $CO R_{19}$ 、 $COOR_{19}$ および $CONR_{20}R_{21}$ からなる群から選択され、ここで、 R_{19} 、 R_{20} および R_{21} は、同一であるかまたは異なっていることができ、独立して、H、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリール残余からなる群から選択されており；

40

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 は、単独として、同一であるかまたは異なっていることができ、各々独立して、H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 CN 、 $CO R_{22}$ 、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}$ 、 R_{23} 、 $CS R_{22}$ 、 $CSS R_{22}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCO R_{22}$ 、 $NHCOOR_{22}$ 、 $NHSO_2 R_{22}$ 、 N_3 、 NO_2 、 OR_{22} 、 $OCOR_{22}$ 、 SR_{22} 、 $SO_2 R_{22}$ および $SiR_{24}R_{25}R_{26}$ からなる群から選択されているか；または R_2 および R_3 もしくは R_4 および R_5 を一緒にした際には、これらは、2～4個の炭素原子または置換基を有しないヘテロ原子を含む、随意に置換されているアルキレン基であり；

【0022】

R_6 、 R_7 は、単独とした際には、これらは、共に、Hであるか、もしくは、これらの一

50

方がHであり、他方がOHであるか、または一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子もしくはチオカルボニル基の硫黄原子であり；ただし、 R_8 、 R_9 がカルボニルとは異なる際には、 R_6 、 R_7 は、一緒に、カルボニル基の酸素原子またはチオカルボニル基の硫黄原子であり；

R_8 、 R_9 は、単独とした際には、これらは、共に、Hであるか、もしくは、これらの一方がHであり、他方がOHであるか、または一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子もしくはチオカルボニル基の硫黄原子であり；ただし、 R_6 、 R_7 がカルボニルとは異なる際には、 R_8 、 R_9 は、一緒に、カルボニル基の酸素原子またはチオカルボニル基の硫黄原子であり；

R_{10} は、H、低級アルキル、アリール、随意に置換されているベンジル（例えばp-メトキシベンジル）、ヘテロアリール、 $CO R_{22}$ 、 $COOR_{22}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ および OR_{22} からなる群から選択されており；

【0023】

R_{11} 、 R_{12} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、CN、 $CO R_{22}$ 、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}R_{23}$ 、 CSR_{22} 、 $CSSR_{22}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCO R_{22}$ 、 $NHCOOR_{22}$ 、 $NHSO_2 R_{22}$ 、 N_3 、 OR_{22} 、 $OCOR_{22}$ 、 $OCONHR_{22}$ 、 SR_{22} 、 $SO_2 R_{22}$ および $SiR_{24}R_{25}R_{26}$ からなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子、置換イミンの窒素原子または置換アルケニル残余の炭素原子であり、

R_{13} 、 R_{14} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、CN、 $CO R_{22}$ 、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}R_{23}$ 、 CSR_{22} 、 $CSSR_{22}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCO R_{22}$ 、 $NHCOOR_{22}$ 、 $NHSO_2 R_{22}$ 、 N_3 、 OR_{22} 、 $OCOR_{22}$ 、 SR_{22} 、 $SO_2 R_{22}$ および $SiR_{24}R_{25}R_{26}$ からなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子、置換イミンの窒素原子または置換アルケニル残余の炭素原子であり、

【0024】

R_{15} 、 R_{16} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール（例えば4置換1-トリアゾリル）、CN、 $CO R_{22}$ 、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}R_{23}$ 、 CSR_{22} 、 $CSSR_{22}$ 、 R_{22} および R_{23} を一緒にして- $CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 基を形成することができる $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCO R_{22}$ 、 $NHCOOR_{22}$ 、 $NHSO_2 R_{22}$ 、 N_3 、 OR_{22} 、 $OCOR_{22}$ 、 SR_{22} 、 $SO_2 R_{22}$ 、 $SiR_{24}R_{25}R_{26}$ および $OSiR_{24}R_{25}R_{26}$ からなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子、置換イミンの窒素原子または置換アルケニル残余の炭素原子であり、

R_{17} 、 R_{18} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、CN、 $CO R_{22}$ 、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}R_{23}$ 、 CSR_{22} 、 $CSSR_{22}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCO R_{22}$ 、 $NHCOOR_{22}$ 、 $NHSO_2 R_{22}$ 、 N_3 、 OR_{22} 、 $OCOR_{22}$ 、 SR_{22} 、 $SO_2 R_{22}$ および $SiR_{24}R_{25}R_{26}$ からなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子、置換イミンの窒素原子または置換アルケニル残余の炭素原子であり、

【0025】

Z、Yは、共に単結合であるか、または一方が単結合であり、一方が二重結合であり；

nは、1または2であり、

ここで、

R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} および R_{26} は、同一であるかまたは異なっていること

10

20

30

40

50

ができ、独立して、H、低級アルキル、アリール、ベンジルおよびヘテロアリールからなる群から選択されており；

R_{11} および R_{13} 、 R_{12} および R_{14} 、 R_{15} および R_{17} または R_{16} および R_{18} は、一緒になって、 R_{22} がHまたはメチルである $-O-C(R_{22})_2-O-$ 基を形成することができる；

およびここで、

n が2である際には、2つの置換基 R_{17} は、同一であるかまたは異なっていることができ、2つの置換基 R_{18} は、同一であるかまたは異なっていることができることを理解すべきである、

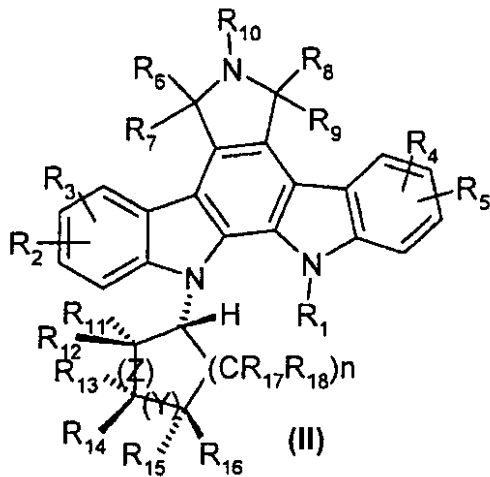
で表される構造を有する化合物群に関する。

10

【0026】

好ましくは、本発明の化合物は、一般式(II)：

【化2】



20

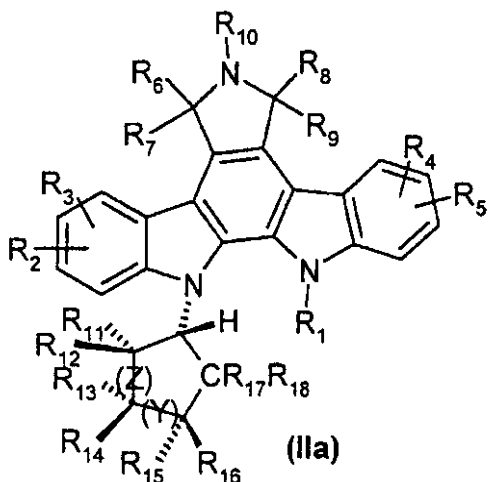
式中、 $R_1 \sim R_{18}$ 、Z、Yおよびnは、式(I)について前に定義した通りである、
で表される構造を有する。

【0027】

従って、本発明は、1つの態様において、一般式(IIa)：

30

【化3】



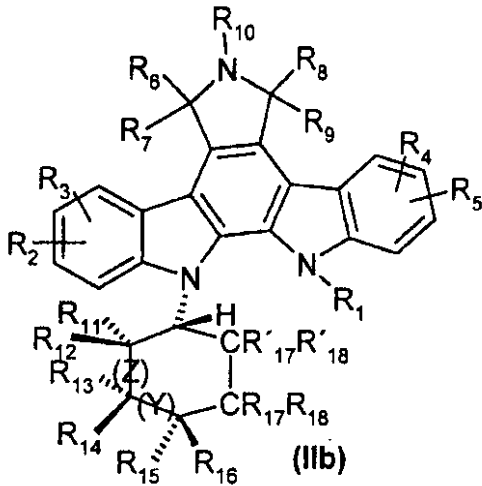
40

式中、 $R_1 \sim R_{18}$ 、ZおよびYは、式(I)について前に定義した通りである、
で表される構造を有する化合物に関する。

【0028】

他の態様において、本発明は、一般式(IIb)：

【化4】



10

式中、 $R_1 \sim R_{18}$ 、ZおよびYは、式(I)について前に定義した通りであり、 R'_{17} は、式(I)における R_{17} の前の定義に相当し、 R'_{18} は、式(I)における R_{18} の前の定義に相当する、
で表される構造を有する化合物に関する。

【0029】

20

当業者には、本発明の化合物は、1個または2個以上のキラル中心を含むことができ、光学的に活性な、またはラセミ体の形態で単離することができることは、理解される。従って、すべてのキラルな、ジアステレオマーの、ラセミ体の形態およびすべての幾何異性体形態の構造は、本発明の範囲に包含される。本発明の範囲内にある化合物はまた、前に特定した化合物の薬学的に許容し得る塩を含む。

【0030】

この新規な群の柔軟なキナーゼ阻害剤は、表1の結果により例証されるように、この特性を構造的改変により変調させて種々の治療に関連するキナーゼ標的に対する選択性および有効性を達成することができるため、極めて有用である。また、ここでN-炭素環式単置換インドロカルバゾールと呼称される、一般式(I)により示される化合物ファミリーは、いくつかの疾患において、プロテインキナーゼ活性の特異的であり、選択的な変調に有用な、有効な治療剤の供給源であることが見出された。さらに特に、N-炭素環式単置換インドロカルバゾールは、これらを、アルツハイマー病を含む神経変性疾患の処置に有用にする、異常なERK2活性の有効な阻害剤である。

30

【0031】

好ましいプロテインキナーゼ阻害剤は、式(I)および(II)で表されるものであり、ここで、

R_1 は、H、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されており、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 は、単独として、同一であるかまたは異なっていることができ、各々独立して、H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、CN、 COR_{22} 、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}$ 、 R_{23} 、 CSR_{22} 、 $CSSR_{22}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCOR_{22}$ 、 $NHCOOR_{22}$ 、 $NHSO_2R_{22}$ 、 N_3 、 OR_{22} 、 $OCOR_{22}$ 、 SR_{22} 、 SO_2R_{22} および $SiR_{24}R_{25}R_{26}$ からなる群から選択されており、ここで、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_4 、 R_{25} および R_{26} は、同一であるかまたは異なっていることができ、独立して、H、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されているか；または R_2 および R_3 もしくは R_4 および R_5 を一緒にした際には、これらは、2~4個の炭素原子または置換基を有しないヘテロ原子を含む、随意に置換されているアルキレン基であり；

40

50

【0032】

R_6 、 R_7 は、単独とした際には、これらは、共に、Hであるか、もしくは、これらの一方がHであり、他方がOHであるか、または一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり；ただし、 R_8 、 R_9 がカルボニルとは異なる際には、 R_6 、 R_7 は、一緒に、カルボニル基の酸素原子であり；

R_8 、 R_9 は、単独とした際には、これらは、共に、Hであるか、もしくは、これらの一方がHであり、他方がOHであるか、または一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり；ただし、 R_6 、 R_7 がカルボニルとは異なる際には、 R_8 、 R_9 は、一緒に、カルボニル基の酸素原子であり；

R_{10} は、H、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、 NR_{22} 、 R_{23} および OR_{22} からなる群から選択されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、低級アルキル、置換アリールまたはヘテロアリール残余であり；

【0033】

R_{11} 、 R_{12} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、 COR_{22} 、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}R_{23}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCOR_{22}$ 、 $NHSO_2R_{22}$ および OR_{22} からなる群から選択されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、同一であるかまたは異なっていることができ、独立して、H、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子、置換イミンの窒素原子または置換アルケニル残余の炭素原子であり；

R_{13} 、 R_{14} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、 COR_{22} 、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}R_{23}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCOR_{22}$ 、 $NHSO_2R_{22}$ および OR_{22} からなる群から選択されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、同一であるかまたは異なっていることができ、独立して、H、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子、置換イミンの窒素原子または置換アルケニル残余の炭素原子であり、

【0034】

R_{15} 、 R_{16} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、 COR_{22} 、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}R_{23}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCOR_{22}$ 、 $NHSO_2R_{22}$ および OR_{22} からなる群から選択されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、同一であるかまたは異なっていることができ、独立して、H、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子、置換イミンの窒素原子または置換アルケニル残余の炭素原子であり、

R_{17} 、 R_{18} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、 COR_{22} 、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}R_{23}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCOR_{22}$ 、 $NHSO_2R_{22}$ および OR_{22} からなる群から選択されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、同一であるかまたは異なっていることができ、独立して、H、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子、置換イミンの窒素原子または置換アルケニル残余の炭素原子であり、

Z、Yは、共に単結合であるか、または一方が単結合であり、一方が二重結合であり；

nは、1または2である。

【0035】

広範囲のプロテインキナーゼに対する活性を示す好ましい化合物は、一般式(I)およ

び (I I) によるものであり、ここで、

R_1 は、H または低級アルキルであり；

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 は、同一であるかまたは異なっていることができ、各々独立して、H、ハロゲン、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $CO R_{22}$ 、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCOR_{22}$ 、 $NHSO_2R_{22}$ 、 OR_{22} および $OCOR_{22}$ からなる群から選択されており、

【0036】

R_6 、 R_7 は、単独とした際には、これらは、共に、H であるか、もしくは、これらの一方が H であり、他方が OH であるか、または一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり；ただし、 R_8 、 R_9 がカルボニルとは異なる際には、 R_6 、 R_7 は、一緒に、カルボニル基の酸素原子であり；

R_8 、 R_9 は、単独とした際には、これらは、共に、H であるか、もしくは、これらの一方が H であり、他方が OH であるか、または一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり；ただし、 R_6 、 R_7 がカルボニルとは異なる際には、 R_8 、 R_9 は、一緒に、カルボニル基の酸素原子であり；

R_{10} は、H または低級アルキルであり；

【0037】

R_{11} 、 R_{12} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、低級アルキル、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}R_{23}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCOR_{22}$ 、 $NHSO_2R_{22}$ および OR_{22} からなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり；

R_{13} 、 R_{14} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、低級アルキル、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}R_{23}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCOR_{22}$ 、 $NHSO_2R_{22}$ および OR_{22} からなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり、

【0038】

R_{15} 、 R_{16} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、低級アルキル、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}R_{23}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCOR_{22}$ 、 $NHSO_2R_{22}$ および OR_{22} からなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり、

R_{17} 、 R_{18} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、低級アルキル、 $COOR_{22}$ 、 $CONHR_{22}$ 、 $CONR_{22}R_{23}$ 、 $NR_{22}R_{23}$ 、 $NHCOR_{22}$ 、 $NHSO_2R_{22}$ および OR_{22} からなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり、

【0039】

Z、Y は、共に単結合であるか、または一方が単結合であり、一方が二重結合であり；

n は、1 または 2 であり；

ここで、

R_{22} および R_{23} は、同一であるかまたは異なっていることができ、独立して、H、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されている。

【0040】

さらに好ましいのは、一般式 (I I c) および (I I I)

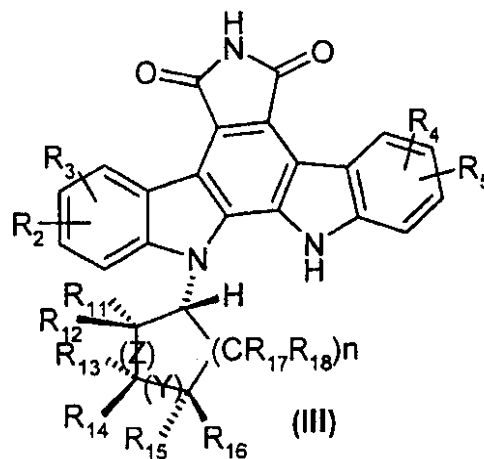
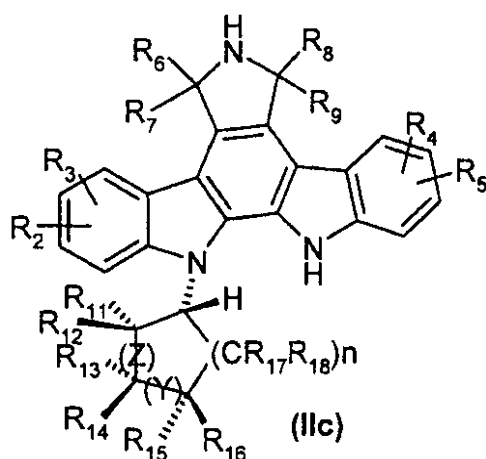
10

20

30

40

【化5】



10

20

30

40

50

式 (IIc) において、

R_6 、 R_7 は、単独とした際には、これらは、共に、Hであるか、または一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり；ただし、 R_8 、 R_9 がカルボニルとは異なる際には、 R_6 、 R_7 は、一緒に、カルボニル基の酸素原子であり；

R_8 、 R_9 は、単独とした際には、これらは、共に、Hであるか、または一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり；ただし、 R_6 、 R_7 がカルボニルとは異なる際には、 R_8 、 R_9 は、一緒に、カルボニル基の酸素原子であり；

【0041】

式 (IIc) および (III) において、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 は、同一であるかまたは異なっていることができ、各々独立して、H、ハロゲン、低級アルキル、 COOR_{22} 、 CONHR_{22} 、 $\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ 、 NHCOR_{22} および OR_{22} からなる群から選択されており；

R_{11} 、 R_{12} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、 COOR_{22} 、 CONHR_{22} 、 $\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ 、 NHCOR_{22} および OR_{22} からなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり；

R_{13} 、 R_{14} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、 COOR_{22} 、 CONHR_{22} 、 $\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ 、 NHCOR_{22} および OR_{22} からなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり、

【0042】

R_{15} 、 R_{16} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、 COOR_{22} 、 CONHR_{22} 、 $\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ 、 NHCOR_{22} および OR_{22} からなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり、

R_{17} 、 R_{18} は、単独とした際には、これらは、同一であるかまたは異なっていることができ、H、ハロゲン、 COOR_{22} 、 CONHR_{22} 、 $\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ 、 NHCOR_{22} および OR_{22} からなる群から選択されており；一緒にした際には、これらは、カルボニル基の酸素原子であり、

【0043】

Z、Y は、共に単結合であるか、または一方が単結合であり、一方が二重結合であり；

n は、1または2であり；

ここで、

R_{22} および R_{23} は、同一であるかまたは異なっていることができ、独立して、Hおよび低級アルキルからなる群から選択されている、

で表される化合物である。

【0044】

さらに、本発明はまた、1種または2種以上のプロテインキナーゼの活性を阻害するための、本発明の化合物の使用に関する。好ましくは、プロテインキナーゼは、細胞外シグナル調節キナーゼ2、プロテインキナーゼA、プロテインキナーゼCおよびグリコゲンシンターゼキナーゼ3 からなる群から選択される。他の観点において、本発明は、本発明の化合物の、インシュリン非依存性真性糖尿病、急性脳卒中および他の神経外傷性損傷を処置するための、真性糖尿病を処置するための、種々の悪性疾患の処置のための化学療法薬としての、特定の情報伝達経路の機能不全化により生じた疾患を処置するための、ならびに例えばアルツハイマー病などの神経変性疾患を処置するための使用に関する。

【0045】

処置は、本発明の少なくとも1種の化合物および/またはこの薬学的に許容し得る塩形態の治療的に有効な量を、薬学的に許容し得る補形剤との混合物において用いて、達成される。

【0046】

製造方法

本発明の化合物を、当業者に十分知られている方法により、および以下に記載する方法、または当業者に十分知られているこれらの変法により、製造することができる。本発明に関して開示したすべての方法は、ミリグラムから数キログラムの商業的工業的規模までのすべての規模で、実施される。

【0047】

本発明の化合物中に存在する官能基は、合成の経過の間、保護基(P)を含むことができる。例えば、式Iにおける炭素環上の水酸置換基は、保護基、例えばt-ブチルジメチルシリルまたはトリメチルシリル基で置換されていることができ；式Iにおける炭素環上のアミノ置換基は、保護基、例えばベンジルオキシカルボニルまたはt-ブトキシカルボニル基で置換されていることができ；式Iにおけるインドール窒素は、保護基、例えばアセチルまたはt-ブトキシカルボニル基で置換されていることができる。前に述べたものを含むが、これらには限定されない保護基は、化学化合物中に存在して、置換された官能性を、化合物が合成の間に暴露される化学的反応条件に対して不活性であるようにするが、またすべての所定の合成段階において、当業者に知られている方法により、置換された官能性から選択的に除去することができる。本発明による好ましい保護基には、前に述べたものが含まれるが、これらには限定されない。他の好ましい保護基は、Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley and Sons, 1999中に見出すことができる。

【0048】

図1は、一般式(I)において示した化合物の一般的群の要素の製造のための例として詳細に合成を記載した、化合物Ia~hの構造を示す。

例により、図1に示した化合物Ia~Ihの製造を記載する。図1に示した化合物を、例えば、図2~図15に記載した重要な中間体および合成方法を用いて、製造することができる。

【0049】

図2は、特にZが二重結合であり、R_{1,2}およびR_{1,4}が存在せず、R_{1,5}およびR_{1,6}の1つが水素原子である際の、一般式(I)で表される化合物の合成のために用いられた、重要な炭素環式中間体Vの合成を示す。

化合物VI~VIIを、引用した参考文献のようにして製造することができる。例えばCurran, T. et al., *Tetrahedron*, 1997, 53, 1983-2004におけるようにして得られた、好適なOH保護基Pを有する不飽和4-ヒドロキシシクロペント-(またはヘキサ)-2-エン-1-オンVIは、アルコールへのカルボニル還元を受けて、化合物(V)を生成することができる(図2、経路A)。同様の反応は、例えば、また、Curran, T. et al., *Tetrahedron*, 1997, 53, 1983-2004中に完全に記載されている。

【0050】

10

20

30

40

50

また、式(V)で表される化合物は、環式ジエンVIIのPd触媒1,4-付加により、製造することができるか、ほとんど商業的に入手できるか、あるいは、当業者に知られている前駆体および経路を用いて製造されてもよく、位置1,4において、酢酸塩、臭化物および塩化物を含むが、これらには限定されない種々の基を導入し、続いて当業者に十分知られている、脱対称(desymmetrization)および/または保護段階を施して化合物Vを得る(図2、経路B)。同様の方法は、例えば、Baekvall, J.E, et al., Org. Synth., 1997, 53, 1983-2004中に完全に記載されている。

【0051】

あるいはまた、式(V)で表される化合物は、ジエンVIIの過酸媒介酸化により容易に得られる、環式不飽和エポキシドVIIIのPd触媒1,4-エポキシド開環により、製造することができ、位置1,4において、酢酸塩、置換酢酸塩およびヒドロキシルを含むが、これらには限定されない種々の基を導入し、続いて当業者に十分知られている、脱対称および/または保護段階を施して、化合物Vを得る(図2、経路C)。同様の反応は、例えば、Deardoff, D. et al., Org. Synth., 1997, 53, 114-115およびTetrahedron Letters, 1985, 24, 5615中に完全に記載されている。

10

【0052】

次に、化合物Vを、種々の化学的官能性および実験プロトコルを用いて、インドール性窒素へのカップリングのために活性化する。カップリング方法には、メシレート、トシレート、トリフレート、塩化物、臭化物およびヨウ化物によるN-アルキル化、または酢酸塩、炭酸塩、塩化物およびエポキシドによる金属触媒官能化、またはアルコールによるミツノブ(Mitsunobu)官能化が含まれるが、これらには限定されない。他の好ましい炭素環活性化官能は、Pearson, A.J. and Roush, W.J., Activating Agents and Protecting Groups, Wiley and Sons, 1999中に見出すことができる。

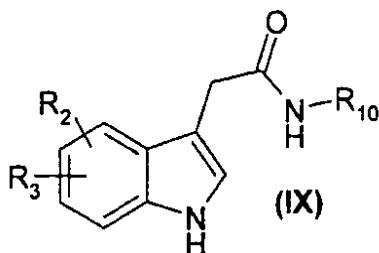
20

【0053】

図3は、特にR₆-R₇およびR₈-R₉が共にカルボニル基であり、R₂およびR₃の一方もしくは両方またはR₄およびR₅の一方もしくは両方が、水素原子である際の、一般式(I)で表される化合物の合成のために用いられた、重要なインドール-3-アセトアミド中間体IXの合成を示す。好適な第一アミンでのインドール-3-酢酸塩Xのアミド化により、式(IX)で表される化合物が得られる(図3、経路A)。

【化6】

30



【0054】

あるいはまた、インドール-3-アセトニトリルXIを、塩基性媒体中で加水分解して、第一アミンを得、次にN-アルキル化して、式(IX)で表される化合物を得ることができる(図3、経路B)。インドール性窒素を、TBDMS、t-ブトキシカルボニルまたはトルエンシルホニルなどであるが、これらには限定されない好適な保護基で保護する必要性は、いくつかの特定の例において当業者により理解され得る。

40

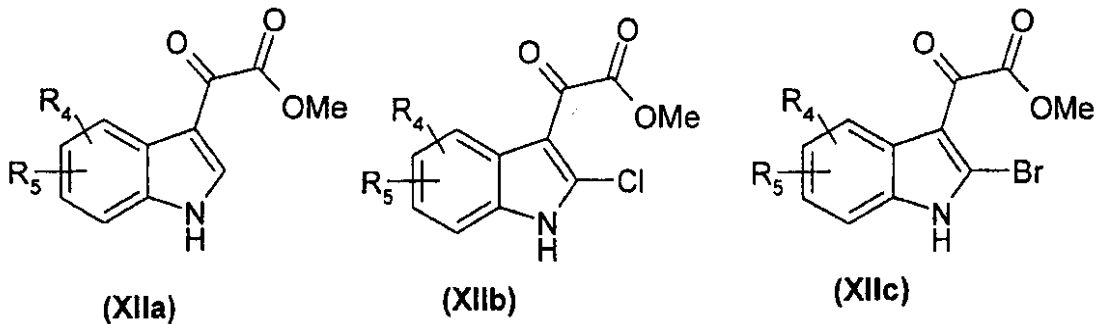
【0055】

図4は、特にR₆-R₇およびR₈-R₉が共にカルボニル基であり、R₂およびR₃の一方もしくは両方またはR₄およびR₅の一方もしくは両方が、水素原子である際の、一般式(I)で表される化合物の合成のために用いられた、重要なインドール-3-グリオキシレート中間体XIIa~cの合成を示す。インドールXIIIの塩化オキサリルでの処理、続いてメタノリシス(methanolysis)により、式(XIIa)で表される2-非置

50

換化合物が得られる(図4、経路A)。オキシインドールXIVの塩化オキサリルまたは臭化オキサリルでの処理、続いてメタノリシスにより、それぞれ式(XIIb、c)で表される化合物が得られる(図4、経路B)。同様の反応は、例えば、Bergman, J. et al., J. Heterocycl. Chem., 1977, 14, 1123中に完全に記載されている。

【化7】



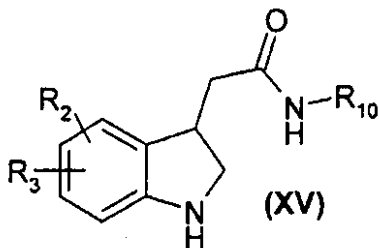
10

【0056】

図5は、特にR₆ - R₇ およびR₈ - R₉ が共にカルボニル基であり、R₂ およびR₃ の一方もしくは両方またはR₄ およびR₅ の一方もしくは両方が、水素原子である際の、一般式(I)で表される化合物の合成のために用いられた、重要なインドリン-3-アセトアミド中間体XVの合成を示す。インドール-3-酢酸塩IXのエステル化、続いて例えばMg金属でのインドリンへの還元およびアミド化により、式(XV)で表される化合物が得られる。

20

【化8】



30

【0057】

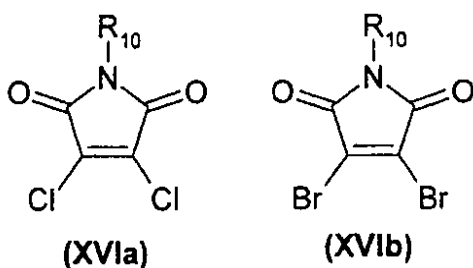
他の実験プロトコルに従って、中間体インドリンエステルを加水分解してアミド化を実施する可能性は、当業者に理解され得る。

【0058】

図6は、特にR₆ - R₇ およびR₈ - R₉ が共にカルボニル基であり、R₁₀ が水素原子ではない際の、一般式(I)で表される化合物の合成のために用いられた、重要なビス-ハロマレイミド中間体XVIa、bの合成を示す。無水ビスクロロマレイン酸XVIIの好適な第一アミンでの処理により、式(XVIa)で表される対応するビスクロロ化合物が得られる(図6、経路A)。2,3-ジブロモマレイン酸XVIIおよび同一の第一アミンを、当業者に知られているカップリング剤の存在下で用いて、式(XVIb)で表される対応するビスプロモ化合物が得られる(図6、経路B)。

40

【化9】



50

【0059】

図7は、一般式(I)において示した化合物の一般的な群の要素の製造のための例としての、化合物IaおよびIcの合成のための他の詳細な経路を示す。インドール-3-アセトアミドIX、インドリン-3-アセトアミドXVおよびインドール-3-グリオキシレートXIIa~cは、式(Ia)および(Ic)で表される化合物を得る特定の合成方法のための重要な中間体である。

【0060】

化合物IXは、DMF中のNaHおよびDMSO中のKOHを含むが、これらには限定されないカップリング条件を用いて、N-炭素環式インドール-3-アセトアミドIXを得る、トシレート、メシレートおよび臭化物を含むが、これらには限定されない炭素環の活性化された誘導体VでN-アルキル化することができる。あるいはまた、化合物IXを、インドリン-3-アセトアミドXVから、THF中のTEAおよびDMF中のNaHを含むが、これらには限定されないカップリング条件を用いて、N-炭素環式インドリン-3-アセトアミドXXを得、その後DDQまたは活性化されたMnO₂などであるが、これらには限定されない試薬を用いて芳香族化する、トシレート、メシレートおよび臭化物を含むが、これらには限定されない炭素環の活性化された誘導体VでN-アルキル化することにより、製造することができる。

10

【0061】

化合物IXとグリオキシレートXIIa~cとの、THF中のtBuOKなどの塩基性条件中での縮合により、ビスインドリルマレイミドXXIIa~cが得られ、これを次に環化して、所望のインドロカルバゾール構造を得る。2-非置換化合物XXIIaを用いる際には、酸化的カップリングプロトコル、例えばAcOH中のPd(OAc)₂またはDMF中のPd(OTf)₂またはトルエン中のDDQにより、式(Ia)で表される化合物が得られる。2-ハロ化合物XXIIb、cを用いる際には、塩基の存在下での照射、例えば可視光線およびEtOAc中のDIPAにより、式(Ia)で表される化合物が得られる。関連する反応経路は、例えば、Faul et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 6053-6058, Kobayashi, Y. et al., J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 6501-6502およびFaul et al., J. Org. Chem., 1999, 64, 2465-2470中に記載されており、この開示内容の全体を参照により本明細書中に組み込む。

20

【0062】

次に、(Ia)中に存在する炭素環部分を、完全に改変および修飾し、当業者に精通されているプロトコルおよび試薬を用いて、式(Ic)で表される化合物を得ることができる。二重結合の転位の例には、モノおよびビス-ヒドロキシル化、ハロゲン化、ハロ水和、ヒドロホウ素化(hydroboration)、エポキシド生成および求核試薬またはPd触媒方法での開環および還元が含まれるが、これらには限定されない。保護されたヒドロキシルの脱保護の後の転位の例には、ケトンへの酸化およびシアノヒドリン、環外アルケン、アミンおよび-アミノ酸誘導体へのさらなる生成、アジド、ハリド、シアニドおよびアミンを得るための、メシレート、トリフレートまたはジクロロフェニルホスフェートとしてのヒドロキシルの活性化による変位、エーテルを得るためのアルキル化、エステルを得るためのアシル化が含まれるが、これらには限定されない。

30

40

【0063】

図7に報告した合成方法の変法により、式(Ib)および(Id)で表される化合物が得られる。

【0064】

図8は、一般式(I)において示した化合物の一般的な群の要素の製造のための例としての、化合物IbおよびIdの合成のための他の詳細な経路を示す。非置換化合物IXとXIIb、cとの縮合により、N-非置換ビスインドリルマレイミドXXIIb、cが生成し、これを、Cl含有インドール上の炭素環Vで、ミツノブ反応に基づく種々の実験的プロトコル、例えばTHF中のPPh₃およびDEADを用いることにより、選択的に官能化することができ、これにより、炭素環置換ビスインドリルマレイミドXXIIIb、

50

c が得られる。図 7 において明らかなように、照射および炭素環修飾により、それぞれ化合物 I b および I d が得られる。当業者は、式 (X X I b、c) および (X X I I I b、c) で表される化合物並びに (I a)、(I b)、(I c) および (I d) で表される化合物の差異を容易に認識し、図 7 および図 8 に示す 2 種の経路のモジュール性 (modularity) および柔軟性を理解する。

【 0 0 6 5 】

式 (X V I a、b) で表される化合物は、化合物 S - I a および S - I b を得る他の合成方法のための重要な中間体である。図 9 は、一般式 (I) において示した化合物の一般的な群の要素の製造のための例としての、化合物 S - I a および S - I b の合成のための他の詳細な経路を示す。

10

【 0 0 6 6 】

典型的な有機金属プロトコル、例えば T H F 中の E t M g B r または T H F 中の L i H M D S を用いたグリニヤール条件における、2 当量より多い置換インドール X I I I との化合物 X V I a、b の反応により、対称ビスインドリルマレイミド X X I V が得られる。酸化的カップリングプロトコル、例えば A c O H 中の P d (O A c)₂ または D M F 中の P d (O t f)₂ またはトルエン中の D D Q により、式 (X X V) で表される N - 非置換インドロカルバゾールが得られ、これを、当業者に知られている種々の実験的プロトコル、試薬および条件において、化合物の活性化された誘導体 V を用いて、選択的に単 N 官能化して、化合物 S - I a を得ることができる。例えば、これらの条件には、その後リサイクルすることができる過剰の化合物 X X V を用いること、または化合物 X X V を炭素環の活性化された誘導体 V の溶液にゆっくりと加えることが含まれるが、これらには限定されない。関連する反応経路は、例えば、Brenner, M. et al., Tetrahedron, 1988, 44, 288 7-2895 および Link et al., J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 552 中に記載されている。

20

【 0 0 6 7 】

次に、(S - I a) 中に存在する炭素環部分を、完全に変性させ、修飾し、当業者に精通されているプロトコルおよび試薬を用いて、式 (S - I b) で表される化合物を得る。二重結合の転位の例には、モノおよびビス - ヒドロキシル化、ハロゲン化、ハロ水和、ヒドロハウ素化、エポキシド生成および求核試薬または P d 触媒方法での開環および還元が含まれるが、これらには限定されない。保護されたヒドロキシルの脱保護の後の転位の例には、ケトンへの酸化ならびにシアノヒドリン、環外アルケン、アミンおよび - アミノ酸誘導体へのさらなる生成、アジド、ハリド、シアニドおよびアミンを得るための、メシレート、トリフレートまたはジクロロフェニルホスフェートとしてのヒドロキシルの活性化による変位、エーテルを得るためのアルキル化、エステルを得るためのアシル化が含まれるが、これらには限定されない。

30

【 0 0 6 8 】

図 9 に報告した合成方法の変法により、式 (S - I a) および (S - I b) で表される化合物が得られる。

【 0 0 6 9 】

図 10 は、一般式 (I) において示した化合物の一般的な群の要素の製造のための例としての、化合物 S - I a および S - I b の合成のための詳細な経路を示す。

40

【 0 0 7 0 】

N B S、B r₂、I₂、N C S または I P y₂ B F₄ が含まれるが、これらには限定されない単ハロゲン化条件および試薬による化合物 X X I V の処理により、モノハロビスインドリルマレイミド X X V I a ~ c が得られる。化合物 X X V I a ~ c の照射により、式 (X X V) で表される N - 非置換インドロカルバゾールが得られ、これを、選択的に単 N 官能化および修飾して、それぞれ図 10 に示す化合物 S - I a および S - I b を得ることができる。関連する反応経路は、例えば、Brennan, M.R. et al., Heterocycles, 1986, 10, 2879-2885 中に記載されている。

【 0 0 7 1 】

図 11 は、一般式 (I) において示した化合物の一般的な群の要素の製造のための例と

50

しての、化合物 I a および I c の合成のための他の詳細な経路を示す。式 (X V I a 、 b) で表される化合物は、化合物 I a および I c を得る合成方法のための重要な中間体である。

【 0 0 7 2 】

化合物 X V I a 、 b の、1 当量よりわずかに多い置換インドール X I I I との、典型的な有機金属プロトコル、例えばトルエンまたは L i H M D S 中で E t M g B r を用いたグリニヤール条件中での反応により、ハロインドリルマレイミド X X V I I a 、 b が得られる。これらを、活性化された炭素環 V と、N - 炭素環式ハロインドリルマレイミド X X V I I I a 、 b を得るためのメシレートおよびトシレートでのアルキル化または P P h₃ および D E A D とのミツノブ反応が含まれるが、これらには限定されない種々の実験的プロトコルにおいて、反応させることができる。化合物 X X V I I I a 、 b の、置換インドール X I I I との、典型的な有機金属プロトコル、例えばトルエン中で E t M g B r を用いたグリニヤール条件中での反応により、N - 炭素環式ビスインドリルマレイミド X X I a が得られる。酸化的カップリングプロトコル、例えば A c O H 中の P d (O A c)₂ または D M F 中の P d (O t f)₂ またはトルエン中の D D Q により、式 (I a) で表される非対称化合物が得られる。関連する反応経路は、例えば、Faul, M. et al., Synthesis, 1995, 1511-1513 および Okhubo, M. et al., Tetrahedron, 1997, 53, 5937-5950 中に記載されている。

10

【 0 0 7 3 】

次に、(I a) 中に存在する炭素環部分を、完全に変性させ、修飾し、当業者に精通されているプロトコルおよび試薬を用いて、式 (I c) で表される化合物を得る。二重結合の転位の例には、モノおよびビス - ヒドロキシル化、ハロゲン化、ハロ水和、ヒドロホウ素化、エポキシド生成および求核試薬または P d 触媒方法での開環および還元が含まれるが、これらには限定されない。保護されたヒドロキシルの脱保護の後の転位の例には、ケトンへの酸化ならびにシアノヒドリン、環外アルケン、アミンおよび - アミノ酸誘導体へのさらなる生成、アジド、ハリド、シアニドおよびアミンを得るための、メシレート、トリフレート、炭酸塩またはジクロロフェニルホスフェートとしてのヒドロキシルの活性化による変位、エーテルを得るためのアルキル化、エステルを得るためのアシル化が含まれるが、これらには限定されない。

20

【 0 0 7 4 】

図 1 2 は、一般式 (I) において示した化合物の一般的な群の要素の製造のための例としての、化合物 I a および I c の合成のための他の詳細な経路を示す。化合物 X X I a の、N B S、B r₂、I₂、N C S または I P y₂ B F₄ が含まれるが、これらには限定されない、単ハロゲン化条件および試薬での処理により、N - 炭素環式モノハロビスインドリルマレイミド X X I b、c、d が得られる。化合物 X I X b、c、d の照射および炭素環修飾により、それぞれ、図 1 2 に示す化合物 I a および I c が得られる。

30

【 0 0 7 5 】

図 1 3 は、一般式 I において示した化合物の一般的な群の要素の製造のための例としての、化合物 S - I a および S - I b の合成のための他の詳細な経路を示す。式 (X X I V) で表される化合物は、図 1 3 に示す化合物 S - I a および S - I b を得る他の合成方法のための、重要な中間体である。

40

【 0 0 7 6 】

化合物 X X I V を還元して、M e O H 中の M g および H₂ での P d 触媒水素添加が含まれるが、これらには限定されない種々の還元剤を用いて、ビスインドリルスクシンイミド X X I X を得る。種々の実験的條件、例えば室温における N₂ の下での T F A における、化合物 X X I X のマンニッヒ (Mannich) 環化により、還元されたインドロカルバゾール X X X が生成する。炭素環の活性化された誘導体 V での、インドリン窒素の官能化を、トシレート、メシレート、臭化物、酢酸塩、炭酸塩およびエポキシドが含まれるが、これらには限定されない、種々の活性化された炭素環、試薬および反応条件を用いて、T H F 中の T E A、D M F 中の N a H および P d 触媒官能化が含まれるが、これらには限定されな

50

いカップリング条件を用いて得て、N - 炭素環式の還元されたインドロカルバゾール X X X I を得ることができる。化合物 X X X I の、式 (S - I a) で表される化合物への芳香族化は、D D Q または活性化された MnO_2 が含まれるが、これらには限定されない、種々の酸化的プロトコルにおいて起こり得る。関連する反応経路は、例えば、Van Vranken, D. et al., J. Org. Chem., 1995, 60, 6672-6673 および Van Vranken, D. et al., J. Org. Chem., 2000, 65, 7541-7553 中に記載されている。

【 0 0 7 7 】

次に、(S - I a) 中に存在する炭素環部分を、完全に変性させ、修飾し、当業者に精通されているプロトコルおよび試薬を用いて、式 (S - I b) で表される化合物を得る。二重結合の転位の例には、モノおよびビス - ヒドロキシル化、ハロゲン化、ハロ水和、ヒドロホウ素化、エポキシド生成および求核試薬または P d 触媒方法での開環および還元が含まれるが、これらには限定されない。保護されたヒドロキシルの脱保護の後の転位の例には、ケトンへの酸化ならびにシアノヒドリン、環外アルケン、アミンおよび - アミノ酸誘導体へのさらなる生成、アジド、ハリド、シアニドおよびアミンを得るための、メシレート、トリフレート、炭酸塩またはジクロロフェニルホスフェートとしてのヒドロキシルの活性化による変位、エーテルを得るためのアルキル化、エステルを得るためのアシル化が含まれるが、これらには限定されない。

10

【 0 0 7 8 】

構造 (S - I b, I c, I d) の化合物を、さらに改変して、図 1 4 に示すように、それぞれ対応する N - 炭素環式、N' - 官能化されたインドロカルバゾール S - I c, I e, I f を得ることができる。

20

【 0 0 7 9 】

図 1 4 は、一般式 (I) において示した化合物の一般的な群の要素の製造のための例としての、化合物 S - I c, I e および I f の合成のための他の詳細な経路を示す。

【 0 0 8 0 】

化合物 S - I b, I c, I d を、トシレート、メシレート、臭化物、ヨウ化物、塩化物、トリフレートおよびエポキシドが含まれるが、これらには限定されないアルキル化剤で、DMF 中の NaH、DMSO 中の KOH、THF 中の TEA もしくは DBU が含まれるが、これらには限定されないカップリング条件を用いて N - アルキル化することができるか、あるいは、金属触媒官能化、例えば P d テトラキスおよび炭酸塩により、またはミツノプロトコル、例えば P P h₃、DEAD およびアルコールにより官能化して、式 (S - I c, I e, I f) で表される化合物を得ることができる。他の活性化官能およびカップリングプロトコルは、Pearson, A. J. and Roush, W. J., Activating Agents and Protecting Groups, Wiley and Sons, 1999 中に見出すことができる。

30

【 0 0 8 1 】

構造 (S - I c, I e, I f) の化合物を、さらに改変して、図 1 5 に示すように、それぞれ対応する N - 炭素環式、N' - 官能化されたインドロカルバゾール S - I d, I g, I h を得ることができる。

【 0 0 8 2 】

図 1 5 は、一般式 (I) において示した化合物の一般的な群の要素の製造のための例としての、化合物 S - I d, I g および I h の合成のための他の詳細な経路を示す。

40

【 0 0 8 3 】

化合物 S - I c, I e, I f を、LiAlH₄、ラネー Ni および接触水素化が含まれるが、これらには限定されない、種々の還元剤および条件を用いて還元して、化合物 S - I d, I g, I h を得ることができる。当業者は、構造 (S - I c, I e, I f) の化合物中に存在するカルボニルの 1 つのみが反応により影響され、この還元は、用いられる還元剤および条件の性質に依存して、部分的であってヒドロキシ置換基が生成すること、または全体的であってメチレン基が生成することができることを理解し得る。これらの転位に適する他の還元剤は、Pearson, A. J. and Roush, W. J., Activating Agents and Protecting Groups, Wiley and Sons, 1999 中に見出すことができる。関連する反応経路は、例

50

えば、Harris, W. et al., Tetra. Lett., 1993, 34, 8361-8364並びにXue, G. and Lowe, J.W., Tetra. Lett., 1994, 31, 5555-5558中に記載されている。

【0084】

当業者は、還元プロセスは、順相、逆相およびキラルクロマトグラフィー、選択的塩形成、再結晶が含まれるが、これらには限定されない標準的な方法により分離して、式(S-I d、I g、I h)で表される化合物の単一のジアステレオマーまたは単一の鏡像体を生成することができるジアステレオ異性体の混合物を常に生成することを、理解し得る。

【0085】

以下の非限定的例は、単一のジアステレオ異性体の合成を記載し、従って最終的な化合物1~10およびこれらの合成へのキラルな中間体のすべては、ラセミ体として単離される。選択された表現は、ラセミ混合物を構成する2種の鏡像体の1種のみを任意に示す。特定の鏡像体の単離を、業界において知られている方法により、実施することができる。

10

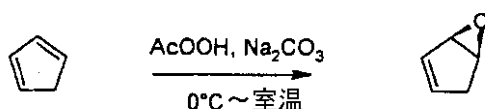
【0086】

例：

例1 - N A D 006

【化10】

1a)



20

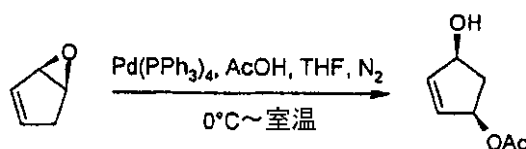
Na₂CO₃ (294 g、2.77 mol)を、シクロペンタジエン(155.6 g、2.35 mol)をDCM(1.4 L)に溶解した、新たに蒸留した溶液に加えた。激しく攪拌した懸濁液を、0 に冷却し、40%の過酢酸(183.2 mL、1.1 mol)を、30分で加えた。反応混合物を、24時間室温で攪拌し、次に濾過した。固体残留物を、DCM(500 mL)で洗浄し、混ぜ合わせた有機相を、大気圧で濃縮して、純粋な目的化合物を含む油状物(293 g)が得られた。(分析的評価：58.7 g、収率65.1%)。

【0087】

【化11】

30

1b)



AcOH(30 mL、大過剰量)を、Pd(PPh₃)₄(1 g、触媒)をTHF(250 mL)に溶解した溶液に、0 で窒素雰囲気下に加え、続いて1a(50 g、およそ48.6 mmol)をTHF(50 mL)に溶解した溶液を加えた。次に、反応混合物を2時間室温で攪拌し、次に溶媒を真空において除去した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離剤混合物としてPE/EtOAc 7/3)による精製により、純粋な目的化合物(30 g、収率43.0%)が得られた。

40

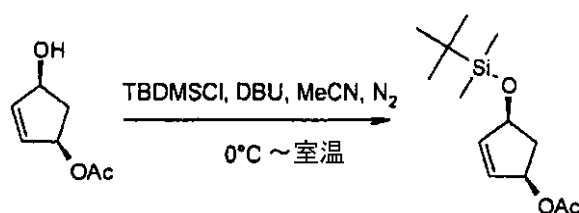
【表1】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.58-1.63 (1H, dt, CH₂), 1.85-1.95 (1H, bs, OH), 2.06 (3H, s, OCOCH₃), 2.76-2.86 (1H, dt, CH₂), 4.65 (1H, bs, CH-OH), 5.40 (1H, m, CH-OAc), 5.95 (1H, dd, CH=CH-CHOAc), 6.10 (1H, dd, CH=CH-CHOAc). MS (ESI) m/z 143 [M+H]⁺.

【0088】

【化12】

1c)



10

DBU (31 mL、207 mmol) を、化合物 1b (16.3 g、115 mmol) を MeCN (100 mL) に溶解した溶液に、0 °C において、および窒素雰囲気下で滴加した。純粋な TBDMSCl (17.3 g、115 mmol) を、10 分以内に分割して加え、溶液を 30 分間 0 °C において、および一晩室温で攪拌した。反応混合物を、水 (300 mL) 中に注入し、Et₂O (3 × 150 mL) で抽出した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空において濃縮した。粗製の生成物 (26.3 g) を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 20/1) により精製して、純粋な目的化合物 (24.6 g、83.2%) が得られた。

【表2】

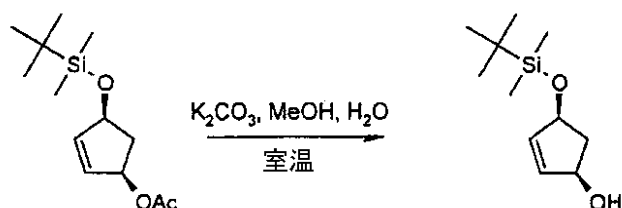
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.09 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.85 (9H, s, tBu), 1.58-1.60 (1H, dt, CH₂), 2.01 (3H, s, OCOCH₃), 2.76-2.80 (1H, dt, CH₂), 4.65 (1H, m, CH-OSi), 5.40 (1H, m, CH-OAc), 5.85 (1H, dd, CH=CH-CHOAc), 5.95 (1H, dd, CH=CH-CHOAc). MS (ESI) m/z 257 [M+H]⁺.

20

【0089】

【化13】

1d)



30

K₂CO₃ (13.9 g、101 mmol) を水 (40 mL) に溶解した溶液を、化合物 1c (24.6 g、95.9 mmol) を MeOH (150 mL) に溶解した溶液に加えた。室温で一晩攪拌した後に、水 (200 mL) を加え、混合物を Et₂O (2 × 500 mL) で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空において濃縮して、純粋な目的化合物 (19.16 g、88.9%) が得られた。

【表3】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.03 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.82 (9H, s, tBu), 1.45-1.55 (1H, dt, CH₂), 1.90 (1H, bs, OH), 2.76-2.80 (1H, dt, CH₂), 4.55 (1H, m, CH-OH), 4.60 (1H, m, CH-OSi), 5.80 (1H, dd, CH=CH-CHOH), 5.90 (1H, dd, CH=CH-CHOH). MS (ESI) m/z 215 [M+H]⁺.

40

【0090】

【化14】

1e)



10

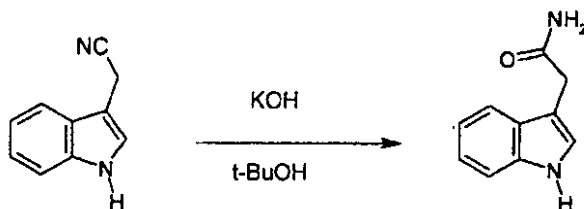
1 d (9 g、60 mmol) およびトリエチルアミン (8.75 mL、65 mmol) を DCM (50 mL) に溶解した溶液を 0 に冷却し、DCM (25 mL) 中の塩化メタンスルホニル (4.65 mL、60 mmol) で、温度が 0 ~ 5 に維持されるような速度で滴加して処理した。室温での攪拌を 2 時間継続し、次に反応混合物を、ブライン / DCM の 1 / 1 の混合物 (800 mL) 上に注入した。有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、粗製の生成物が得られ、これを、以下の段階 1 g において直接用いた。

【0091】

【化15】

1f)

20



KOH (107.3 g、1.92 mol) を、3 - インドリルアセトニトリル (37.4 g、239 mmol) を t Bu OH (360 mL) に溶解した溶液に加え、反応混合物を、4 時間還流させた。室温に冷却し、氷 (1 L) 中に注入した後に、5 N の HCl を加えて、ほとんど中性の pH に到達させた (335 mL)。沈殿物を濾別し、濾液を Et O Ac (2 x 500 mL) で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空において濃縮した。残留物を、Et₂O 中で粉碎し、濾過し、真空において乾燥して、純粋な目的化合物 (34.5 g、収率 83.4%) が得られた。

30

【表4】

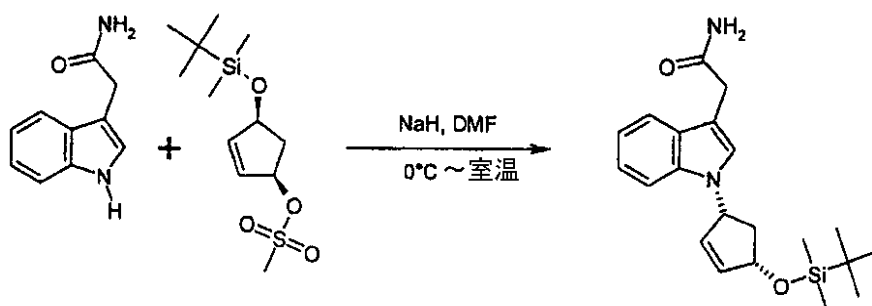
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.35 (2H, s, CH₂-CONH₂), 6.84 (2H, bs, NH₂), 6.95-7.15 (2H, m, インドールHs), 7.19 (1H, d, インドールH-2), 7.55 (2H, t, インドールHs), 10.80 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 175 [M+H]⁺.

【0092】

40

【化 16】

1g)



10

水素化ナトリウム (3.2 g、60%パラフィン、80 mmol) を乾燥 DMF (50 mL) に懸濁させた懸濁液を、乾燥 DMF (50 mL) 中の 1f (8.71 g、50 mmol) で室温で窒素雰囲気下で滴加して処理した。得られた混合物を、30 分間室温で攪拌し、次に 0 に冷却した。次に、粗製の 1e を 100 mL の乾燥 DMF に溶解した溶液を、滴加した。次に、この溶液を 18 時間攪拌し、EtOAc (2 L) で希釈し、水 (2 × 1 L) およびブライン (1 L) で洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、暗赤色の油状残留物 (25.7 g) が得られた。この粗製物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として DCM / MeOH 96 / 4) により精製して、純粋な目的化合物 (7.7 g、収率 42%) が得られた。

20

【表 5】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.07 (3H, s, CH₃-Si), 0.11 (3H, s, CH₃-Si), 0.88 (9H, tBu), 1.55-1.63 (1H, dt, O-CH-CH₂), 2.88-2.98 (1H, m, O-CH-CH₂), 3.43 (2H, s, CO-CH₂), 4.88 (1H, bt, CH-N), 5.45 (1H, bt, CH-O), 5.97-6.01 (1H, dm, CH=CH-O), 6.07-6.11 (1H, dm, CH-CH=CH-O), 6.84 (1H, bs, NH₂), 6.97-7.12 (2H, m, インドールHs), 7.19 (1H, s, インドールH-2), 7.33 (1H, bs, NH₂), 7.55 (2H, t, インドールHs). MS (ESI) m/z 371 [M+H]⁺.

【0093】

【化 17】

1h)



30

2,3-ジヒドロ-インドール-2-オン (93.4 g、0.702 mol) を、固体として、40 分以内に、塩化オキサリル (122 mL、1.404 mol) を塩化メチレン (500 mL) に溶解した、激しく攪拌した溶液に、室温で分割して加えた。一晩攪拌した後、懸濁液を濾過し、固体を DCM (150 mL) で洗浄した。真空において 3 時間乾燥した後に、残留物 (90.2 g) を、Et₂O (900 mL) 中に懸濁させ、乾燥メタノール (46 mL、1.02 mol) を、一部で、激しく攪拌した混合物に、室温で加えた。懸濁液を、1 時間攪拌し、次に濾過し、固体を、Et₂O (200 mL) で洗浄した。乾燥後、純粋な目的化合物 (74.6 g、収率 45.3%) が、得られた。

40

【表 6】

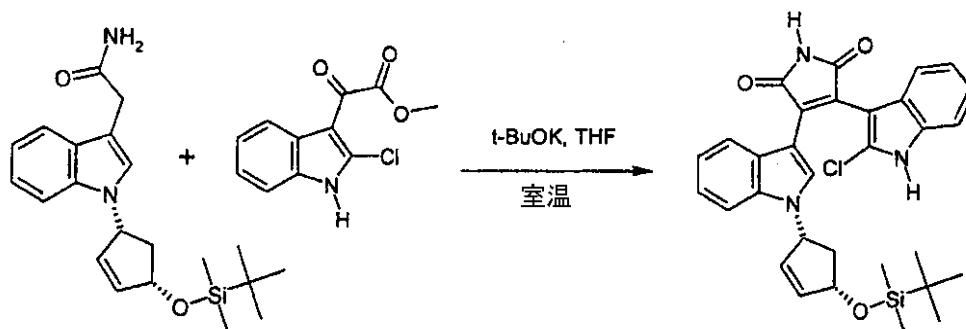
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.95 (3H, s, CH₃-O), 7.27-7.37 (2H, m, インドールHs), 7.47-7.52 (1H, s, インドールHs), 8.05-8.10 (1H, s, インドールHs), 13.56 (1H, bs, NH). MS (ESI) m/z 238 [M+H]⁺.

50

【 0 0 9 4 】

【 化 1 8 】

1i)



10

1 M の $\text{KO}t\text{Bu}$ を THF (1 2 0 mL、1 2 0 mmol) に溶解した溶液を、1 h (9 . 5 2 g、4 0 mmol) および 1 g (7 . 4 4 g、2 0 mmol) を乾燥 THF (4 0 0 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、室温で窒素雰囲気下で滴加した。4 5 分後、反応物を、 EtOAc (2 L) で希釈し、水 (1 L) およびブライン (5 0 0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。粗製の残留物 (2 2 . 7 g) を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE / EtOAc 3 / 1) により精製して、純粋な目的化合物 (6 . 8 g、収率 6 1 . 0 %) が得られた。

20

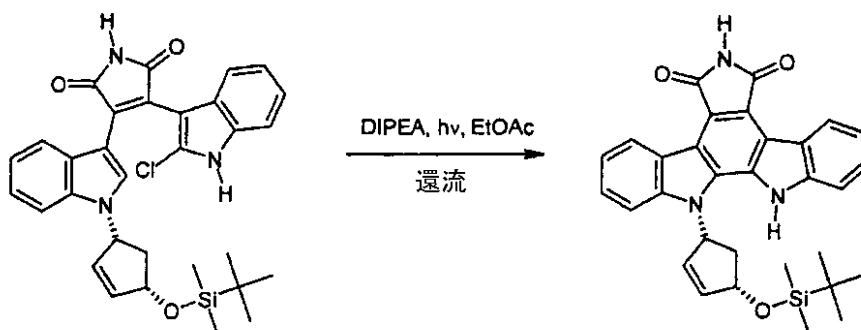
【 表 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.11 (6H, s, $\text{CH}_3\text{-Si}$), 0.89 (9H, $t\text{Bu}$), 1.58-1.62 (1H, m, CH_2), 2.98-3.04 (1H, m, CH_2), 5.12 (1H, bt, CH-N), 5.91 (1H, bt, CH-O), 6.56-6.68 (2H, dm, CH=CH), 6.93-7.71 (8H, m, インドール Hs), 8.01 (1H, s, インドール H-2), 11.06 (1H, s, イミド NH), 12.23 (1H, bs, インドール NH). MS (ESI) m/z 558 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 0 9 5 】

【 化 1 9 】

1j)



30

40

1 i (6 . 7 g、1 2 mmol) および DIPEA (2 . 2 2 mL、1 2 mmol) を EtOAc (3 0 0 mL) に溶解した溶液を、ハロゲンランプで照射した。1 時間の照射の後に、溶液を室温に冷却し、水 (1 2 0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空において濃縮して、固体残留物 (6 . 9 6 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE / EtOAc 3 / 1) による精製により、純粋な目的化合物 (3 . 6 g、収率 5 8 %) が得られた。

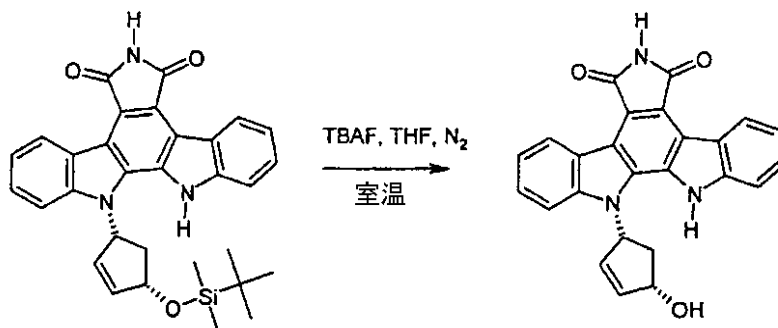
【表 8】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.14 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Si}$), 0.21 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Si}$), 0.95 (9H, t, Bu), 2.13-2.24 (1H, dt, CH_2), 3.24-3.36 (1H, m, CH_2), 5.13 (1H, bt, CH-O), 6.26-6.34 (2H, m, CH=CH), 6.44 (1H, bt, CH-N), 7.38 (2H, t, インドールHs), 7.46 (1H, dt, インドールHs), 7.59 (1H, dt, インドールHs), 7.78 (1H, d, インドールH-7), 8.05 (1H, d, インドールH-7), 9.13 (1H, d, インドールH-4), 9.23 (1H, d, インドールH-4), 11.09 (1H, bs, イミド NH), 12.08 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0096】

【化20】

1) NAD 006



10

20

TBAF (THF中1 M、12 mL、12 mmol) を、1 j (3.12 g、6 mmol) を乾燥 THF (120 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、窒素雰囲気下で、室温で滴加した。2時間後、溶液を、EtOAc (1 L) で希釈し、1 N の HCl (500 mL) および水 (2 × 500 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、純粋な目的化合物が、オレンジ色固体 (2.27 g、収率 93%) として得られた。

【表 9】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.10-2.22 (1H, dt, CH_2), 3.14-3.25 (1H, m, CH_2), 4.99 (1H, bq, CH-OH), 5.58 (1H, s, OH), 6.30 (2H, s, CH=CH), 6.41 (1H, bt, CH-N), 7.39 (2H, dt, インドールHs), 7.53 (1H, dt, インドールHs), 7.60 (1H, dt, インドールHs), 7.79 (1H, d, インドールH-7), 8.04 (1H, d, インドールH-7), 9.14 (1H, d, インドールH-4), 9.23 (1H, d, インドールH-4), 11.10 (1H, bs, イミド NH), 12.07 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

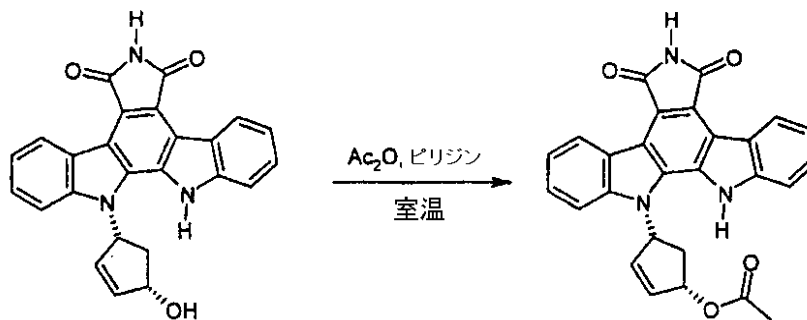
30

【0097】

例 2 - NAD 009

【化21】

2)



40

1 (190 mg、0.47 mmol) をピリジン (3 mL) および無水酢酸 (3 mL) に溶解した溶液を、1時間室温で攪拌した。生成した沈殿物を、濾別し、溶液を真空において60 で濃縮して、固体残留物が得られた。粗製物を、MeOH (10 mL) で粉碎して、純粋な目的化合物 (80 mg、収率 38%) が得られた。

50

【表 10】

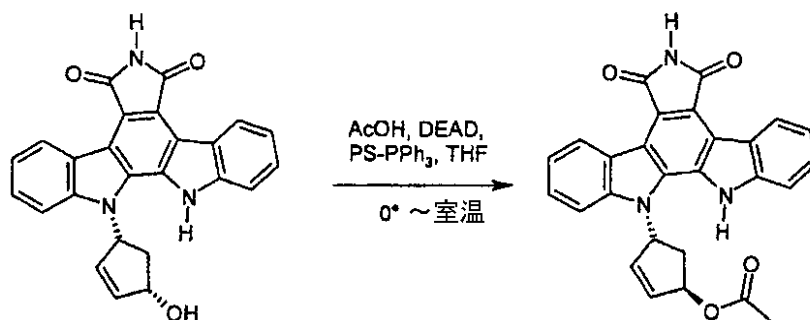
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.14 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 2.19-2.30 (1H, m, CH_2), 3.36-3.44 (1H, m, CH_2), 5.89 (1H, bt, CH-OAc), 6.38 (1H, dt, CH=CH-CH-OAc), 6.52 (1H, bt, CH-N), 6.62 (1H, dt, CH=CH-CH-OAc), 7.37-7.44 (2H, m, インドールHs), 7.54-7.65 (2H, m, インドールHs), 7.80 (1H, d, インドールH-7), 7.85 (1H, d, インドールH-7), 9.15 (1H, d, インドールH-4), 9.24 (1H, d, インドールH-4), 11.13 (1H, bs, イミドNH), 12.11 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0098】

例 3 - NAD 156

【化 22】

3)



1 (2.2 g, 5.18 mmol) および AcOH (1.26 mL, 21 mmol) を乾燥 THF (40 mL) に溶解した溶液を、ポリスチレン結合 PPh_3 (5 g, 15 mmol) で処理し、得られた懸濁液を、0 で N_2 雰囲気下で冷却した。DEAD (1.7 mL, 10.4 mmol) を乾燥 THF (10 mL) に溶解した溶液を、20 分において滴加し、攪拌を、30 分間 0 において継続した。室温に加温した後に、攪拌を 16 時間継続した。懸濁液を濾過し、溶液を濃縮して、固体残留物 (4 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として DCM/EtOAc 96/4 ~ 9/1) による精製により、純粋な目的化合物 (340 mg, 収率 14.4%) が、目的でないシス異性体 (1.75 g, 収率 75.1%) と共に得られた。

【表 11】

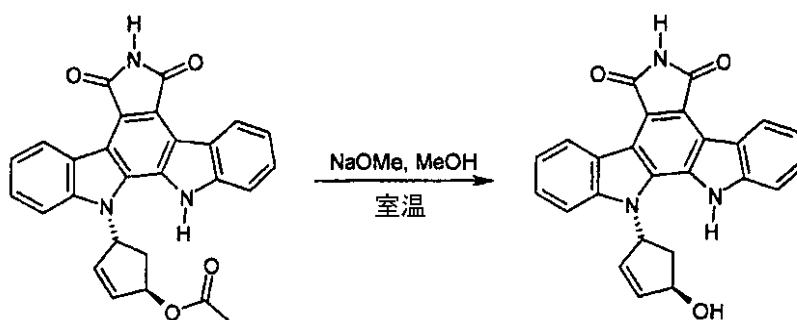
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.83 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 3.13-3.40 (2H, m, CH_2), 6.08-6.16 (2H, dt, CH=CH-CH-OAc), 6.25 (1H, bt, CH-N), 6.50 (1H, dt, CH=CH-OAc), 7.38-7.50 (3H, m, インドールHs), 7.60 (2H, t, インドールHs), 7.80 (1H, d, インドールH-7), 9.14 (1H, d, インドールH-4), 9.25 (1H, d, インドールH-4), 11.11 (1H, bs, イミドNH), 12.11 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0099】

例 4 - NAD 162

【化 23】

4)



3 (100 mg, 0.22 mmol) および NaOMe (5 mg, 触媒) を MeOH (5 mL) に溶解した溶液を、4 時間室温で攪拌した。得られた懸濁液を、濾過し、固体を

10

20

30

40

50

冷 MeOH で洗浄し、真空下で乾燥して、純粋な目的化合物 (43 mg、収率 47.8%) が得られた。

【表 1 2】

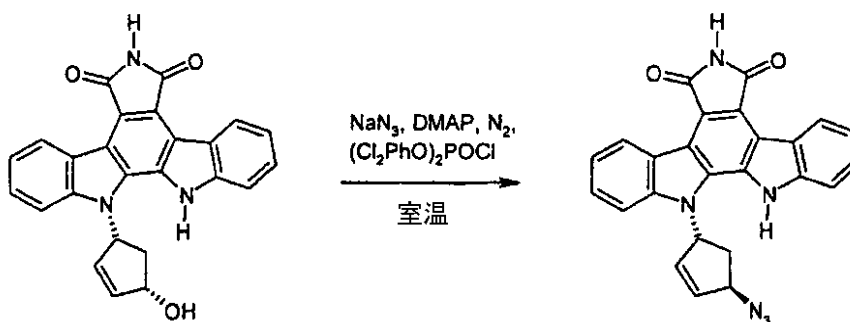
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 3.05-3.16 (1H, dd, CH_2), 3.22-3.34 (1H, dd, CH_2), 5.40 (1H, bs, CH-OH), 5.59 (1H, bs, OH), 5.82 (1H, m, CH-N), 6.04 (1H, bt, N-CH-CH=), 6.24 (1H, dt, $=\text{CH-CH-OAc}$), 7.30-7.45 (3H, m, インドール H_5), 7.54-7.62 (2H, dt, インドール $\text{H}_5 + \text{H-7}$), 7.78 (1H, d, インドール H-7), 9.12 (1H, d, インドール H-4), 9.22 (1H, d, インドール H-4), 11.08 (1H, bs, イミド NH), 12.10 (1H, bs, インドール NH). MS (ESI) m/z 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 1 0 0 】

例 5 - NAD 040

【化 2 4】

5a)



1 (1.18 g、2.9 mmol) を乾燥 DMF (15 mL) に溶解した、室温で窒素雰囲気下で攪拌した溶液を、アジ化ナトリウム (755 mg、11.6 mmol)、DMAP (435 mg、3.48 mmol) および $(\text{Cl}_2\text{PhO})_2\text{POCl}$ (1.5 g、3.5 mmol) で順次処理した。16 時間攪拌した後に、溶液を、EtOAc (200 mL) を加えることにより希釈し、ブライン (100 mL)、32% NaOH 水溶液 (100 mL) およびブライン (2 × 100 mL) で洗浄した。次に、有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、固体残留物 (2 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 3/1) による精製により、純粋な目的化合物 (525 mg、収率 42%) が得られた。

【表 1 3】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.62-2.77 (2H, m, CH_2), 5.35 (1H, bd, CH-N_3), 6.41-6.46 (1H, dt, CH=CH-CH-N_3), 6.54 (1H, bd, CH=CH-CH-N_3), 6.83 (1H, bt, CH-N), 7.38 (2H, dt, インドール H_5), 7.51 (1H, dt, インドール H_5), 7.56-6.4 (2H, m, インドール $\text{H}_5 + \text{H-7}$), 7.82 (1H, d, インドール H-7), 9.14 (1H, d, インドール H-4), 9.24 (1H, d, インドール H-4), 11.11 (1H, bs, イミド NH), 12.21 (1H, bs, インドール NH). MS (ESI) m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 1 0 1 】

10

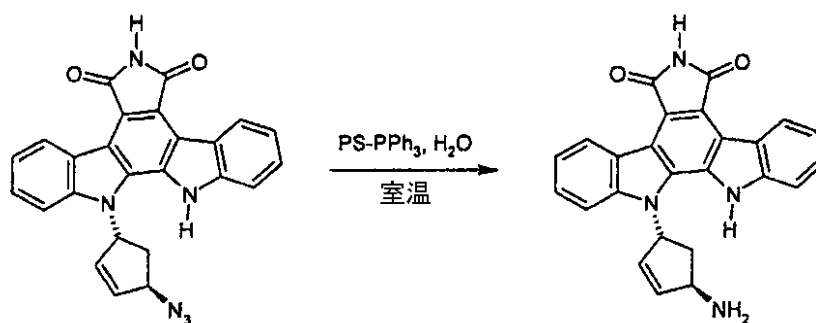
20

30

40

【化25】

5) NAD 040



10

5 a (100 mg、0.23 mmol) を THF / 水 10 / 1 (5.5 mL) に溶解した溶液を、室温でポリマー支持トリフェニルホスフィン (480 mg、1.4 mmol) の存在下で一晩攪拌した。次に、懸濁液を、濾別し、不溶性物質を、THF (2 × 10 mL) で洗浄した。次に、有機層を、EtOAc (250 mL) で希釈し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、純粋な目的化合物 (90 mg、収率 96%) が得られた。

【表14】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.49-2.67 (2H, m, CH₂), 5.12-5.19 (1H, m, CH-NH₂), 6.14-6.24 (2H, m, CH=CH), 6.87 (1H, bt, CH-N), 7.34-7.42 (2H, m, インドールHs), 7.50-7.62 (2H, m, インドールHs), 7.73 (1H, d, インドールH-7), 7.79 (1H, d, インドールH-7), 9.13 (1H, d, インドールH-4), 9.23 (1H, d, インドールH-4), 11.08 (1H, bs, イミドNH), 12.25 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 407 [M+H]⁺.

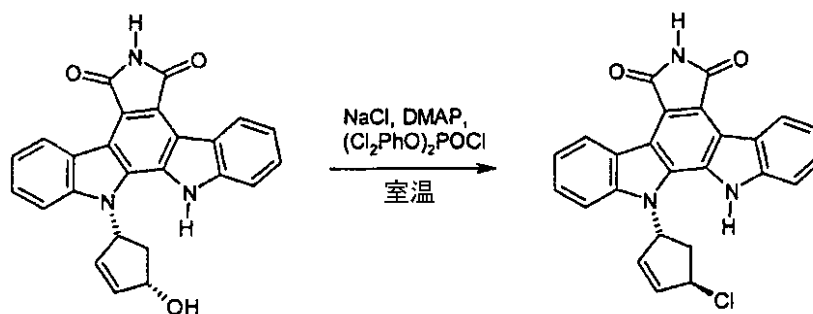
20

【0102】

例6 - NAD 116

【化26】

6a)



30

1 (2.05 g、5 mmol) を乾燥 DMF (30 mL) に溶解した、攪拌した溶液を、窒素雰囲気下で、NaCl (2.16 g、36 mmol)、DMAP (900 mg、7.2 mmol) および (Cl₂PhO)₂POCl (3 g、7.2 mmol) で、室温において順次処理した。2時間攪拌した後に、溶液を、EtOAc (500 mL) を加えることにより希釈し、ブライン (200 mL)、32% NaOH 水溶液 (200 mL) およびブライン (2 × 200 mL) で洗浄した。次に、有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、固体残留物 (2.04 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE / EtOAc 7 / 3 ~ 6 / 4) による精製により、純粋な目的化合物 (960 mg、収率 45.4%) が得られた。

40

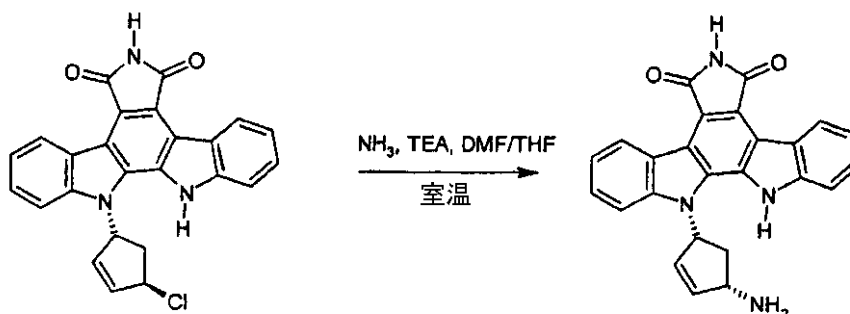
【表 15】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.43-2.52 (1H, m, CH_2), 3.56-3.68 (1H, m, CH_2), 5.48 (1H, bt, CH-Cl), 6.42 (1H, dt, CH=CH-CH-Cl), 6.57 (1H, dt, CH=CH-CH-Cl), 6.63 (1H, bt, CH-N), 7.39 (2H, q, インドールHs), 7.53-7.63 (2H, dt, インドールHs), 7.77 (1H, d, インドールH-7), 7.88 (1H, d, インドールH-7), 9.13 (1H, d, インドールH-4), 9.24 (1H, d, インドールH-4), 11.10 (1H, bs, イミド NH), 12.12 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0103】

【化27】

6) NAD 116



10

6 a (190 mg、0.45 mmol) および TEA (0.37 ml、2.65 mmol) を 1/1 の乾燥 DMF/THF (4 mL) に溶解した溶液を、30 分間攪拌しながら室温にて気体状アンモニアで処理した。24 時間後、溶液を、EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (3 × 20 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、粗製物 (170 mg) が得られた。調製用 TLC (シリカゲル、溶離剤混合物として EtOAc/MeOH 9/1) による精製により、純粋な表題化合物 (30 mg、収率 16.2%) が得られた。

20

【表 16】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.18-2.25 (1H, m, CH_2), 3.09-3.16 (1H, m, CH_2), 4.36-4.41 (1H, m, CH-NH_2), 6.22-6.31 (2H, m, CH=CH), 6.92 (1H, bt, CH-N), 7.38 (2H, t, インドールHs), 7.51 (1H, t, インドールHs), 7.59 (1H, t, インドールHs), 7.69 (1H, d, インドールH-7), 7.83 (1H, d, インドールH-7), 9.14 (1H, d, インドールH-4), 9.22 (1H, d, インドールH-4), 11.10 (1H, bs, イミド NH), 12.20 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

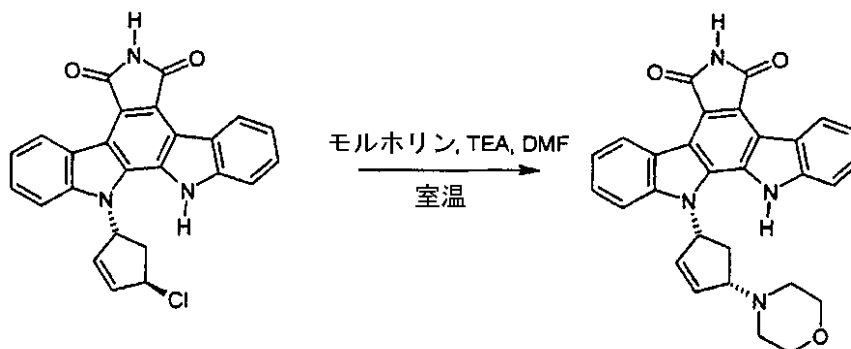
30

【0104】

例 7 - NAD 105

【化28】

7)



40

6 a (150 mg、0.35 mmol)、TEA (280 μL 、2 mmol) およびモルホリン (75 μL 、0.84 mmol) を乾燥 DMF (2 mL) に溶解した溶液を、室温で 6 時間、窒素雰囲気下で攪拌した。次に、溶液を、EtOAc (25 mL) で希釈し、水 (3 × 10 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空に

50

において濃縮して、粗製物 (180 mg) が得られた。EtOAc / MeOHでの粉碎による精製により、純粋な表題化合物 (85 mg、収率49.0%) が得られた。

【表17】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.26-2.37 (1H, m, シクロペンタン CH_2), 2.56-2.86 (5H, m, モルホリン $\text{CH}_2\text{-N}$ およびシクロペンタン CH_2), 3.71 (4H, bt, モルホリン $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.24-4.32 (1H, m, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$), 6.31 (1H, d, $\text{CH}=\text{CH}\text{-CH}\text{-N}$ -モルホリン), 6.43 (1H, d, $\text{CH}=\text{CH}\text{-CH}\text{-N}$ -モルホリン), 6.73 (1H, bt, $\text{CH}\text{-N}$), 7.41 (2H, t, インドール H_5), 7.55 (1H, t, インドール H_5), 7.59-7.66 (2H, m, インドール $\text{H}_5 + \text{H-7}$), 7.83 (1H, d, インドール H-7), 9.16 (1H, d, インドール H-4), 9.26 (1H, d, インドール H-4), 11.11 (1H, bs, イミド NH), 12.15 (1H, bs, インドール NH). MS (ESI) m/z 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

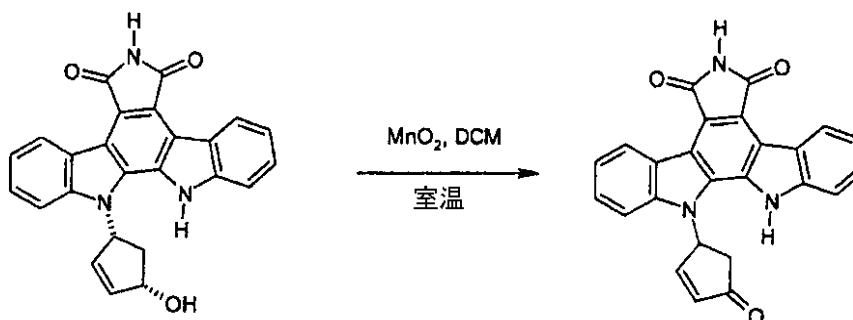
10

【0105】

例8 - NAD 118

【化29】

8)



20

1 (1.95 g、4.78 mmol) および活性化された MnO_2 (7 g、6 mmol) を DCM (50 mL) に懸濁させた懸濁液を、24時間室温で激しく攪拌した。懸濁液を、セライトの短いパッドを通して濾過し、得られた溶液を、真空において濃縮して、粗製の生成物 (1.35 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として EtOAc / THF 9 / 1) による精製により、純粋な目的化合物 (390 mg、収率20%) が得られた。

【表18】

30

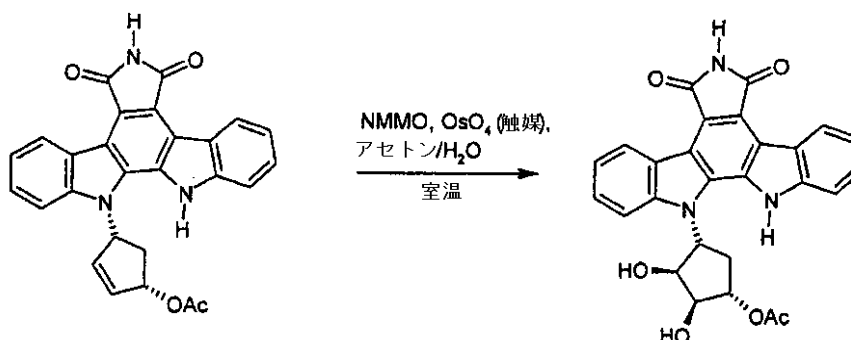
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.99 (1H, dt, CH_2), 3.24-3.36 (1H, m, CH_2), 6.78 (1H, dt, $\text{CH}=\text{CH}\text{-CO}$), 6.84 (1H, bt, $\text{CH}\text{-N}$), 7.35-7.67 (5H, m, インドール $\text{H}_5 + \text{H-7}$), 7.76 (1H, d, インドール H-7), 8.31 (1H, dd, $\text{CH}=\text{CH}\text{-CO}$), 9.13 (1H, d, インドール H-4), 9.22 (1H, d, インドール H-4), 11.12 (1H, bs, イミド NH), 12.12 (1H, bs, インドール NH). MS (ESI) m/z 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0106】

例9 - NAD 160

【化30】

9)



40

2 (1.1 g、2.44 mmol) をアセトン (75 mL) に懸濁させた懸濁液を、N

50

MMO (445 mg、3.66 mmol)、OsO₄ (tBuOH中2.5%、2 mL、触媒) および水 (1 mL) で順次処理した。懸濁液を、48時間室温で激しく攪拌した。懸濁液を濾過し、固体を洗浄して、第1の群 (crop) の純粋な目的化合物 (480 mg) が得られた。溶液を濃縮し、EtOAc (100 mL) で溶解し、重亜硫酸ナトリウム (25 mL) および水 (2 × 25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、粗製の固体残留物 (800 mg) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物としてPE/EtOAc 1/1 ~ 純粋なEtOAc) による精製により、第2の群の純粋な目的化合物 (290 mg、合計収率65.2%) が得られた。

【表19】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.28 (3H, s, CH₃-CO), 2.50-2.62 (1H, m, CH₂), 3.08-3.22 (1H, m, CH₂), 4.12 (1H, bs, OH), 4.91 (1H, bs, OH), 5.21 (1H, m, CH-OAc), 5.38-5.50 (2H, m, CH-OH), 5.68 (1H, q, CH-N), 7.42 (2H, q, インドールHs), 7.62 (2H, t, インドールHs), 7.76 (1H, d, インドールH-7), 8.20 (1H, bd, インドールH-7), 9.17 (1H, d, インドールH-4), 9.30 (1H, d, インドールH-4), 11.12 (1H, bs, イミドNH), 12.06 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 442 [M+H]⁺.

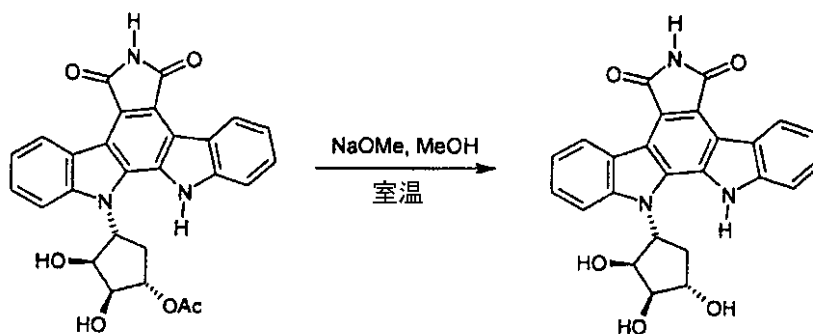
10

【0107】

例10 - NAD 180

【化31】

10)



20

9 (150 g、0.31 mmol) および NaOMe (5 mg、触媒) を MeOH (5 mL) に懸濁させた懸濁液を、4時間室温において攪拌した。得られた懸濁液を、濾過し、固体を、冷MeOHで洗浄し、真空下で乾燥して、純粋な目的化合物 (65 mg、収率47.4%) が得られた。

30

【表20】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.35-2.45 (1H, m, CH₂), 2.97-3.11 (1H, m, CH₂), 3.99 (1H, bs, OH), 4.27 (1H, bd, OH), 5.02 (1H, m, CH-OH), 5.15-5.32 (2H, m, CH-OH), 5.66 (1H, q, CH-N), 7.38-7.52 (2H, m, インドールHs), 7.66 (2H, q, インドールHs), 7.83 (1H, d, インドールH-7), 8.01 (1H, d, インドールH-7), 9.15 (1H, d, インドールH-4), 9.30 (1H, d, インドールH-4), 11.14 (1H, bs, イミドNH), 11.82 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 484 [M+H]⁺.

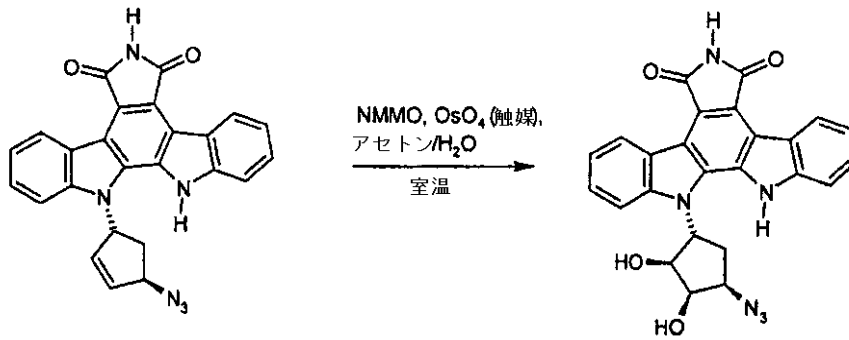
【0108】

例11 - NAD 188

40

【化32】

11)



10

5 a (1 . 5 g 、 3 . 4 7 m m o l) をアセトン (7 5 m L) に懸濁させた懸濁液を、NMMO (6 3 0 m g 、 5 . 2 m m o l) 、 $O s O_4$ (t B u O H 中 2 . 5 % 、 2 . 5 m L 、 触媒) および水 (1 m L) で順次処理した。懸濁液を、48時間室温で激しく攪拌し、透明な溶液となった。溶液を、EtOAc (5 0 0 m L) で希釈し、重亜硫酸ナトリウム (1 0 0 m L) および水 (2 × 1 0 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、純粋な目的化合物 (1 . 3 g 、 収率 8 5 . 8 %) が得られた。

【表21】

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.82 (2H, t, CH_2), 4.20 (1H, m, $CH-N_3$), 4.49 (1H, bt, $CH-OH$), 4.67 (1H, m, $CH-OH$), 5.47 (1H, d, OH), 5.61 (1H, d, OH), 5.80 (1H, q, $CH-N$), 7.30-7.43 (2H, m, インドールH₅), 7.54-7.60 (2H, m, インドールH₆), 7.76 (1H, d, インドールH-7), 7.84 (1H, d, インドールH-7), 9.12 (1H, d, インドールH-4), 9.24 (1H, d, インドールH-4), 11.08 (1H, s, イミドNH), 11.72 (1H, s, インドールNH). MS (ESI) m/z 467 [M + H] $^+$.

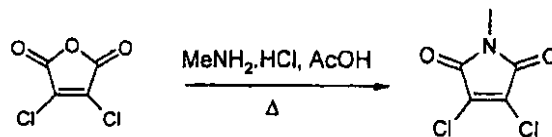
20

【0109】

例12 - NAD 150

【化33】

12a)



30

メチルアミン塩酸塩 (4 0 . 0 g 、 5 9 2 m m o l) および 3 , 4 - 無水ジクロロマレイン酸 (9 8 . 8 g 、 5 9 2 m m o l) を AcOH (1 L) に溶解した溶液を、6時間還流させた。反応混合物を、35 に冷却し、溶媒を、真空において蒸発させた。水 (5 0 0 m L) を加え、沈殿物を濾過し、水 (2 × 2 5 0 m L) および EtOH (2 × 2 5 0 m L) で洗浄して、真空における乾燥の後に、純粋な目的化合物 (7 4 . 5 g 、 収率 7 0 . 1 %) が得られた。

40

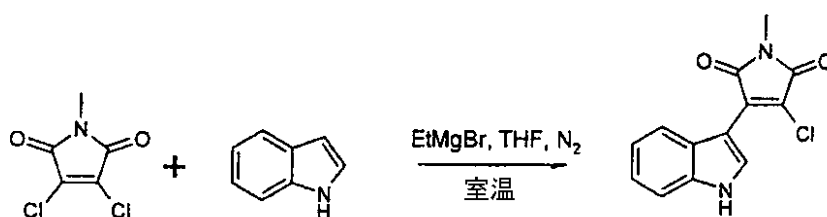
【表22】

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.14 (3H, s, $N-CH_3$). MS (ESI) m/z 271 [M + AcOH + MeOH] $^+$.

【0110】

【化 3 4】

12b)



臭化エチルマグネシウム（THFに溶解した1 M溶液、140 mL、140 mmol）を、インドール（16.4 g、140 mmol）を乾燥THF（46 mL）に溶解した溶液に、窒素雰囲気下で室温で加えた。溶液を、40℃に45分間加熱し、次に室温に冷却した。12a（20 g、70 mmol）をTHF（120 mL）に溶解した溶液を、滴加し、次に、反応混合物を、4時間室温で攪拌した。20%クエン酸溶液（100 mL）を加え、混合物を、AcOEt（300 mL）で抽出した。有機層を、水（2 × 150 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離剤混合物としてPE/EtOAc 3/1）による精製により、純粋な目的化合物（24.1 g、収率95.2%）が得られた。

10

【表 2 3】

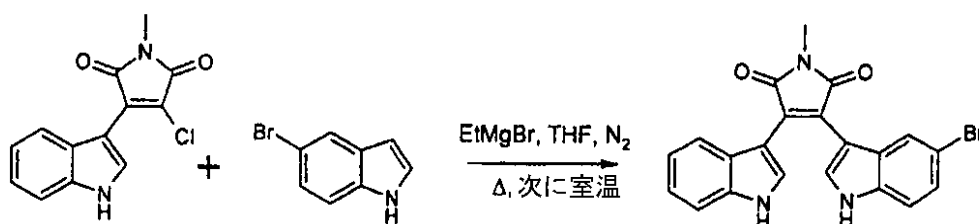
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 3.02 (3H, s, N-CH₃), 7.10-7.20 (2H, m, インドールH₅), 7.53 (1H, dd, インドールH-7), 7.95 (1H, dd, インドールH-4), 8.10 (1H, d, インドールH-2), 12.17 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 367 [M+H]⁺.

20

【0 1 1 1】

【化 3 5】

12c)



30

臭化エチルマグネシウム（Et₂Oに溶解した3 M溶液、15 mL、48 mmol）を、5-ブロモインドール（7.8 g、40 mmol）を乾燥THF（60 mL）に溶解した溶液に、窒素雰囲気下で室温で加えた。溶液を、45℃において1時間加熱し、次に室温に冷却した。次に、化合物12bをトルエン（1.5 mL）に溶解した溶液を、滴加し、得られた溶液を、2.5時間還流させ、次に冷却し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を、塩化アンモニウム（80 mL）の飽和溶液により反応停止し、EtOAc（200 mL）で抽出した。有機相を、水（100 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空において濃縮して、固体残留物が得られた。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離剤混合物としてPE/EtOAc 1/1）による精製により、純粋な目的化合物（5.4 g、収率80.1%）が得られた。

40

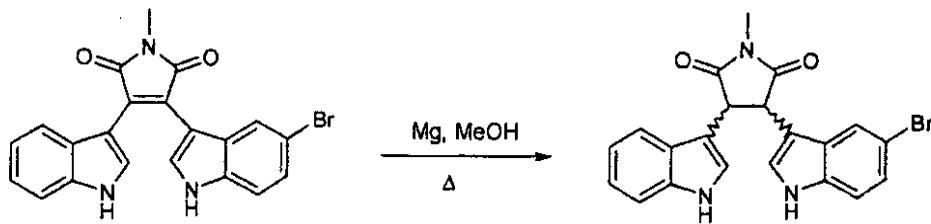
【表 2 4】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.07 (3H, s, N-CH₃), 6.65 (2H, m, インドールH₅), 6.99 (2H, dt, インドールH-6), 7.10 (1H, dd, インドールH-7), 7.36 (1H, d, インドールH-4), 7.41 (1H, d, インドールH-7'), 7.76 (1H, d, インドールH-2), 7.84 (1H, d, インドールH-2'), 11.80 (1H, s, インドールNH), 11.85 (1H, s, インドールNH). MS (ESI) m/z 420 [M+H]⁺.

【0 1 1 2】

【化36】

12d)



マグネシウム粉 (turnings) (3.7 g、153.5 mmol) を、室温で、12c (3.5 g、8.3 mmol) を乾燥メタノール (150 mL) に溶解した溶液に加えた。激しく攪拌した懸濁液を、1.5 時間還流させ、次に室温に冷却し、5 M の HCl (50 mL) で反応停止し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。有機相を、水 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 1/1) による固体残留物の精製により、純粋な目的化合物 (2.4 g、収率 66.9%) が得られた。

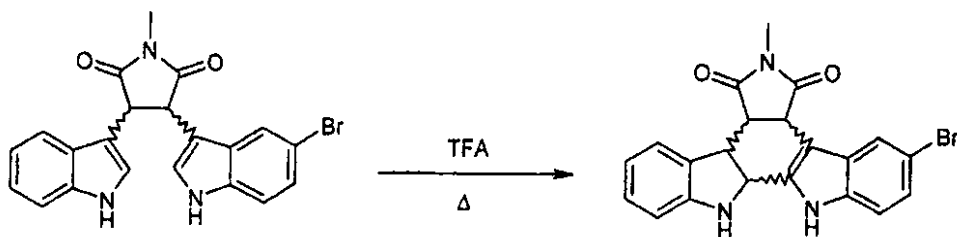
【表25】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.05 (3H, s, N-CH₃), 4.65 (2H, s, CH-CH), 6.89 (1H, dt, インドールHs), 7.10 (1H, dt, インドールHs), 7.20 (1H, dd, インドールHs), 7.41 (4H, m, インドールHs), 7.54 (1H, d, インドールH-2), 7.81 (1H, d, インドールH-2'), 11.25 (1H, s, インドールNH), 11.40 (1H, s, インドールNH). MS (ESI) m/z 422 [M+H]⁺.

【0113】

【化37】

12e)



12d (2 g、4.7 mmol) を純粋な TFA (30 mL、391 mmol) に溶解した溶液を、窒素雰囲気下で 12 時間還流させた。次に、溶液を、室温に冷却し、1 N の NaOH (100 mL) で処理し、EtOAc (2 × 150 mL) で抽出した。有機相を、水 (150 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 3/2) による固体残留物の精製により、純粋な目的化合物 (0.49 g、収率 25.4%) が得られた。

【表26】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.84 (3H, s, N-CH₃), 4.17 (1H, d, インドリンH-2), 4.21 (1H, dd, インドリンH-3), 4.31 (1H, dd, インドリンNH-CH-CH), 4.75 (1H, d, インドールNH-CH=CH-CH), 5.90 (1H, s, インドリンNH), 6.55 (1H, d, インドール/インドリンHs), 6.62 (1H, t, インドール/インドリンHs), 6.92 (1H, t, インドール/インドリンHs), 7.20 (2H, m, インドール/インドリンHs), 7.32 (1H, d, インドール/インドリンHs), 7.93 (1H, d, インドール/インドリンHs), 11.20 (1H, s, インドールNH). MS (ESI) m/z 422 [M+H]⁺.

【0114】

10

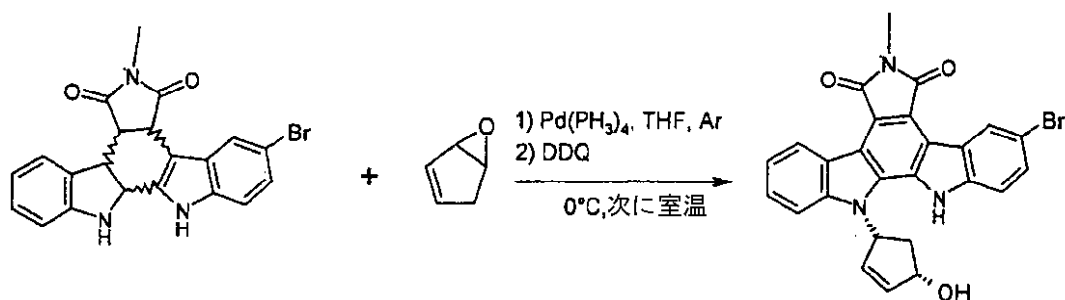
20

30

40

【化38】

12) NAD 150



10

化合物 12e (0.3 g、0.71 mmol) およびパラジウムテトラキス (5 mg、触媒) を無水 THF (2 mL) に溶解した溶液を、0 でアルゴン雰囲気の下で冷却した。乾燥 THF (2 mL) 中の 1a (0.12 g、1.5 mmol) を滴加し、反応物を室温で 5 時間攪拌した。次に、DDQ (0.34 g、1.5 mmol) を加え、1 時間攪拌した後に、溶媒を真空において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 3/1 および PE/EtOAc 1/1) による 2 回の精製により、純粋な目的化合物 (90 mg、25.0%) が得られた。

【表27】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.16 (1H, m, CH₂), 3.20 (3H, s, N-CH₃), 3.22 (1H, m, CH₂), 4.97 (1H, bq, CH-OH), 5.57 (1H, bd, CH-N), 6.30 (3H, m, CH=CH + CH-OH), 7.36 (1H, bt, インドールHs), 7.50 (1H, bt, インドールHs), 7.70 (2H, bs, インドールHs), 8.00 (1H, d, インドールH-7'), 9.14 (1H, d, インドールH-6'), 9.21 (1H, s, インドールH-4'), 12.14 (1H, s, インドールNH). MS (ESI) m/z 500 [M+H]⁺.

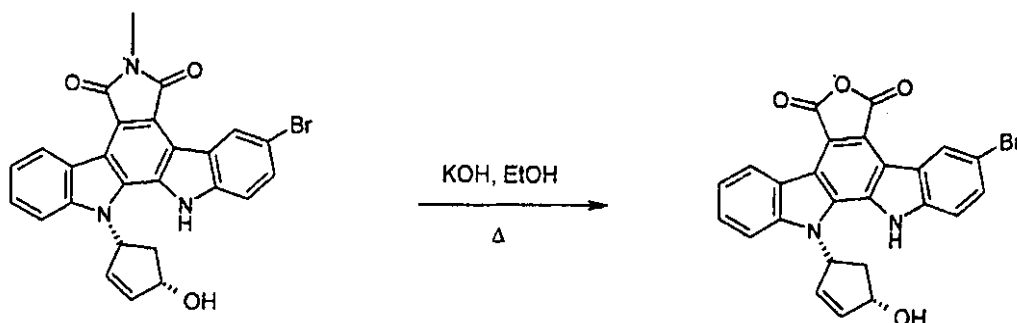
20

【0115】

例 13 - NAD 182

【化39】

13a)



30

化合物 12 (0.25 g、0.5 mmol) および KOH (0.28 g、5 mmol) をエタノール (20 mL) に懸濁させた懸濁液を、一晚還流において加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、1NのHCl (10 mL) を加えることにより酸性化し、EtOAc (2 x 40 mL) で抽出した。有機相を、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して乾固させて、純粋な目的化合物 (0.25 g、定量的収率) が得られた。

40

【表28】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.17 (1H, m, CH₂), 3.23 (1H, m, CH₂), 4.96 (1H, bq, CH-OH), 5.6 (1H, bs, OH), 6.30 (2H, s, CH=CH), 6.35 (1H, bt, CH-N), 7.33-7.76 (4H, m, インドールHs), 8.08 (1H, d, インドールHs), 8.91 (2H, m, インドールHs), 12.48 (1H, s, インドールNH).

【0116】

【化40】

13) NAD 182



10

MeOH (130 μ L、2.55 mmol) 中の HMDS (1.06 mL、5.1 mmol) を、13a (250 mg、0.51 mmol) を乾燥 DMF (4 mL) に溶解した溶液に加えた。混合物を、一晚室温で攪拌し、次に 0.5 N の HCl (10 mL) で処理し、EtOAc (80 mL) で抽出した。有機相を、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空において濃縮した。残留物を、無水 THF (10 mL) に溶解し、TBAF (THF 中 1 M、1.02 mL、1.02 mmol) を加えた。1 時間後、溶媒を、真空において除去して、固体残留物が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として DCM / EtOAc 9 / 1) による精製により、純粋な目的化合物 (40 mg、収率 20.5%) が得られた。

20

【表29】

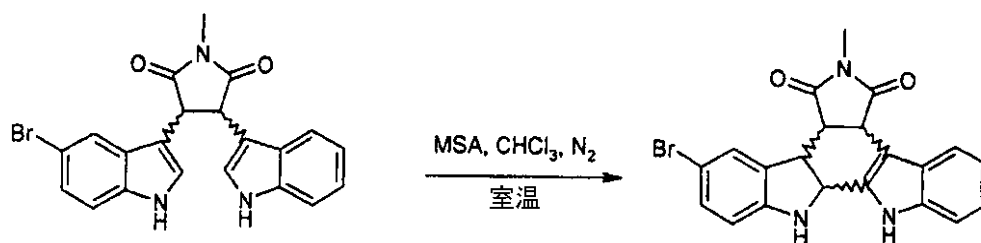
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.13 (1H, m, CH_2), 3.25 (1H, m, CH_2), 4.9 (1H, bq, CH-OH), 5.54 (1H, bd, OH), 6.26 (2H, s, CH=CH), 6.34 (1H, bt, CH-N), 7.36 (1H, t, インドールHs), 7.53 (1H, dt, インドールHs), 7.69 (2H, m, インドールHs), 8.00 (1H, d, インドールHs), 9.17 (2H, d, インドールH-4), 11.13 (1H, s, イミド性NH), 12.20 (1H, s, インドールNH). MS (ESI) m/z 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0117】

例14 - NAD 179

【化41】

14a)



30

メタンスルホン酸 (0.46 mL、7.1 mmol) を、12d (0.6 g、1.42 mmol) をクロロホルム (26 mL) に溶解した溶液に加え、溶液を、窒素雰囲気下で室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を、1 N の NaOH (10 mL) で処理し、EtOAc (40 mL) で抽出した。有機相を、水 (25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空において濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE / EtOAc 1 / 1) による精製により、純粋な目的化合物 (0.24 g、収率 38.3%) が得られた。

40

【表 3 0】

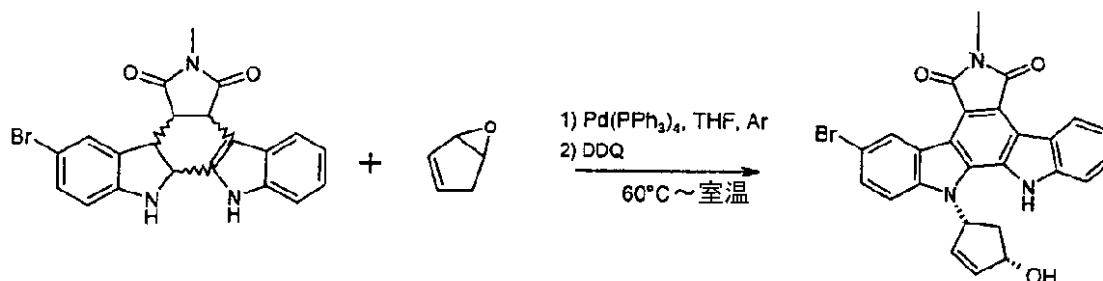
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.97 (3H, s, N-CH_3), 3.74 (1H, dd, インドリン NH-CH-CH-CH), 3.97 (1H, d, インドリン NH-CH), 4.48 (1H, dd, インドリン NH-CH-CH), 5.22 (1H, d, インドール NH-CH=CH-CH), 6.08 (1H, bs, インドリン NH), 6.47 (1H, d, インドール/インドリン Hs), 7.05 (4H, m, インドール/インドリン Hs), 7.35 (1H, d, インドール/インドリン Hs), 8.17 (1H, d, インドール/インドリン Hs), 11.15 (1H, s, インドール NH). MS (ESI) m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 1 1 8 】

【化 4 2】

14) NAD 179

10



化合物 14 a (0.24 g、0.6 mmol) およびパラジウムテトラキス (12 mg、触媒) を乾燥 THF (3 mL) に溶解した溶液を、0 °C においてアルゴン雰囲気下で冷却した。乾燥 THF (3 mL) 中の 1 a (0.4 g、6 mmol) を、滴加し、反応物を、室温で一晩、次に 60 °C で 2 時間攪拌した。DDQ (0.27 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した後、溶媒を、真空において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 2.5/1 および DCM/EtOAc 9/1) による 2 回の精製により、純粋な目的化合物 (50 mg、収率 16.2%) が得られた。

20

【表 3 1】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.12 (1H, m, CH_2), 3.16 (3H, s, N-CH_3), 3.19 (1H, m, CH_2), 4.97 (1H, bq, CH-OH), 5.58 (1H, bd, OH), 6.30 (2H, s, CH=CH), 6.37 (1H, bt, CH-N), 7.39 (1H, t, インドール Hs), 7.67-7.54 (2H, m, インドール Hs), 7.8 (1H, d, インドール Hs), 7.99 (1H, d, インドール Hs), 9.13 (1H, d, インドール H-4), 9.37 (1H, d, インドール H-4), 12.13 (1H, s, インドール NH). MS (ESI) m/z 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

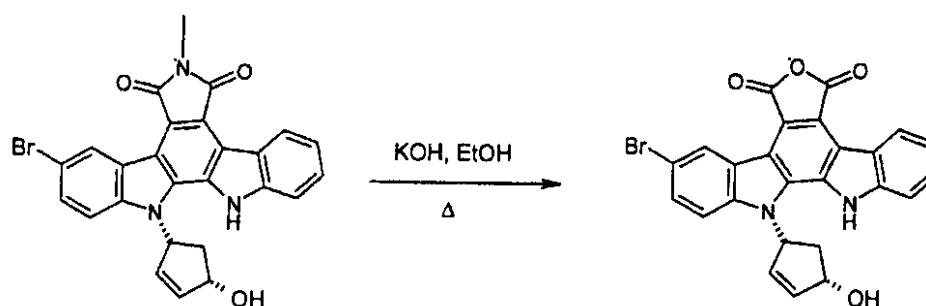
30

【 0 1 1 9 】

例 15 - NAD 185

【化 4 3】

15a)



40

化合物 14 (380 mg、0.76 mmol) および KOH (425 mg、7.6 mmol) をエタノール (25 mL) に懸濁させた懸濁液を、一晩還流において加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、1 N の HCl (10 mL) を加えることにより酸性化し、E

50

t O A c (2 × 4 0 m L) で抽出した。有機相を、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して乾固させて、純粋な目的化合物 (4 5 0 m g 、 定量的収率) が得られた。

【表 3 2】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.17 (1H, m, CH₂), 3.23 (1H, m, CH₂), 4.96 (1H, bq, CH-OH), 5.6 (1H, bs, OH), 6.30 (2H, s, CH=CH), 6.35 (1H, bt, CH-N), 7.33-7.76 (4H, m, インドールHs), 8.08 (1H, d, インドールHs), 9.17 (1H, d, インドールH-4), 9.38 (1H, d, インドールH-4), 12.50 (1H, s, インドールNH).

【 0 1 2 0】

【化 4 4】

15) NAD 185

10



MeOH (0 . 1 5 m l 、 3 . 8 m m o l) 中の HMDS (1 . 5 8 m l 、 7 . 6 m m o l) を、15 a (4 5 0 m g 、 0 . 7 6 m m o l) を乾燥 DMF (5 m L) に溶解した溶液に加えた。混合物を、室温で一晩攪拌し、次に 0 . 5 N の HCl (1 0 m L) で処理し、EtOAc (5 0 m L) で抽出した。有機相を、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空において濃縮した。残留物を、乾燥 THF (1 0 m L) に溶解し、TBAF (THF 中 1 M 、 1 . 5 2 m L 、 1 . 5 2 m m o l) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後に、溶媒を、真空において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として DCM / EtOAc 9 / 1) による精製および EtOAc からの結晶により、純粋な目的化合物 (4 0 m g 、 収率 1 1 . 2 %) が得られた。

20

【表 3 3】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.10 (1H, m, CH₂), 3.18 (1H, m, CH₂), 4.95 (1H, bq, CH-OH), 5.56 (1H, bd, OH), 6.27 (2H, s, CH=CH), 6.41 (1H, bt, CH-N), 7.35 (1H, t, インドールHs), 7.58 (1H, dt, インドールHs), 7.76 (1H, dd, インドールHs), 7.76 (1H, d, インドールHs), 7.96 (1H, d, インドールHs), 9.10 (1H, d, インドールH-4), 9.36 (1H, d, インドールH-4), 11.14 (1H, s, インドールNH), 12.11 (1H, s, インドールNH). MS (ESI) *m/z* 500 [M+H]⁺.

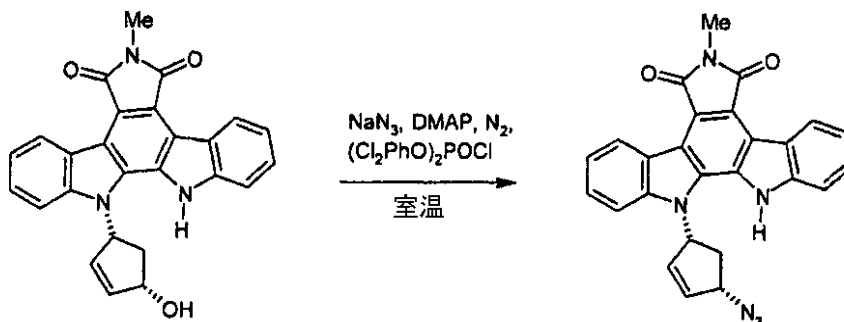
30

【 0 1 2 1】

例 1 6 - N A D 1 6 9

【化 4 5】

16a)



40

位置 R₁₀ においてメチル化されている 1 (8 8 0 m g 、 2 . 1 m m o l) を乾燥 DMF (1 0 m L) に室温で窒素雰囲気下で溶解した、攪拌した溶液を、アジ化ナトリウム (5 4 6 m g 、 8 . 4 m m o l) 、 DMAP (4 0 0 m g 、 3 . 2 m m o l) および (Cl

50

2 PhO)2 POCl (1.33 g, 3.2 mmol) で順次処理した。16時間攪拌した後に、溶液を、EtOAc (200 mL) を加えることにより希釈し、ブライン (100 mL)、32% NaOH 水溶液 (100 mL) およびブライン (2 × 100 mL) で洗浄した。次に、有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、固体残留物 (2.3 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 3/1) による精製により、純粋な目的化合物 (450 mg、収率 48.1%) が、このシス異性体 (145 mg) と共に得られた。

【表 3 4】

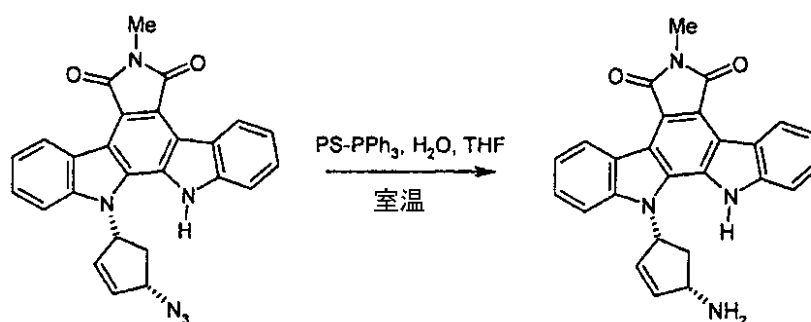
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.14-2.24 (1H, m, CH₂), 3.11 (3H, s, CH₃-N), 3.26-3.38 (1H, m, CH₂), 5.00 (1H, bt, CH-N₃), 6.42 (1H, dt, CH=CH-CH-N₃), 6.51 (1H, bt, CH=CH-CH-N₃), 6.59 (1H, dt, CH-N), 7.36-7.42 (2H, m, インドール Hs), 7.52 (1H, dt, インドール Hs), 7.59 (1H, dt, インドール Hs), 7.73-7.81 (2H, m, インドール H-7), 9.11 (1H, d, インドール H-4), 9.19 (1H, d, インドール H-4), 12.04 (1H, bs, インドール NH). MS (ESI) m/z 447 [M+H]⁺.

10

【0 1 2 2】

【化 4 6】

16) NAD 169



20

16a (100 mg, 0.22 mmol) を THF/水 10/1 (5.5 mL) に溶解した溶液を、室温でポリマー支持トリフェニルホスフィン (480 mg, 1.4 mmol) の存在下で一晩攪拌した。懸濁液を濾別し、次に、得られた溶液を、EtOAc (250 mL) で希釈し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、純粋な目的化合物 (32 mg、収率 34.5%) が得られた。

30

【表 3 5】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.20-2.30 (1H, m, CH₂), 3.18 (3H, s, CH₃-N), 3.36-3.50 (1H, m, CH₂), 5.05 (1H, bs, CH-NH₂), 6.32 (1H, bt, CH=CH-CH-NH₂), 6.40-6.54 (2H, m, CH=CH-CH-NH₂ および CH-N), 7.38-7.46 (2H, m, インドール Hs), 7.56-7.68 (2H, dt, インドール Hs), 7.79-7.90 (2H, m, インドール H-7), 9.10 (1H, d, インドール H-4), 9.21 (1H, d, インドール H-4), 12.06 (1H, bs, インドール NH). MS (ESI) m/z 421 [M+H]⁺.

【0 1 2 3】

例 17 - NAD 170

40

【化47】
17)



10

16a (320 mg、0.71 mmol) および Ac₂O (215 μL、2.17 mmol) を乾燥 THF (15 mL) に溶解した溶液を、室温で一晩、ポリマー支持トリフェニルホスフィン (750 mg、2.17 mmol) の存在下で攪拌した。懸濁液を濾別し、次に、得られた溶液を、EtOAc (250 mL) で希釈し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、固体残留物 (295 mg) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 7/3 ~ 3/7) による精製により、純粋な目的化合物 (95 mg、収率 29.6%) が得られた。

【表36】

20

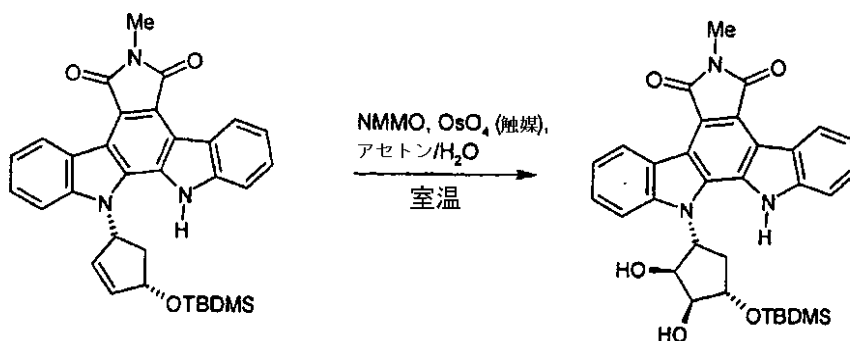
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.88 (3H, s, CH₃-C=O), 2.08-2.20 (1H, m, CH₂), 3.06-3.20 (4H, m, CH₂-N および CH₂), 5.11 (1H, bm, CH-NHAc), 6.19 (1H, m, CH=CH-CH-NHAc), 6.34-6.44 (2H, m, CH=CH-CH-NHAc および CH-N), 7.37 (2H, q, インドール H₅), 7.47-7.62 (2H, m, インドール H₆), 7.78 (1H, m, インドール H-7), 7.96 (1H, m, インドール H-7), 9.12 (1H, d, インドール H-4), 9.22 (1H, d, インドール H-4), 12.01 (1H, bs, インドール NH). MS (ESI) m/z 463 [M+H]⁺.

【0124】

例18 - NAD 157

【化48】

18a)



30

Si で保護されたアルコール (1.2 g、2.24 mmol) をアセトン (75 mL) に溶解した溶液を、N-メチルモルホリンオキシド水和物 (400 mg、3.36 mmol)、OsO₄ (tBuOH 中 2.5%、1.5 mL、触媒) および水 (1 mL) で順次処理した。溶液を、室温で5日間激しく攪拌した。溶液を濃縮し、EtOAc (200 mL) に溶解し、重亜硫酸ナトリウム (50 mL) および水 (2 × 50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、粗製の固体残留物 (1.3 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として DCM/EtOAc 92/8 ~ 1/1) による精製により、純粋な目的化合物 (520 mg、収率 40.8%) が得られた。

40

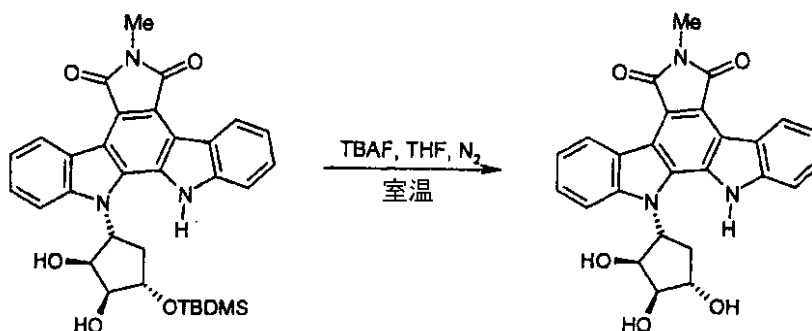
【表 3 7】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ -0.82 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Si}$), -0.52 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Si}$), 0.39 (9H, s, tBu-Si), 1.88-2.00 (1H, m, CH_2), 2.64-2.78 (1H, m, CH_2), 3.22 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-N}$), 4.16-4.20 (1H, bs, CH-O-Si), 4.27 (1H, bs, OH), 4.85 (1H, m, OH), 4.96-5.12 (2H, m, CH-OH), 5.45 (1H, bt, CH-N), 7.38-7.48 (2H, m, インドールHs), 7.59-7.66 (2H, m, インドールHs), 7.85 (2H, d, インドールH-7), 9.16 (1H, d, インドールH-4), 9.28 (1H, d, インドールH-4), 11.22 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 570 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0125】

【化49】

18) NAD 157



10

20

18a (90 mg、0.16 mmol) を乾燥 THF (1.5 mL) に溶解した溶液を、TBAF (THF に溶解した 1 M 溶液、350 μL 、0.35 mmol) で処理し、窒素雰囲気下で攪拌した。2 時間後、溶液を、EtOAc (50 mL) で希釈し、1 N の HCl (25 mL) および水 (2 \times 25 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、純粋な目的化合物 (35 mg、収率 36.3%) が得られた。

【表 3 8】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.63-2.77 (1H, m, CH_2), 3.21 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-N}$), 3.32-3.46 (1H, m, CH_2), 4.02-4.06 (1H, m, CH-OH), 4.74 (2H, bm, CH-OH), 4.91 (1H, d, OH), 5.02 (1H, d, OH), 5.39 (1H, d, OH), 5.79 (1H, bt, CH-N), 7.37-7.50 (2H, m, インドールHs), 7.58-7.66 (2H, t, インドールHs), 7.78 (1H, d, インドールH-7), 7.86 (1H, d, インドールH-7), 9.15 (1H, d, インドールH-4), 9.27 (1H, d, インドールH-4), 11.78 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

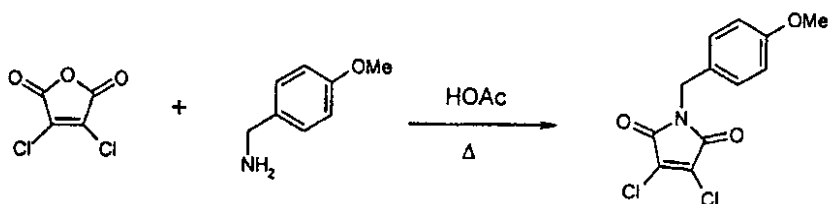
30

【0126】

例 19 - NAD 171

【化50】

19a)



40

p-メトキシベンジルアミン (75.3 g、549 mmol) を、無水 3,4-ジクロロマレイニン酸 (91.6 g、549 mmol) を AcOH (850 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、室温で滴加した。溶液を、3 時間還流させ、次に室温で一晩攪拌した。沈殿物を濾過し、AcOH (2 \times 100 mL) および氷冷 EtOH (2 \times 100 mL) で洗浄して、真空において乾燥した後に、第 1 の群の純粋な目的化合物 (76.4 g) が得られた。濾液を、300 mL に濃縮し、-5 $^{\circ}\text{C}$ まで 4 時間にわたり冷却して、第 2 の群の純

50

粋な目的化合物 (49.5 g、合計収率 80.3%) が得られた。

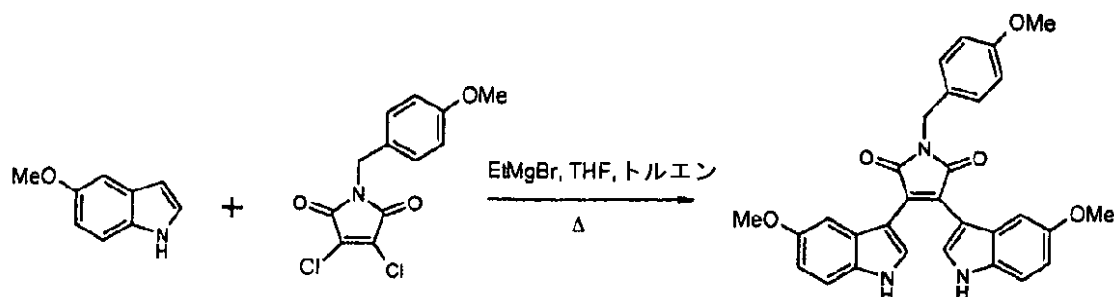
【表 39】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 3.6 (3H, s, OCH_3), 4.6 (2H, s, N-CH_2), 6.85 (2H, d, 芳香族 H_s), 7.20 (2H, d, 芳香族 H_s). MS (ESI) m/z 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0127】

【化 51】

19b)



10

5 - メトキシインドール (5 g、34 mmol) を、1 / 10 THF / トルエン (99 mL) に可溶化し、臭化エチルマグネシウム (Et_2O 中 3 M、11.4 mL、34 mmol) を室温において滴加し、次に 19a (4.6 g、16.2 mmol) を加えた。反応混合物を、8 時間還流させ、室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム (50 mL) および水 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空において濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE / EtOAc 7 / 3) による精製により、純粋な目的化合物 (5.1 g、収率 59.8%) が得られた。

20

【表 40】

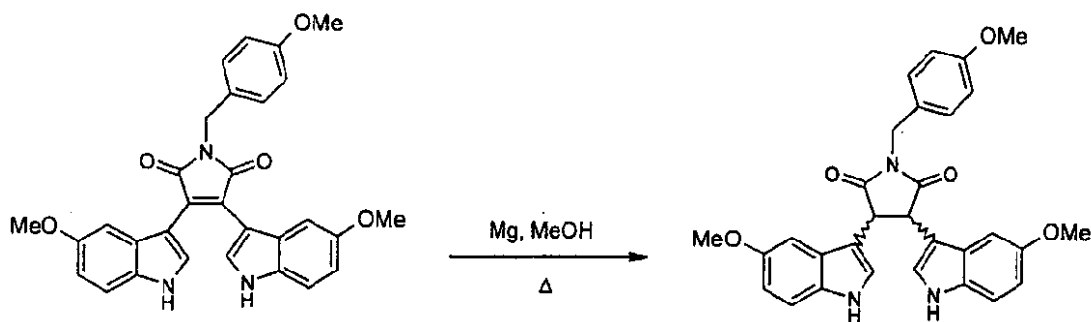
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.95 (6H, s, インドール OMe), 3.62 (3H, s, フェニル OMe), 4.10 (2H, s, N-CH_2), 6.05 (2H, d, 芳香族 H_s), 6.5 (2H, dd, 芳香族 H_s), 6.80 (2H, d, 芳香族 H_s), 7.25 (2H, d, 芳香族 H_s), 7.50 (2H, d, 芳香族 H_s), 7.75 (2H, s, インドール H-2), 11.60 (1H, s, インドール NH). MS (ESI) m/z 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

【0128】

【化 52】

19c)



40

マグネシウム粉 (3.63 g、151.2 mmol) を、19b (1.92 g、3.78 mmol) を乾燥 MeOH (40 mL) に溶解した溶液に加えた。激しく攪拌した懸濁液を、90 分間還流させた。室温に冷却した後に、反応混合物を、1 N の HCl (500 mL) 中に注入し、EtOAc (2 x 500 mL) で抽出した。有機層を、水 (300 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空において濃縮して、純粋な目的化合物

50

(1.78 g、収率93.0%)が得られた。

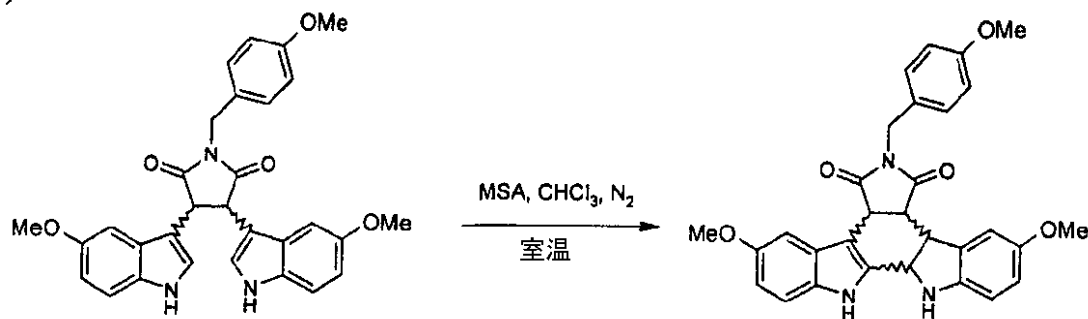
【表41】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.53 (6H, s, インドールOMe), 3.74 (3H, s, フェニルOMe), 4.57 (2H, s, CH-CON), 4.69 (2H, s, N-CH₂), 6.70 (4H, m, 芳香族 Hs), 6.91 (2H, d, 芳香族 Hs), 7.22-7.25 (2H, d, 芳香族 Hs), 7.34-7.35 (4H, m, 芳香族 Hs), 10.91 (2H, s, インドールNH). MS (ESI) m/z 510 [M+H]⁺.

【0129】

【化53】

19d)



10

メタンスルホン酸 (1.1 mL、16.7 mmol) を、19c (1.7 g、3.33 mmol) をクロロホルム (10 mL) に溶解した溶液に、窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を、室温で18時間攪拌し、次に EtOAc (400 mL) および 1N の NaOH (500 mL) を加えた。有機層を、水 (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空において濃縮して、純粋な目的化合物 (1.25 g、収率74.2%) が得られた。

20

【表42】

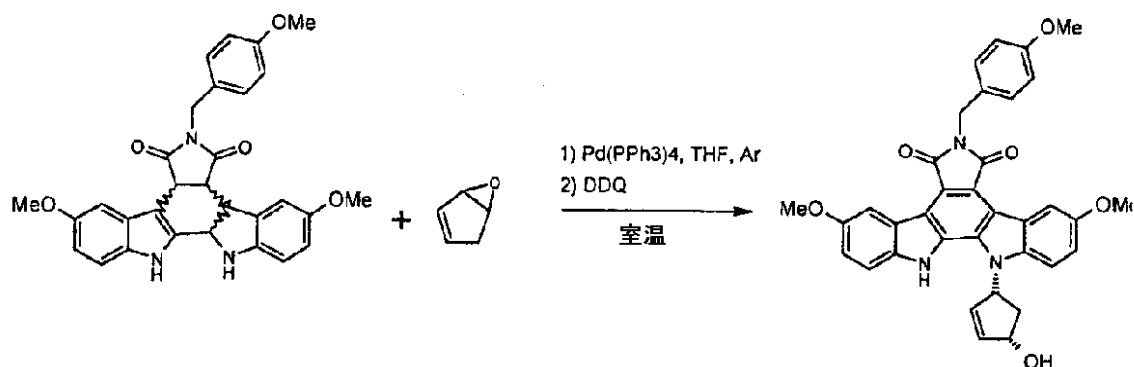
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.70 (3H, s, フェニル OCH₃), 3.75 (6H, s, インドール OCH₃), 3.80 (1H, m, インドリン NH-CH-CH), 4.37-4.63 (4H, m, インドリン NH-CH + インドリン NH-CH-CH-CH + N-CH₂), 5.09 (1H, d, インドール N-CH=CH-CH), 5.38 (1H, bs, インドリン NH), 6.45-7.06 (5H, m, 芳香族 Hs), 7.18-7.36 (4H, m, 芳香族 Hs), 7.68 (1H, m, 芳香族 Hs) 11.00 (1H, bs, インドール NH). MS (ESI) m/z 510 [M+H]⁺.

30

【0130】

【化54】

19) NAD 171



40

19d (830 mg、1.63 mmol) およびパラジウムテトラキス (188 mg、0.16 mmol) を乾燥 THF (8 mL) に溶解した溶液を、アルゴン雰囲気下で 0 に冷却した。乾燥 THF (3 mL) 中の 1a (667 mg、8.14 mmol) を滴加し

50

、反応混合物を、室温で一晩攪拌した。次に、DDQ (268 mg、1.18 mmol) を乾燥THF (6 mL) に溶解した溶液を加え、室温での攪拌を、18時間継続した。溶媒を、真空において除去し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物としてPE/EtOAc 1/1) により精製して、純粋な目的化合物 (213 mg、収率25.1%) が得られた。

【表43】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.09 (1H, m, CH₂), 3.15 (1H, m, CH₂), 3.71 (3H, s, フェニル OMe), 3.90 (6H, s, インドール OMe), 4.83 (2H, s, CH₂-NCO), 4.94 (1H, m, CH-OH), 5.52 (1H, m, OH), 6.25 (2H, s, CH=CH), 6.28 (1H, m, CH-N), 6.91 (2H, d, 芳香族 Hs), 7.14 (1H, dd, 芳香族 Hs), 7.21 (1H, dd, 芳香族 Hs), 7.34 (2H, d, 芳香族 Hs), 7.65 (1H, d, 芳香族 Hs), 7.91 (1H, d, 芳香族 Hs), 8.66 (1H, d, インドール H-4), 8.77 (1H, d, インドール H-4), 11.90 (1H, s, インドール NH). MS (ESI) m/z 588 [M+H]⁺.

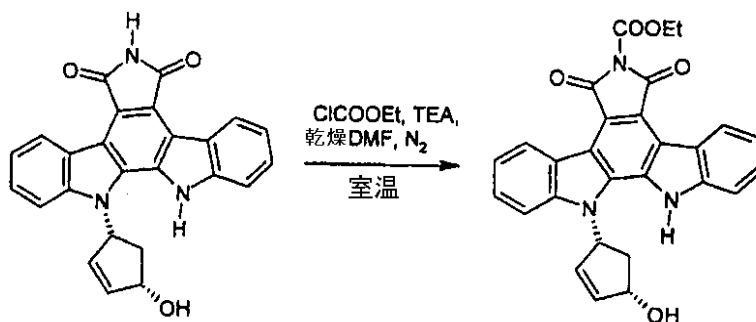
10

【0131】

例20 - NAD 057

【化55】

20)



20

1 (530 mg、1.3 mmol) および TEA (840 μL、6 mmol) を乾燥 DMF (20 mL) に溶解した溶液を、窒素雰囲気下で、0 で、乾燥 DMF (5 mL) 中の ClCOOEt (388 μL、4 mmol) で滴加して処理した。30分後、溶液を、室温に加熱し、攪拌を、16時間継続した。溶液を、EtOAc (200 mL) で希釈し、水 (2 × 100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、固体残留物 (550 mg) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物としてPE/EtOAc 2/8) による精製により、純粋な目的化合物 (250 mg、収率40.0%) が得られた。

30

【表44】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.41 (3H, s, CH₃-CH₂), 2.10-2.20 (1H, m, CH₂), 3.13-3.22 (1H, m, CH₂), 4.41 (2H, q, CH₃-CH₂), 4.98 (1H, bq, CH-OH), 5.30 (1H, bd, OH), 6.28 (2H, bs, CH=CH), 6.79 (1H, bt, CH-N), 7.30-7.40 (2H, m, インドール Hs), 7.44-7.60 (2H, m, インドール Hs), 7.79 (1H, d, インドール H-7), 8.02 (1H, d, インドール H-7), 9.02 (1H, d, インドール H-4), 9.14 (1H, d, インドール H-4), 12.22 (1H, bs, インドール NH). MS (ESI) m/z 480 [M+H]⁺.

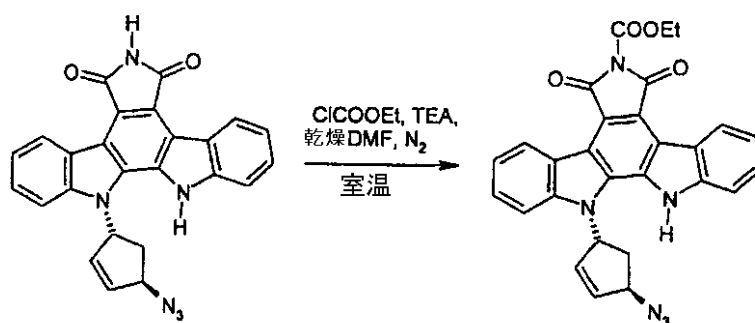
40

【0132】

例21 - NAD 117

【化56】

21a)



10

5a (310 mg、0.72 mmol) および TEA (315 μ L、2.2 mmol) を乾燥 DMF (10 mL) に溶解した溶液を、窒素雰囲気下で、0 で、乾燥 DMF (2 mL) 中の ClCOOEt (140 μ L、1.45 mmol) で滴加して処理した。30 分後、溶液を、室温に加熱し、攪拌を、16 時間継続した。溶液を、EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (2 \times 50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、固体残留物 (370 mg) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE / EtOAc 2 / 1 ~ 純粋な EtOAc) による精製により、純粋な目的化合物 (210 mg、収率 41.7%) が得られた。

20

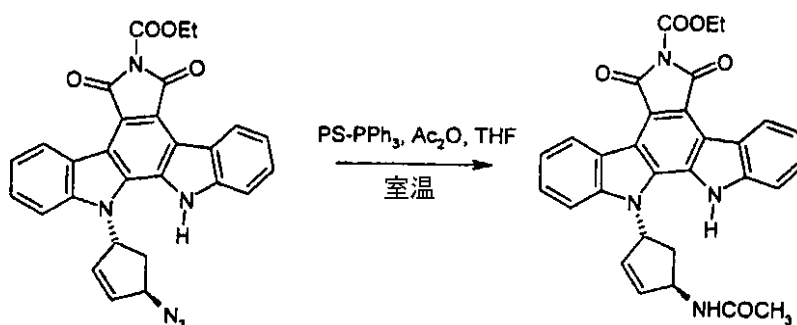
【表45】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.41 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 2.62-2.76 (2H, m, CH_2), 4.44 (2H, q, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 5.37 (1H, bd, CH-N_3), 6.42-6.49 (1H, m, CH=CH-CH-N_3), 6.54 (1H, bd, CH=CH-CH-N_3), 7.35-7.44 (2H, m, インドール H_5), 7.47-7.65 (3H, m, インドール $\text{H}_5 + \text{H-7}$), 7.82 (1H, d, インドール H-7), 9.10 (1H, d, インドール H-4), 9.20 (1H, d, インドール H-4), 12.36 (1H, bs, インドール NH). MS (ESI) m/z 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0133】

【化57】

21) - NAD 117



30

21a (200 mg、0.40 mmol) および Ac_2O (230 μ L、2.38 mmol) を乾燥 THF (5 mL) に溶解した溶液を、室温で一晩、ポリマー支持トリフェニルホスフィン (820 mg、2.38 mmol) の存在下で攪拌した。懸濁液を濾別し、次に、得られた溶液を、EtOAc (100 mL) で希釈し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、固体残留物 (150 mg) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として純粋な EtOAc) による精製により、純粋な目的化合物 (35 mg、収率 16.8%) が得られた。

40

【表 4 6】

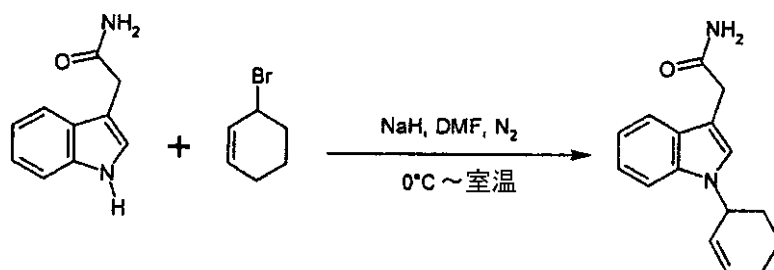
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.44 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.91 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C=O}$), 2.44-2.59 (2H, m, CH_2), 4.50 (2H, q, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 5.32 (1H, bm, CH-NHAc), 6.31 (1H, bs, CH=CH-CH-NHAc), 6.38 (1H, bd, CH=CH-CH-NHAc), 6.77 (1H, m, CH-N), 7.32-7.41 (2H, m, インドールH₅), 7.46-7.65 (3H, m, インドールH₅ + H-7), 7.80 (1H, m, インドールH-7), 8.25 (1H, bd, NHAc), 9.16 (1H, d, インドールH-4), 9.25 (1H, d, インドールH-4), 12.24 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 1 3 4 】

例 2 2 - N A D 0 4 9

【化 5 8】

22a)



水素化ナトリウム (1.6 g、60%パラフィン、40 mmol) を乾燥 DMF (25 mL) に懸濁させた懸濁液を、乾燥 DMF (25 mL) 中の 1 f (5 g、28.7 mmol) で室温で窒素雰囲気下で滴加して処理した。得られた混合物を、30 分間室温で攪拌し、次に 0 に冷却した。次に、3-ブロモシクロヘキセン (5.64 g、35 mmol) を乾燥 DMF (50 mL) に溶解した溶液を、滴加した。次に、溶液を、室温に加熱し、18 時間攪拌し、EtOAc (1 L) で希釈し、水 (2 × 500 mL) およびブライン (500 mL) で洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、茶色の油状残留物 (6.8 g) が得られた。粗製物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として EtOAc) により精製して、純粋な目的化合物 (1.9 g、収率 26.1%) が得られた。

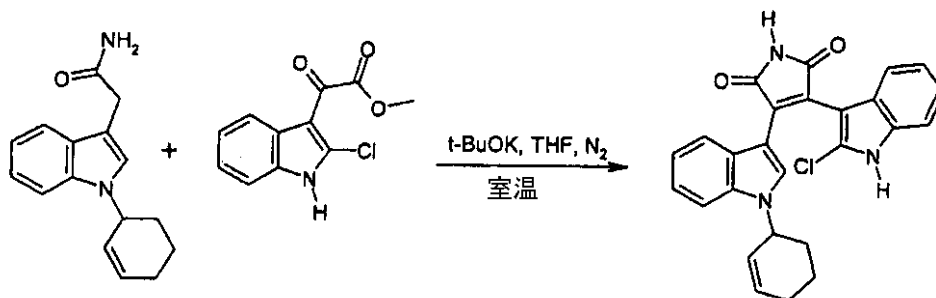
【表 4 7】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.60-1.84 (3H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.94-2.24 (3H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 5.12 (1H, bs, CH-N), 5.77 (1H, bd, CH=CH-CH_2), 6.10 (1H, bd, CH=CH-CH_2), 6.87 (1H, bs, NH_2), 7.03 (1H, bt, インドールH₅), 7.12 (1H, bt, インドールH₅), 7.19 (1H, s, インドールH-2), 7.38 (1H, bs, NH_2), 7.48 (1H, d, インドールH-7), 7.58 (1H, d, インドールH-4). MS (ESI) m/z 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 1 3 5 】

【化 5 9】

22b)



KOtBu (THF 中 1 M、45 mL、45 mmol) を、22a (1.9 g、7.9 mmol) および 1 h (2.67 g、11.3 mmol) を THF (20 mL) に懸濁さ

10

20

30

40

50

せた、激しく攪拌した懸濁液に、室温で、窒素雰囲気下で滴加した。得られたスラリーを、室温で48時間攪拌し、次に4/1 水/ブライン(100 mL)中に注入し、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。有機層を、2 MのNaOH(25 mL)、水(25 mL)およびブライン(25 mL)で洗浄し、次に硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、粗製の油状物(4.1 g)が得られた。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離剤混合物としてPE/EtOAc 2/1)による精製により、純粋な目的化合物(3.0 g、収率90.0%)が得られた。

【表48】

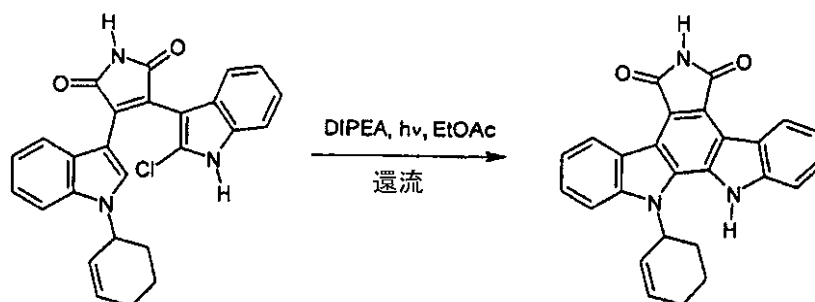
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.64-2.30 (6H, m, CH₂-CH₂-CH₂), 5.67 (1H, bt, CH-N), 6.17 (1H, d, CH=CH-N), 6.54 (1H, dt, CH=CH-N), 6.96-7.65 (8H, m, インドールHs), 8.11 (1H, d, インドールH-2), 11.08 (1H, bs, イミド NH), 11.92 (1H, bs, Cl-インドールNH). MS (ESI) *m/z* 442 [M+H]⁺.

10

【0136】

【化60】

22) NAD 049



20

22b(3 g、6.8 mmol)およびDIPEA(400 μL、6.8 mmol)をEtOAc(50 mL)に溶解した溶液を、ハロゲンランプで照射した。2時間の照射の後に、溶液を室温に冷却し、水(25 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空において濃縮して、固体残留物(2.15 g)が得られた。MeOHでの粉碎による精製により、純粋な目的化合物(1.51 g、収率55.7%)が得られた。

30

【表49】

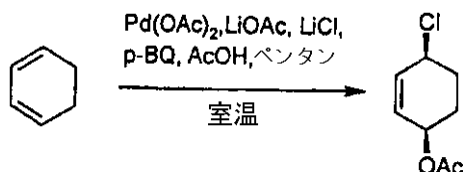
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.92-2.48 (6H, m, CH₂-CH₂-CH₂), 6.04-6.28 (3H, m, CH-N + CH=CH-CH₂), 7.36 (2H, dt, インドールHs), 7.50-7.62 (2H, m, インドールHs), 7.80 (1H, d, インドールH-7), 7.89 (1H, d, インドールH-7), 9.14 (1H, d, インドールH-4), 9.23 (1H, d, インドールH-4), 11.08 (1H, bs, イミド NH), 12.06 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) *m/z* 406 [M+H]⁺.

【0137】

例23 - NAD 085

【化61】

23a)



40

LiOAc·2H₂O(12.2 g、200 mmol)、LiCl(5.1 g、120 mmol)、p-ベンゾキノン(12.9 g、120 mmol)およびPd(OAc)₂(0.67 g、3 mmol)を、AcOH(200 mL)に溶解した。ペンタン(300 mL)およびその後1,3-シクロヘキサジエン(5.7 mL、60 mmol)を加え、

50

反応混合物を、室温で一晩攪拌した。飽和 NH_4Cl (70 mL) を加え、有機相を分離し、水層を、ペンタン (2 × 150 mL) で抽出した。混ぜ合わせた有機層を、飽和 NaHCO_3 (120 mL)、2 N の NaOH (2 × 120 mL)、水 (2 × 120 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空において濃縮して、純粋な目的化合物 (6.75 g、収率 63.8%) が得られた。

【表 50】

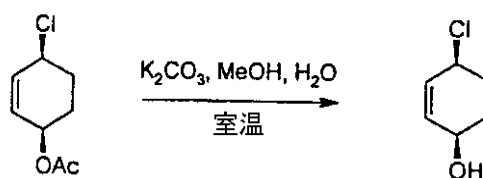
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.73–2.20 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.03 (3H, s, OCOCH_3), 4.79 (1H, m, CH-Cl), 5.18–5.25 (1H, m, CH-OCOCH_3), 5.78 (1H, dd, AcO-CH-CH=CH), 5.97 (1H, ddd, Cl-CH-CH=CH). MS (ESI) m/z 192 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$.

10

【0138】

【化 62】

23b)



20

K_2CO_3 (4.84 g、35 mmol) を水 (3 mL) に溶解した溶液を、23a (11.77 g、67.4 mmol) を MeOH (100 mL) に溶解した溶液に、迅速に加え、室温での攪拌を1時間継続した。溶媒を真空において除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 5/1 ~ 2/1) により精製して、純粋な目的化合物 (6.34 g、収率 71.1%) が得られた。

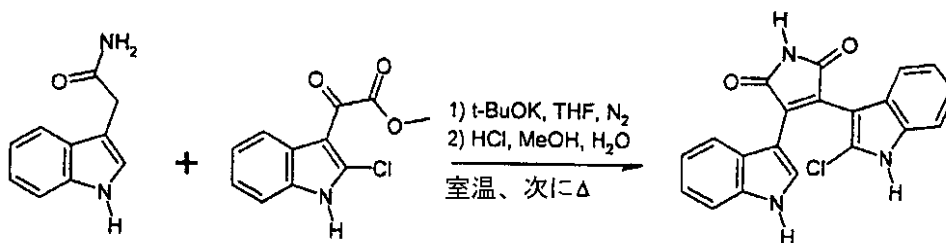
【表 51】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.85 (1H, s, OH), 1.90–2.15 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 4.27 (1H, m, CH-Cl), 4.56 (1H, m, CH-OH), 5.91 (2H, s, CH=CH).

【0139】

【化 63】

23c)



40

KOtBu を THF (610 mL、610 mmol) に溶解した 1 M の溶液を、1f (18 g、103 mmol) および 1h (36 g、151 mmol) を THF (130 mL) に懸濁させた、激しく攪拌した懸濁液に、室温で、窒素雰囲気下で滴加した。得られたスラリーを、室温で、48時間攪拌し、次に 4/1 水/ブライン混合物 (1 L) 中に注入し、 EtOAc (2 × 500 mL) で抽出した。有機層を、水 (250 mL) およびブライン (250 mL) で洗浄し、次に硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、粗製の油状物 (26 g) が得られた。これを、 MeOH (200 mL) に溶解し、37% HCl (100 mL) で処理し、次に1時間還流させた。得られた混合物を、室温に冷却し、水 (1 L) 中に注入し、 EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。飽和

50

NaHCO₃ (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した後に、粗製物 (20 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 1/1) による精製により、純粋な目的化合物 (15.8 g、収率 42.4%) が得られた。

【表 5 2】

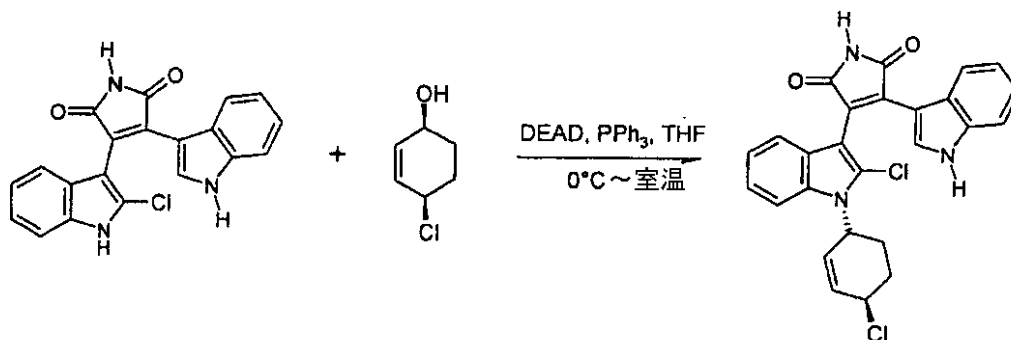
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.42 (1H, d, インドールHs), 6.57 (1H, t, インドールHs), 6.94-7.02 (2H, m, インドールHs), 7.14 (1H, t, インドールHs), 7.28-7.41 (3H, m, インドールHs), 8.01 (1H, d, インドールH-2), 11.03 (1H, s, イミド NH), 11.84 (1H, d, インドールNH), 12.19 (1H, bs, Cl インドールNH). MS (ESI) m/z 362 [M+H]⁺.

10

【0140】

【化 6 4】

23d)



20

23c (2 g、5.5 mmol)、23b (0.73 g、5.5 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.57 g、6 mmol) を THF (40 mL) に溶解した溶液を、0 °C に冷却した。DEAD (0.95 mL、6 mmol) を、5 分以内に加え、反応混合物を加熱し、室温で一晩攪拌した。溶媒を、真空において除去し、残留物を、Et₂O に溶解し、5 N の HCl (2 × 30 mL) および飽和 NaHCO₃ (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空において濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 2/1) による精製により、純粋な目的化合物 (1.28 g、収率 49.1%) が得られた。

30

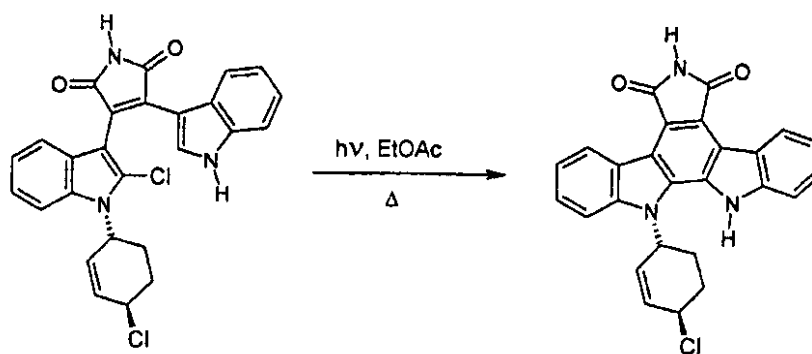
【表 5 3】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.75-1.95 (1H, m, CH₂), (1.98-2.14 (2H, m, CH₂), 2.37 (1H, m, CH₂), 5.07 (1H, m, CH-Cl), 5.32 (1H, m, CH-N), 5.74-5.90 (1H, m, CH=CH-CH-N), 6.04 (1H, bd, CH=CH-CH-Cl), 6.16 (1H, m, インドールHs), 6.53 (1H, m, インドールHs), 6.97-7.08 (2H, m, インドールHs), 7.14-7.18 (1H, m, インドールHs), 7.37-7.43 (2H, m, インドールHs), 7.58 (1H, d, インドールHs), 8.09 (1H, d, インドールH-2), 11.05 (1H, s, イミド NH), 11.90 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 476 [M+H]⁺.

【0141】

【化65】

23) NAD 085



10

23d (0.21 g、0.44 mmol) を EtOAc (20 mL) に溶解した溶液を、ハロゲンランプで1時間照射した。次に、溶媒を、真空において除去し、茶色残留物を、高温 EtOAc (2 × 1 mL) 中で粉碎し、濾過し、真空において乾燥して、純粋な目的化合物 (0.14 g、収率 72.0%) が得られた。

【表54】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.29-2.35 (2H, m, CH₂), 2.40-2.50 (2H, m, CH₂), 5.29 (1H, m, CH-Cl), 6.20 (1H, m, CH-N), 6.25 (2H, s, CH=CH), 7.35-7.40 (1H, t, インドールH₅), 7.49-7.62 (4H, m, インドールH₅), 7.78-7.83 (1H, t, インドールH₅), 9.15 (1H, d, インドールH-4), 9.24 (1H, d, インドールH-4), 11.09 (1H, s, イミドNH), 12.09 (1H, s, インドールNH). MS (ESI) m/z 440 [M+H]⁺.

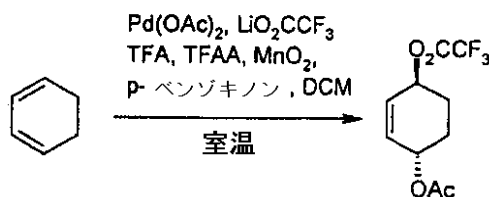
20

【0142】

例 24 - NAD 135

【化66】

24a)



30

二酢酸パラジウム (1.4 g、6.2 mmol)、トリフルオロ酢酸リチウム (1.5 g、1.25 mmol)、p-ベンゾキノン (2.3 g、21.3 mmol) および二酸化マンガンを、酢酸 (170 mL) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (28.5 g、0.25 mol)、続いて無水トリフルオロ酢酸 (39.4 g、0.188 mol) および DCM (420 mL) を加えた。1,3-シクロヘキサジエン (11.9 mL、1.25 mmol) を、4時間以内に分割して加え、反応混合物を、室温で19時間攪拌した。溶媒を除去し、ペンタン/Et₂O 1/1の混合物を加えた。沈殿物を濾別し、濾液を、水 (2 × 600 mL)、NaHCO₃ の飽和溶液 (2 × 200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を、真空において除去して、純粋な目的化合物 (2.6 g、収率 81.9%) が得られた。

40

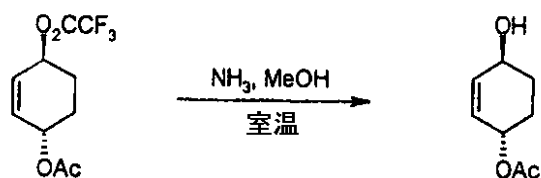
【表55】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.68-1.90 (2H, m, CH₂), 2.04 (3H, s, OCOCH₃), 2.08-2.26 (2H, m, CH₂), 5.27-5.33 (1H, m, CH-OAc), 5.44-5.49 (1H, m, CH-O₂CCF₃), 5.92 (1H, ddd, CH=), 6.03 (1H, ddd, CH). MS (ESI) m/z 270 [M+NH₄]⁺.

【0143】

【化67】

24b)



アンモニア (MeOH中7M、15mL、100mmol) を、24a (25.2g、100mmol) を MeOH (200mL) に溶解した溶液に、分割して加えた。溶液を、45分間室温で攪拌し、AcOH (2mL) を加えた。溶媒を、真空において除去し、濃色油状残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE / AcOEt 2 / 1) により精製して、純粋な目的化合物 (13.2g、収率85.4%) が得られた。

10

【表56】

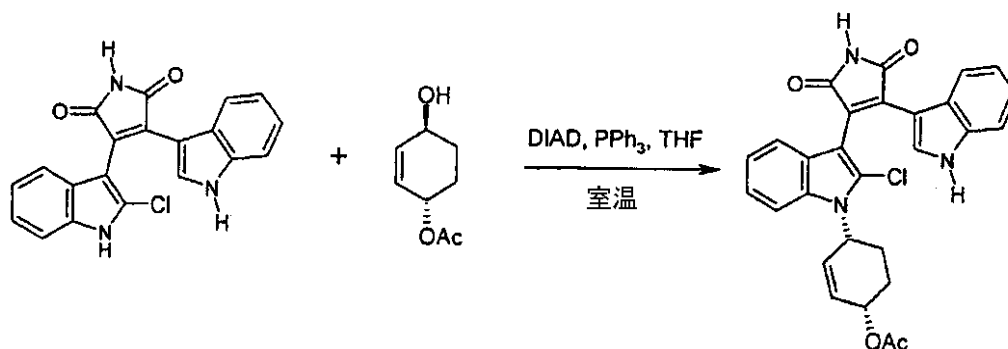
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.36-1.55 (2H, m, CH₂), 1.98 (3H, s, OCOCH₃), 1.87-2.06 (2H, m, CH₂), 4.03-4.09 (1H, m, CH-OH), 4.88 (1H, d, OH), 5.14-19 (1H, m, CH-OAc), 5.56-5.61 (1H, m, CH), 5.79-5.84 (1H, m, CH). MS (ESI) m/z 157 [M+H]⁺.

【0144】

20

【化68】

24c)



30

23c (1.43g、3.95mmol)、24b (1.25g、8mmol) およびトリフェニルホスフィンを THF (10mL) 中に含む溶液を、0 に冷却した。DIAD (1.75mL、9mmol) を、10分以内に滴加した。冷却浴を取り外し、反応混合物を、室温で2時間攪拌した。数滴の水を加え、その後溶媒を真空において除去し、赤色の油状残留物 (7g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE / EtOAc / Et₃N 5 / 5 / 1 および DCM / EtOAc 5 / 1) による2回の精製により、純粋な目的化合物 (0.54g、収率27.6%) が得られた。

40

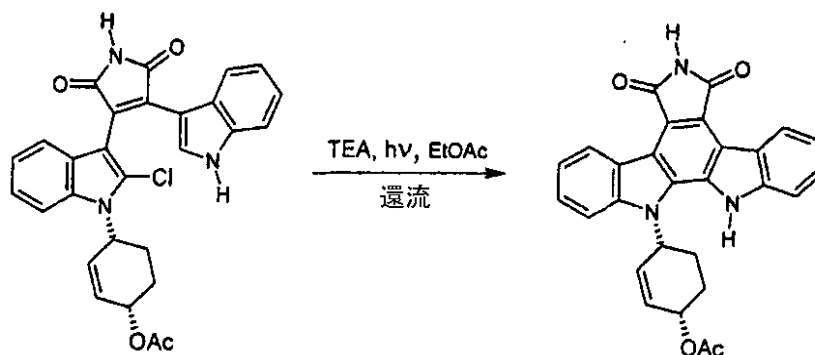
【表57】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.80-2.15 (4H, m, CH₂), 2.10 (3H, bs, OCOCH₃), 5.14-5.19 (1H, m, CH-OAc), 5.90-6.10 (1H, m, CH-N), 6.18 (1H, m, CH=), 6.50-6.59 (1H, m, CH=), 6.97-7.09 (2H, m, インドールH₅), 7.17-7.24 (1H, m, インドールH₅), 7.33-7.45 (2H, m, インドールH₅), 7.54-7.59 (1H, m, インドールH₅), 8.08 (1H, m, インドールH-2), 11.06 (1H, bs, イミドNH), 11.90 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 500 [M+H]⁺.

【0145】

【化69】

24) NAD 135



10

24c (0.52 g, 1.04 mmol) および TEA (4 mL) を EtOAc (20 mL) に溶解した溶液を、ハロゲンランプで照射した。2時間の照射の後に、溶液を、室温に冷却した。EtOAc (20 mL) および水 (10 mL) を加え、有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、固体残留物 (0.52 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 1/1) による精製により、純粋な目的化合物 (0.4 g、収率 83.1%) が得られた。

【表58】

20

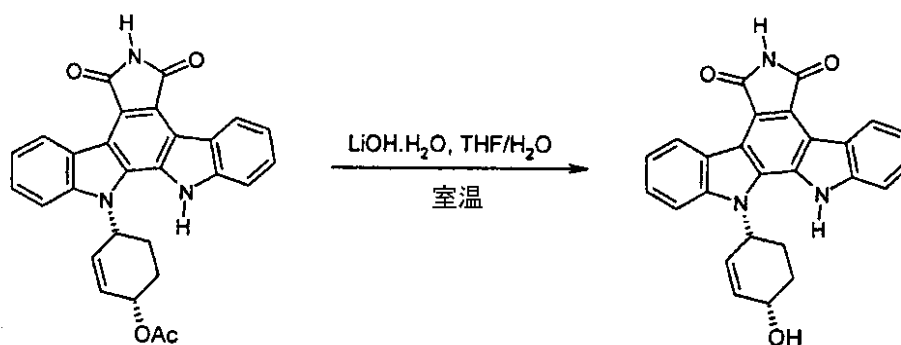
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.06-2.17 (2H, m, CH_2), 2.16 (3H, s, OCOCH_3), 2.33-2.45 (2H, m, CH_2), 5.39 (1H, bs, CH-OAc), 6.10-6.14 (1H, m, CH-N), 6.27 (1H, bd, CH=), 6.42 (1H, bd, CH) 7.35-7.40 (2H, m, インドールHs), 7.57 (2H, q, インドールHs), 7.77 (1H, d, インドールH-7), 7.90 (1H, d, インドールH-7), 9.13 (1H, d, インドールH-4), 9.22 (1H, d, インドールH-4), 11.07 (1H, bs, イミドNH), 12.09 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0146】

例25 - NAD 138

【化70】

25)



30

LiOH \cdot H₂O (0.24 g, 5.6 mmol) を水 (2 mL) に溶解した溶液を、24 (0.13 g, 0.28 mmol) を THF (10 mL) に溶解した、攪拌した溶液に滴加した。溶液を、室温で16時間攪拌し、次に37% HCl で中和した。混合物を、EtOAc (50 mL) で希釈し、次に NaHCO₃ (20 mL) の飽和溶液および水 (10 mL) で洗浄した。次に、有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、残留物 (120 mg) が得られた。これを、THF/EtOAc (1 mL) に溶解し、Et₂O を加えることにより沈殿させた。濾過および乾燥により、純粋な目的化合物 (70 mg、収率 58.9%) が得られた。

40

【表 5 9】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, $T=83^\circ\text{C}$): δ 2.04-2.30 (3H, m, CH_2), 2.59-2.72 (1H, m, CH_2), 4.41 (1H, bs, CH-OH), 5.98 (1H, m, CH-N), 6.11 (1H, bd, CH=), 6.29 (1H, m, CH=), 7.36 (2H, q, インドールHs), 7.56 (2H, t, インドールHs), 7.75 (1H, d, インドールH-7), 8.04 (1H, d, インドールH-7), 9.15 (1H, d, インドールH-4), 9.25 (1H, d, インドールH-4), 10.75 (1H, bs, イミドNH), 11.53 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

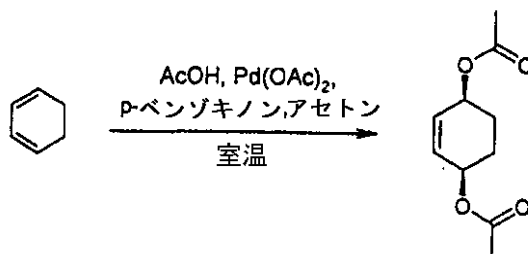
【0147】

例 26 - N A D 1 0 6

【化 7 1】

26a)

10



p - ベンゾキノン (70.8 g、665 mmol)、Pd (OAc)₂ (3.5 g、15.6 mmol) および AcOH (178 mL、3.12 mol) を、アセトン (950 mL) に溶解した。1,3 - シクロヘキサジエン (25 g、312 mmol) を、6 時間の間に滴加した。反応混合物を、室温で 20 時間攪拌し、次に溶媒を、真空において除去した。残留物を、ブライン (1 L) 中に注入し、ペンタン / Et₂O (3 × 500 mL) の 1 / 1 混合物で抽出し、濾過した。混ぜ合わせた有機層を、1 M の NaOCl で、水層が無色になるまで注意深く洗浄し (約 2 L)、次に水 (2 × 500 mL) で洗浄した。混ぜ合わせた水層を、1 / 1 ペンタン / Et₂O (2 × 500 mL) で抽出した。混ぜ合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空において濃縮して、油状残留物 (44 g) が得られた。粗製の生成物を、減圧 (Bp_{20 mmHg} = 140 ~ 152) において蒸留して、純粋な目的化合物 (32 g、収率 51.9%) が得られた。

20

30

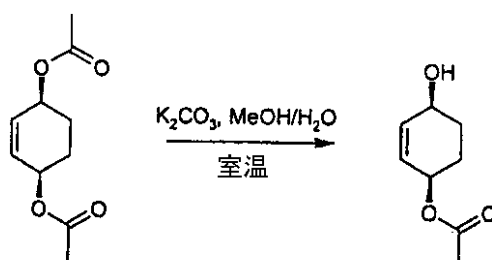
【表 6 0】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.85-2.00 (4H, m, CH_2), 2.20 (6H, s, CH_3), 5.20 (2H, dt, CH-OAc), 5.85 (2H, s, CH=). MS (ESI) m/z 199 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0148】

【化 7 2】

26b)



40

水 (20 mL) 中の炭酸カリウム (0.7 g、2.5 mmol) を、2 部において 30 分にわたり、26a (9.88 g、49.8 mmol) を MeOH (80 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、室温で加えた。90 分後、AcOH (1 mL) を加え、MeOH を、真空において除去した。水層を、NaCl で飽和させ、EtOAc (2 × 80 mL) で

50

抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、粗製の濃い茶色の油状物（7 g）が得られた。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離剤混合物としてPE/EtOAc 1/1）による精製により、純粋な目的化合物（3.3 g、42.3%）が得られた。

【表61】

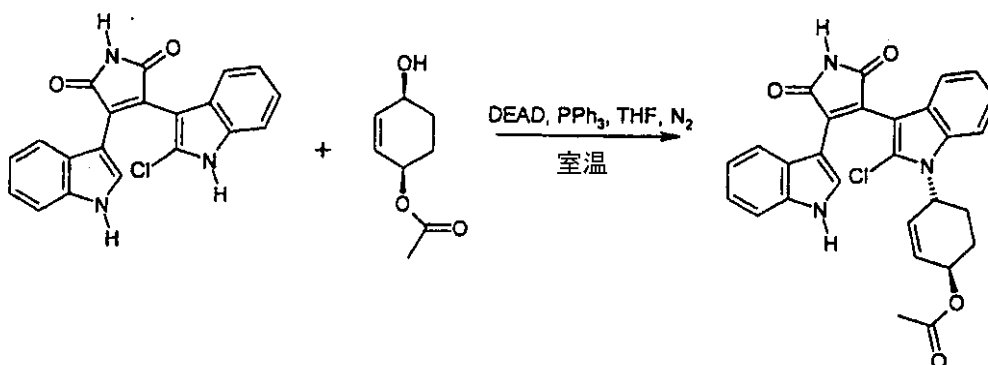
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.82-2.07 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.18 (3H, s, CH_3), 4.28-4.34 (1H, m, CH-OH), 5.31 (1H, dt, CH-OAc), 5.93 (1H, ddd, CH=CH-CH-OAc), 6.09 (1H, ddd, CH=CH-CH-OAc). MS (ESI) m/z 157 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0149】

10

【化73】

26c)



20

26b (1.95 g、12.5 mmol)、23c (3.78 g、10.4 mmol) および PPh_3 (3.41 g、13 mmol) を乾燥 THF (80 mL) に溶解した溶液を、0 に冷却し、次に DEAD (2.26 g、13 mmol) を、10分にわたり、窒素雰囲気下で分割して加えた。溶液を、室温に加熱し、17時間攪拌した。溶媒を、真空において除去し、残留物を、 Et_2O (150 mL) で吸収させ、3Nの HCl (2 x 50 mL) で、および飽和 NaHCO_3 (100 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、粗製のオレンジ色の泡 (8.9 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離剤混合物としてPE/EtOAc 3/2）による精製により、純粋な目的化合物 (2.44 g、収率47.5%) が得られた。

30

【表62】

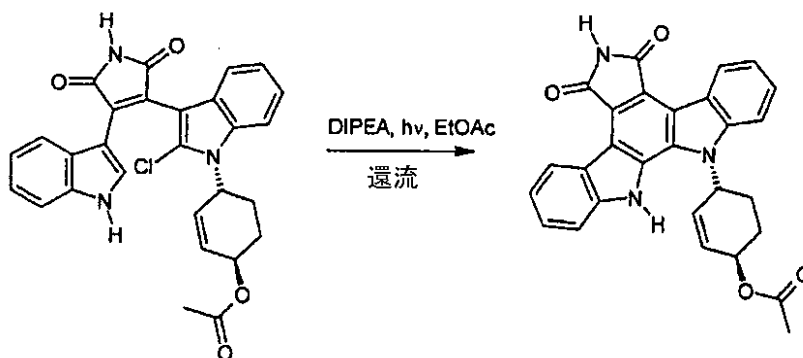
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.76-1.91 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.08 (3H, s, CH_3), 2.13-2.28 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 5.56 (1H, bt, CH-OAc), 5.95 (1H, bm, CH-N), 6.20 (1H, t, CH=CH-CH-OAc), 6.55 (1H, dt, CH=CH-CH-OAc), 6.95-7.15 (3H, m, インドールHs), 7.22 (1H, t, インドールHs), 7.30-7.65 (4H, m, インドールHs), 8.12 (1H, d, インドールH-2), 11.08 (1H, s, イミドNH), 11.92 (1H, d, インドールNH). MS (ESI) m/z 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0150】

40

【化74】

26) NAD 106



10

26c (2 g、4 mmol) および DIPEA (740 μ L、12 mmol) を EtOAc (100 mL) に溶解した溶液を、ハロゲンランプで照射した。2時間の照射の後に、溶液を、室温に冷却し、水 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空において濃縮して、固体残留物 (2.15 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 3/2) による精製により、純粋な目的化合物 (950 mg、収率 51.2%) が得られた。

【表63】

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.14 (3H, s, CH_3), 2.20-2.43 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 5.72 (1H, bt, CH-O), 6.09 (1H, d, CH=CH-CH-OAc), 6.17-6.30 (2H, m, $\text{CH-N} + \text{CH=CH-CH-OAc}$), 7.38 (2H, t, インドールH₅), 7.51-7.63 (2H, m, インドールH₆), 7.79 (1H, d, インドールH-7), 7.83 (1H, d, インドールH-7), 9.13 (1H, d, インドールH-4), 9.22 (1H, d, インドールH-4), 11.08 (1H, bs, イミドNH), 12.08 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

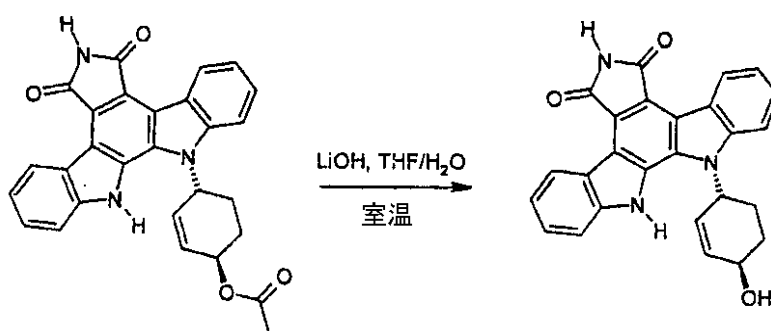
【0151】

例27 - NAD 109

【化75】

27)

30



40

LiOH \cdot H₂O (0.15 g、3.6 mmol) を水 (0.5 mL) に溶解した溶液を、26 (0.11 g、0.24 mmol) を THF (5 mL) に懸濁させた、攪拌した懸濁液に、室温で滴加した。溶液を、24時間攪拌し、次に1NのHClで中和した。THFを、真空において除去し、得られた残留物を、沸騰水 (5 mL) 中に懸濁させ、濾過した。固体を、沸騰水 (1 mL)、MeOH (1 mL) および次にEt₂O (1 mL) で洗浄した。真空において乾燥した後に、純粋な目的化合物 (75 mg、収率 74.1%) が得られた。

【表 6 4】

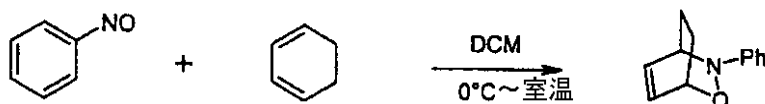
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.02-2.40 (4H, m, CH₂-CH₂), 4.55 (1H, bs, CH-OH), 5.21 (1H, bs, OH), 6.02 (1H, d, CH=CH-CH-OH), 6.10-6.21 (2H, m, CH-N + CH=CH-CH-OH), 7.37 (2H, t, インドールH₅), 7.55 (2H, dt, インドールH₅), 7.78-7.86 (2H, m, インドールH-7), 9.14 (1H, d, インドールH-4), 9.23 (1H, d, インドールH-4), 11.07 (1H, bs, イミド NH), 12.11 (1H, bs, インドール NH). MS (ESI) m/z 422 [M+H]⁺.

【 0 1 5 2】

例 2 8 - N A D 1 4 8

【化 7 6】

28a)



1, 3 - シクロヘキサジエン (12.4 g、155 mmol) を、30 分以内に、0 で、ニトロソベンゼン (13.9 g、130 mmol) を DCM (220 mL) に溶解した溶液に加えた。室温に加温した後に、反応混合物を、2 時間攪拌した。真空において濃縮した後に、固体残留物を、エタノール (40 mL) から再結晶して、純粋な目的化合物 (18.4 g、収率 76.1%) が得られた。

10

20

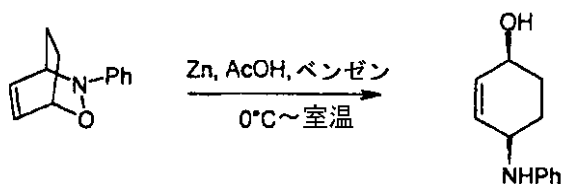
【表 6 5】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.32-1.41 (1H, m, CH₂), 1.54-1.63 (1H, m, CH₂), 2.18-2.35 (2H, m, CH₂), 4.43 (1H, m, CH-O), 4.70 (1H, 1H, CH-N), 6.14 (1H, ddd, CH=), 6.58 (1H, ddd, CH=), 6.92 (1H, t, フェニル H-4), 7.01 (1H, d, フェニル H-2, H-6), 7.18-7.26 (2H, m, フェニル H-3, H-5). MS (ESI) m/z 188 [M+H]⁺.

【 0 1 5 3】

【化 7 7】

28b)



亜鉛粉末 (45 g) を、45 分以内に、0 で、28a (18.4 g、98.3 mmol) を 3 / 2 AcOH / ベンゼン 混合物 (250 mL) に溶解した、激しく攪拌した溶液に、分割して加えた。懸濁液を、室温に加温し、22 時間攪拌し、次にセライト上で濾過し、高温 EtOH (3 × 100 mL) で洗浄した。濾液を、真空において、トルエンとの共沸蒸留により濃縮して乾固させた。残留物を、高温 EtOAc (40 mL) 中に懸濁させ、濾過し、高温 EtOAc (40 mL) で洗浄した。濾液を、真空において濃縮して、固体残留物 (18 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE / EtOAc 1 / 1) による精製により、油状物が得られ、これを、Et₂O で粉砕して、純粋な目的化合物 (17 g、収率 91.2%) が得られた。

30

40

【表 6 6】

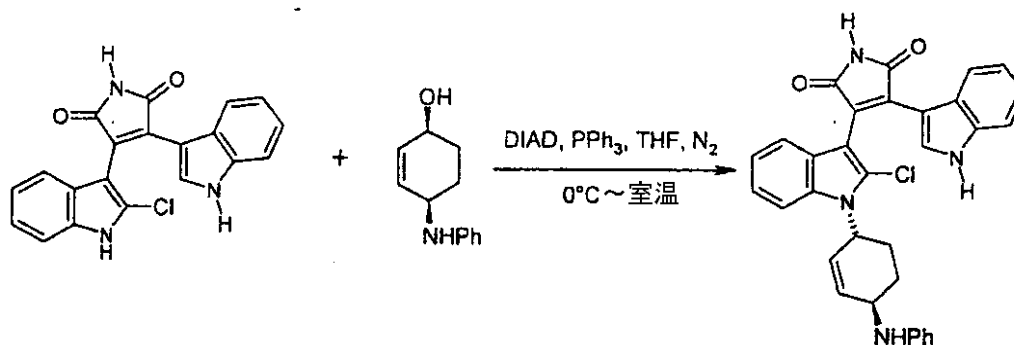
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.58-1.74 (4H, m, CH₂), 3.81 (1H, bd, CH-OH), 4.01 (1H, bm, CH-NH), 4.79 (1H, d, OH), 5.54 (1H, bd, NH), 5.68 (1H, ddd, CH=), 5.77 (1H, ddd, CH=), 6.50 (1H, t, フェニル H-4), 6.60 (2H, d, フェニル H-2, H-6), 7.05 (2H, dt, H-3, H-5). MS (ESI) m/z 190 [M+H]⁺.

50

【 0 1 5 4 】

【 化 7 8 】

28c)



10

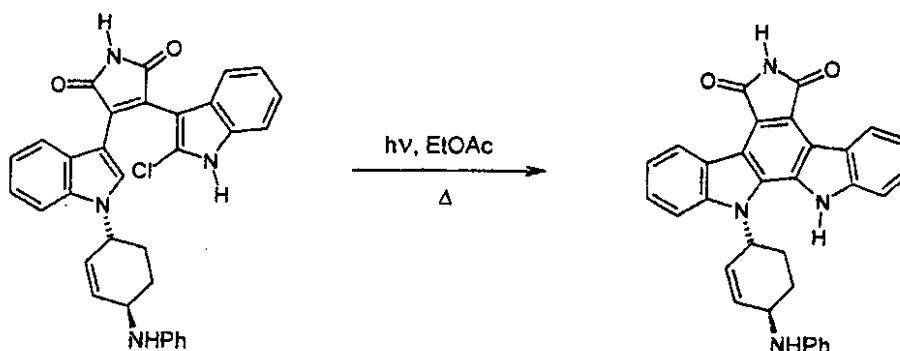
28b (0.95 g, 5 mmol)、23c (1.74 g, 4.8 mmol) および PPh₃ (1.44 g, 5.5 mmol) を乾燥 THF (15 mL) に溶解した溶液を、窒素雰囲気下で 0 °C に冷却し、次に DIAD (1.11 g, 5.5 mmol) を、分割して 5 分において加えた。溶液を室温に加熱し、19 時間攪拌し、次に溶媒を真空において除去した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として DCM / EtOAc 10 / 1) による精製により、目的化合物 (0.94 g) が、粗製物として得られ、これを、最終的な環化条件に直接供した。

20

【 0 1 5 5 】

【 化 7 9 】

28) NAD 148



30

28c (0.92 g、理論的に 1.73 mmol) を EtOAc (50 mL) に溶解した溶液を、ハロゲンランプで 1.5 時間照射した。溶液を、室温に冷却し、沈殿物を濾過し、EtOAc (10 mL) および Et₂O (10 mL) で洗浄し、真空において乾燥して、第 1 の群の純粋な目的化合物 (0.3 g) が得られた。濾液を、さらに 2 時間照射し、前述のように処理して、第 2 の群の純粋な目的化合物 (0.21 g、合計収率 55.0%) が得られた。

40

【 表 6 7 】

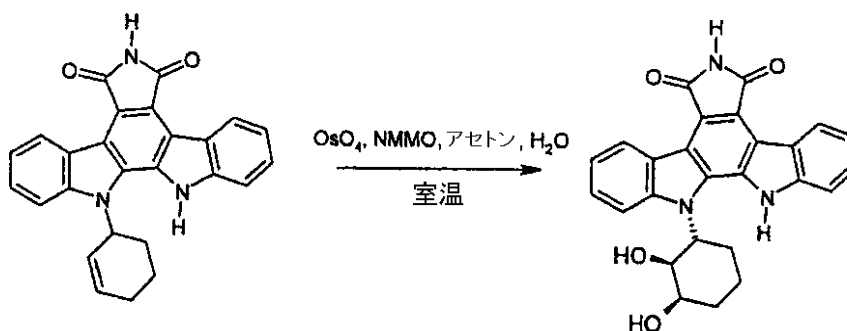
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.36 (1H, m, CH₂), δ 2.40-2.65 (3H, m, CH₂) 4.77 (1H, bs, CH-N), 6.26 (1H, d, CH=), 6.48 (2H, d, CH= + CH-NH), 7.32 (2H, m, 芳香族 Hs), 7.49-7.57 (4H, m, 芳香族 Hs), 7.64-7.74 (3H, m, 芳香族 Hs), 8.03 (1H, d, 芳香族 Hs) 8.12 (1H, d, 芳香族 Hs), 9.58 (1H, d, インドール H-4), 9.66 (1H, d, インドール H-4), 11.41 (1H, s, イミド NH), 12.58 (1H, bs, インドール NH). MS (ESI) m/z 397 [M+H]⁺.

【 0 1 5 6 】

例 29 - NAD 078

50

【化 8 0】
29)



10

アセトン (60 mL) 中の 22 (0.2 g、0.49 mmol) を、NMMO (90 mg、0.75 mmol) をアセトン (5 mL) に溶解した溶液および OsO_4 (tBuOH 中 2.5%、250 μL 、触媒) で、室温で順次処理した。混合物を、72 時間攪拌し、次に真空において、約 10 mL の容積に濃縮し、 -5°C に冷却した。濾過の後に、固体残留物を、冷アセトン、次に Et_2O で洗浄し、真空において乾燥して、純粋な目的化合物 (0.19 g、収率 88.1%) が得られた。

【表 6 8】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.60-1.71 (1H, m, CH_2), 1.76-2.24 (4H, m, CH_2), 2.66-2.78 (1H, m, CH_2), 4.21 (1H, bs, OH), 4.36 (1H, bd, OH), 5.33-5.62 (3H, m, $\text{CH-N} + \text{CH-OH}$), 7.38 (2H, t, インドールHs), 7.52-7.63 (2H, m, インドールHs), 7.79 (1H, d, インドールH-7), 8.04 (1H, d, インドールH-7), 9.11 (1H, d, インドールH-4), 9.20 (1H, d, インドールH-4), 11.06 (1H, bs, イミドNH), 11.18 (1H, bs, インドールNH).
MS (ESI) m/z 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

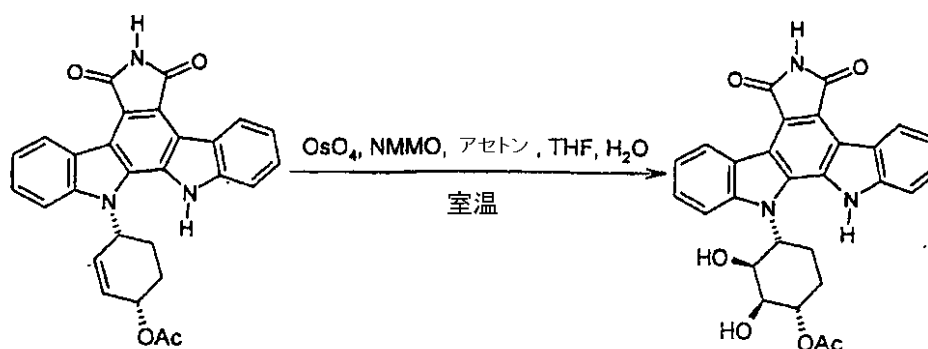
20

【 0 1 5 7】

例 30 - NAD 140

【化 8 1】

30)



30

24 (0.1 g、0.22 mmol) をアセトン / THF 2 / 1 の混合物 (30 mL) に溶解した溶液を、アセトン (4 mL) 中の NMMO (60 mg、0.51 mmol) および OsO_4 (tBuOH 中 2.5%、100 μL 、触媒) で、室温で順次処理した。混合物を、3 日間攪拌し、次に真空において濃縮した。残留物を、混合物 THF / EtOAc 1 / 1 (60 mL) に溶解し、1 M の HCl (2 \times 30 mL)、次に水 (20 mL) で洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗製の生成物 (0.12 g) を、高温 EtOAc (2 mL) 中で粉碎し、濾過し、 Et_2O で洗浄して、純粋な目的化合物 (80 mg、収率 73.0%) が得られた。

40

【表 6 9】

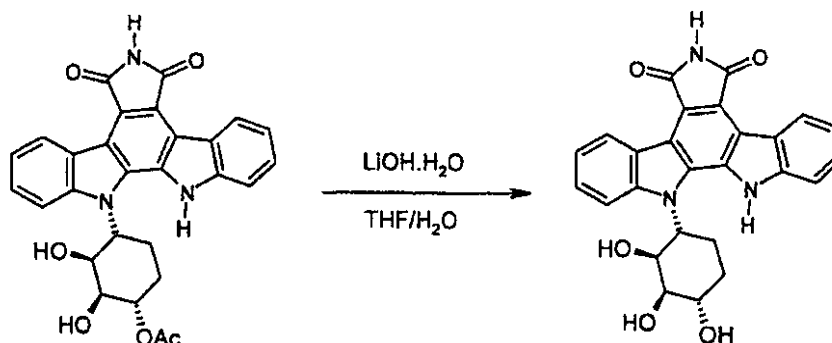
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.86 (1H, bs, CH_2), 2.06 (1H, m, CH_2), 2.25 (3H, s, OCOCH_3), 2.35 (1H, t, CH_2), 2.88 (1H, dq, CH_2), 4.02-4.06 (1H, m, CH-OH), 4.51-4.58 (1H, m, CH-OH), 5.07 (1H, d, CH-OAc), 5.26 (1H, d, OH), 5.38 (1H, dt, CH-N), 5.96 (1H, d, OH), 7.38 (2H, q, インドールHs), 7.60 (2H, t, インドールHs), 7.78 (1H, d, インドールH-7), 7.87 (1H, d, インドールH-7), 9.11 (1H, d, インドールH-4), 9.23 (1H, d, インドールH-4), 11.04 (1H, bs, イミド NH), 11.29 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 1 5 8 】

例 3 1 - N A D 1 4 9

【化 8 2】

31)



10

20

$\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (390 mg, 9.2 mmol) を水 (2 mL) に溶解した溶液を、30 (230 mg, 0.46 mmol) を THF (6 mL) に懸濁させた、攪拌した懸濁液に、室温で滴加した。溶液を、2 時間攪拌し、次に HCl で中和し、THF (4 mL) および EtOAc (20 mL) を加えることにより、希釈した。混合物を水 (15 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空において濃縮した。粗製物 (0.22 g) を、高温 EtOAc (2 mL) および Et_2O (2 mL) 中で粉砕して、純粋な目的化合物 (200 mg、収率 94.8%) が得られた。

【表 7 0】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.75-1.90 (1H, m, CH_2), 2.00-2.40 (2H, m, CH_2), 3.21-3.32 (1H, m, CH_2), 4.25 (1H, m, CH-OH), 4.60-4.67 (1H, m, CH-OH), 4.90 (1H, d, OH), 5.05-5.22 (3H, m, $\text{CH-OH} + \text{OH}$), 5.60 (1H, bs, OH), 7.15-7.39 (2H, m インドールHs), 7.59-7.65 (2H, m インドールHs), 7.79 (1H, m インドールHs), 7.90 (1H, d, インドールHs), 9.08-9.26 (2H, m インドールH-4), 11.26 (1H, bs, イミド NH), 12.20 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

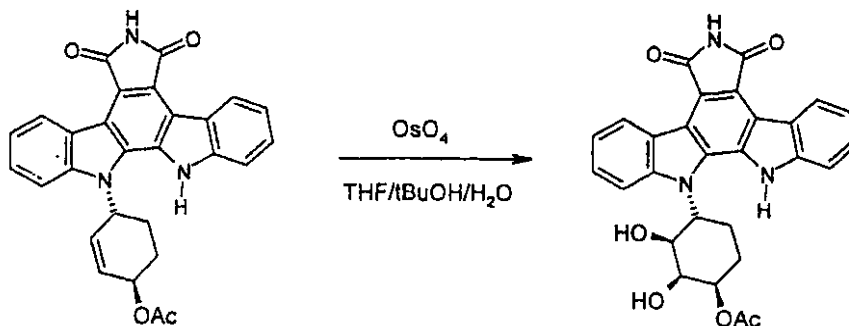
30

【 0 1 5 9 】

例 3 2 - N A D 1 9 0

【化 8 3】

32)



40

OsO_4 ($t\text{BuOH}$ 中 2.5%、6.8 mL、0.54 mmol) および水 (数滴)

50

を、26 (0.25 g、0.54 mmol) を THF (25 mL) に溶解した溶液に、室温で、窒素雰囲気下で加えた。ピリジンを加え (90 μ L、1.08 mmol)、反応混合物を、18時間攪拌した。EtOAc (50 mL) および NaHSO₃ (25 mL) の10%溶液を加え、相を分離した。水層を、EtOAc (20 mL) で抽出し、混ぜ合わせた有機層を、5NのHCl (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。真空において濃縮した後、固体残留物 (0.32 g) を、THF (2 mL) に溶解し、MeOH (10 mL) を加えることにより沈殿させて、純粋な目的化合物 (0.14 g、収率52.0%) が得られた。

【表71】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.79-1.85 (1H, m, CH₂), 2.00-2.04 (1H, m, CH₂), 2.10 (3H, s, OCOCH₃), 2.16-2.31 (1H, m, CH₂), 2.73-2.88 (1H, m, CH₂), 4.25 (1H, bs, CH-OH), 4.46 (1H, m, CH-OH), 5.08-5.13 (1H, m, CH-OAc), 5.34-5.41 (1H, m, CH-N), 5.80-6.00 (2H, bs, OH), 7.37 (2H, インドールHs), 7.50 (1H, dt, インドールHs), 7.60 (1H, dt, インドールHs), 7.75 (1H, d, インドールH-7), 8.12 (1H, d, インドールH-7), 9.10 (1H, d, インドールH-4), 9.18 (1H, d, インドールH-4), 11.05 (1H, bs, インドールNH), 11.17 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) *m/z* 498 [M+H]⁺.

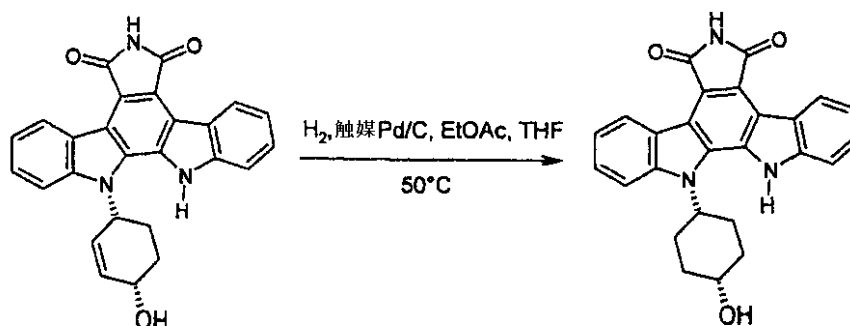
10

【0160】

例33 - NAD 181

【化84】

33)



20

30

水素ガスを、25 (160 mg、0.38 mmol) および10% Pd/C (0.16 g、触媒) を8/12 THF/EtOAc混合物 (20 mL) に懸濁させた、激しく攪拌した懸濁液中に吹き込んだ。次に、懸濁液を、50 に1.5時間加熱し、後に1時間室温において冷却した。水素を、窒素流により除去し、次に触媒を、シリカゲルの短いパッドを通して濾別した。シリカゲルを、EtOAcで洗浄し、混ぜ合わせた有機層を、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物としてPE/EtOAc 1/1) による精製により、純粋な目的化合物 (40 mg、収率25.2%) が得られた。

【表72】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.70-2.20 (6H, m, CH₂), 2.40-2.80 (2H, m, CH₂), 4.31 (1H, bs, CH-OH), 5.32 (1H, m, CH-N), 6.74 (1H, bs, OH), 7.38 (2H, インドールHs), 7.54-7.63 (2H, インドールHs), 7.69 (1H, インドールHs), 8.01 (1H, bd, インドールHs), 9.16 (1H, d, インドールH-4), 9.26 (1H, d, インドールH-4), 11.08 (1H, s, インドールNH), 12.59 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) *m/z* 424 [M+H]⁺.

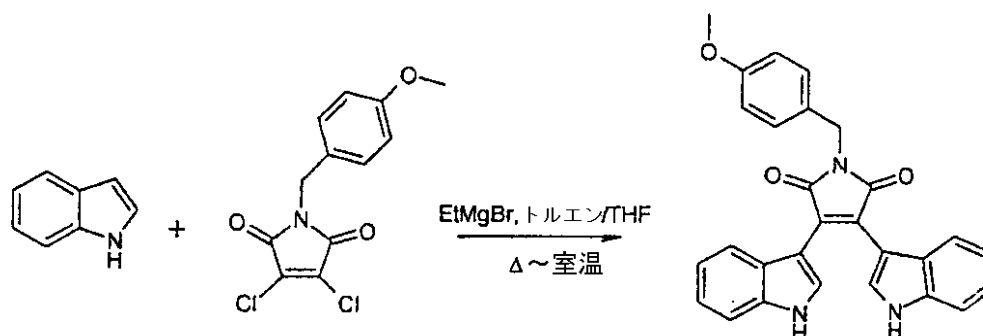
40

【0161】

例34 - NAD 174

【化 8 5】

34a)



10

臭化エチルマグネシウム (Et₂O 中 3 M、100 mL、0.3 mol) を、インドール (35.1 g、0.3 mol) をトルエン/THF の 10/1 混合物 (660 mL) に溶解した溶液に滴加し、この間窒素雰囲気下で攪拌した。溶液を、室温でさらに 1 時間攪拌し、その後化合物 19a (39 g、0.136 mol) をトルエン (250 mL) に溶解した溶液を、1 時間以内に加えた。次に、反応混合物を、4 時間還流させ、室温で一晩攪拌した。溶媒を、真空において濃縮し、残留物を、EtOAc (800 mL) に溶解し、NH₄Cl (150 mL) の飽和溶液で処理し、次に水 (2 × 100 mL) で洗浄した。次に、有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗製の残留物を、CH₂Cl₂ (200 mL) 中で還流させ、-20℃ に冷却し、濾過し、冷 CH₂Cl₂ で 2 回洗浄して、乾燥後、純粋な目的化合物 (40.5 g、収率 67.2%) が得られた。

20

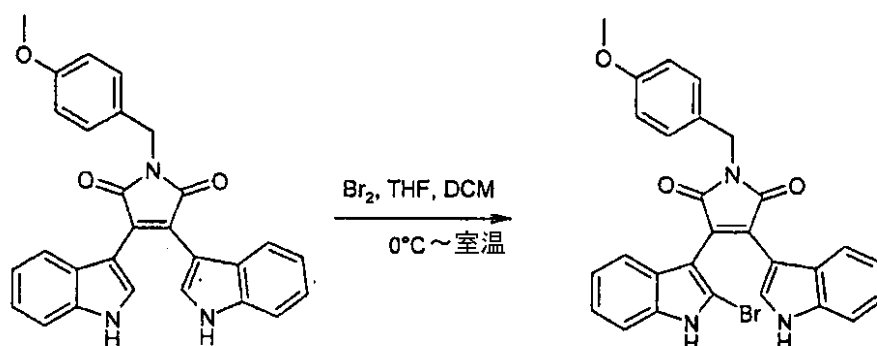
【表 7 3】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.72 (3H, s, OCH₃), 4.69 (2H, s, CH₂-N), 6.62-7.00 (8H, m, 芳香族 Hs), 7.30 (2H, d, 芳香族 Hs), 7.35 (2H, d, 芳香族 Hs), 7.89 (2H, s, インドール H-2), 11.70 (2H, bs, インドール NH). MS (ESI) m/z 448 [M+H]⁺.

【 0 1 6 2 】

【化 8 6】

34b)



40

34a (35 g、78.2 mmol) を DCM/THF 7/6 (1300 mL) に溶解した溶液を、0℃ に冷却した。臭素 (12.5 g、78.2 mmol) を DCM (50 mL) に溶解した溶液を、1 時間以内に加えた。得られた溶液を、1 時間 0℃ において攪拌し、冷却浴を取り外し、溶液を、さらに 30 分間、室温で攪拌し、NaHCO₃ の飽和溶液 (200 mL) で洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空において濃縮して、固体残留物 (49.7 g) が得られた。粗製の生成物を、アセトニトリル (55 mL) から再結晶して、第 1 の群の純粋な目的化合物 (14.4 g) が得られた。母液を、濃縮して乾固させ、DCM から結晶させて、第 2 の群の純粋な目的化合物 (16.7 g、合計収率 76.0%) が得られた。

50

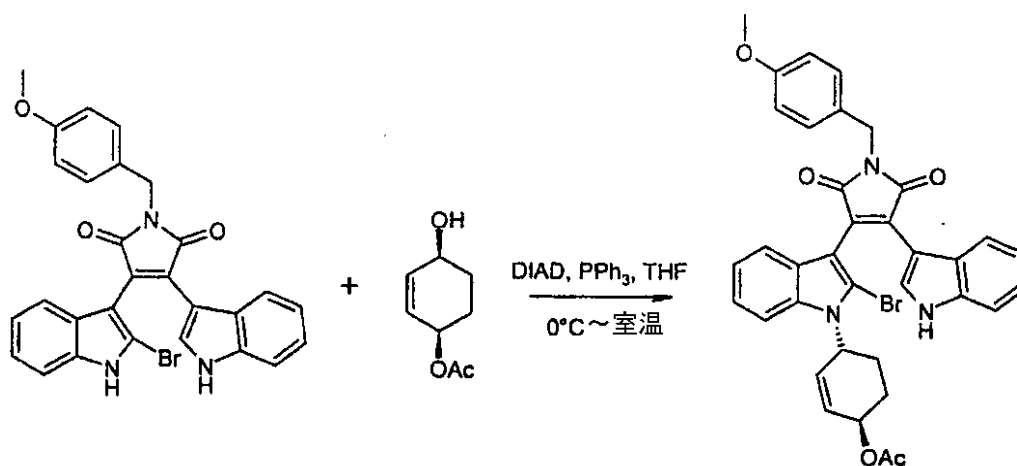
【表 7 4】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 3.70 (3H, s, OCH_3), 4.65 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-N}$), 6.35 (2H, d, フェニル Hs), 6.50-6.60 (2H, m, フェニル Hs), 6.90-7.20 (4H, m, インドール Hs), 7.30-7.40 (4H, d, インドール Hs), 8.10 (1H, s, インドール H-2), 11.90 (1H, bs, インドール NH) 12.45 (1H, bs, インドール NH). MS (ESI) m/z 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 1 6 3 】

【化 8 7】

34c)



10

20

34b (2.14 g, 4.07 mmol)、26b (1.02 g, 6.05 mmol) およびトリフェニルホスフィン (2.10 g, 8 mmol) を、THF (20 mL) に溶解した。溶液を 0 に冷却し、DIAD (1.62 g, 8 mmol) を、滴加した。添加の終了時に、溶液を室温に加熱し、1時間攪拌した。次に、2滴の水を加え、その後溶媒を真空において除去して、油状残留物が得られ、これを、さらに、二重フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc/NEt₃ 1/1/10 および DCM/EtOAc 20/1) により精製して、純粋な目的化合物 (1.17 g, 43.4%) が得られた。

30

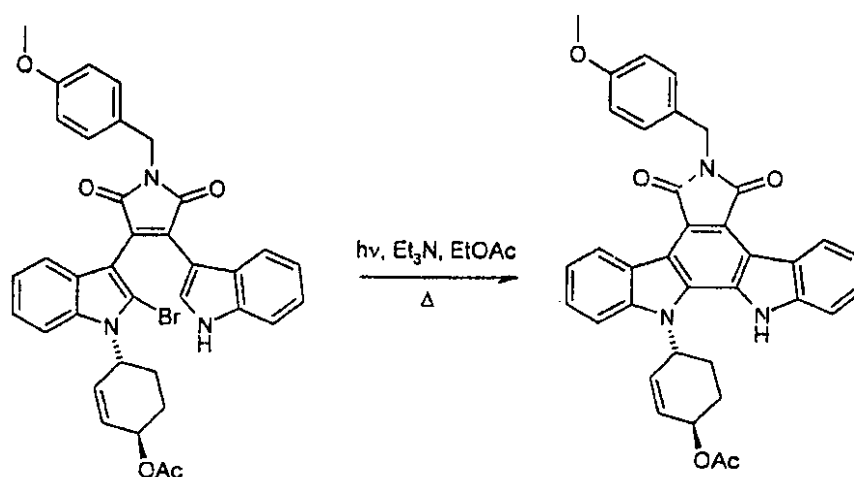
【表 7 5】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.72-1.90 (2H, m, CH_2), 1.99 (3H, s, OCOCH_3), 2.00-2.20 (2H, m, CH_2), 3.70 (3H, s, OCH_3), 4.65 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-N}$), 5.30 (1H, m, CH-OAc), 5.55 (1H, m, CH-N), 5.80 (1H, m, CH=), 5.95 (1H, m, CH=), 6.25 (1H, d, 芳香族 Hs), 6.45-6.55 (1H, m, 芳香族 Hs), 6.90-7.10 (5H, m, 芳香族 Hs), 7.15-7.20 (2H, m, 芳香族 Hs), 7.27-7.55 (2H, m, 芳香族 Hs), 7.65 (1H, m, 芳香族 Hs), 8.15 (1H, s, インドール H-2), 11.90 (1H, bs, インドール NH). MS (ESI) m/z 665 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 1 6 4 】

【化 8 8】

34d)



10

33c (1.10 g、1.66 mmol) および Et_3N (8 mL、55 mmol) を EtOAc (30 mL) に溶解した溶液を、ハロゲンランプで照射した。3時間の照射の後に、溶液を、室温に冷却し、濾過した。溶液を水 (2 × 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空において濃縮した (1.06 g)。次に、粗製物を、 EtOAc (3 mL) から再結晶して、純粋な目的化合物 (0.36 g、収率 36.8%) が得られた。

20

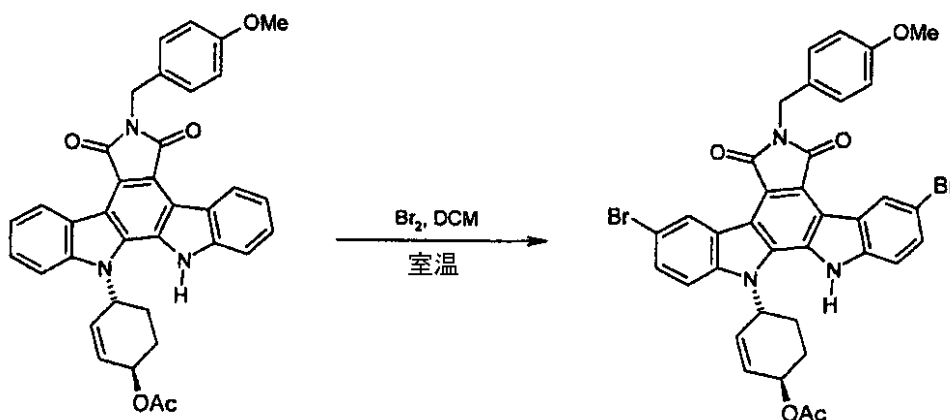
【表 7 6】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8.2.00 (3H, s, OCOCH_3), 2.10-2.30 (3H, m, CH_2), 2.40-2.50 (1H, m, CH_2), 3.65 (3H, s, OCH_3), 4.75 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-NCO}$), 5.60-5.80 (1H, bs, CH-OH), 6.15 (1H, d, CH=), 6.22 (1H, bs, CH-N), 6.30 (1H, d, CH=), 6.70 (2H, d, 芳香族 Hs), 7.35-7.40 (4H, m, 芳香族 Hs), 7.45-7.60 (2H, m, 芳香族 Hs), 7.75 (2H, m, 芳香族 Hs), 9.10 (1H, d, インドールH-4), 9.20 (1H, d, インドールNH), 11.95 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 584 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0165】

【化 8 9】

34) NAD 174



40

臭素 (0.38 g、2.4 mmol) を、室温で、33d (0.47 g、0.81 mmol) を DCM (100 mL) に溶解した溶液に滴加した。溶液を、3時間攪拌し、得られた懸濁液を、濾過した。濾液を、亜硫酸ナトリウム水溶液 (30 mL) で洗浄し、次に硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過および蒸発の後に、固体残留物を、 EtOAc (2 mL) から再結晶した。沈殿物を濾過し、 EtOAc (1 mL) および Et_2O (3 × 2 mL) で洗浄し、真空において乾燥して、純粋な目的化合物 (0.37 g、収率 62.7%) が得られた。

50

【表 7 7】

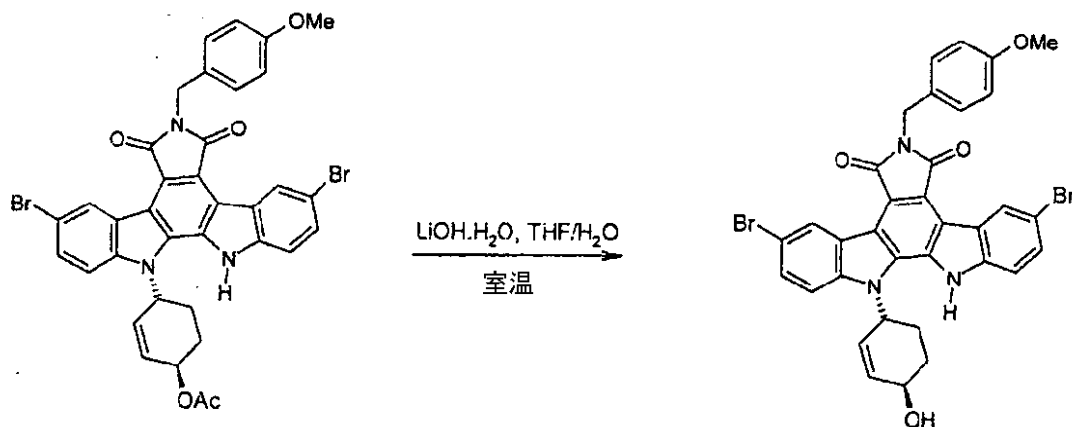
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.13 (3H, s, OCOCH_3), 2.17-2.48 (4H, m, CH_2), 3.68 (3H, s, OCH_3), 4.53 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-N}$), 5.69 (1H, m, CH-OAc), 6.10 (2H, d, CH=), 6.22 (1H, d, CH-N), 6.87 (2H, d, 芳香族 Hs), 7.26 (2H, d, 芳香族 Hs), 7.56-7.72 (4H, m, 芳香族 Hs), 9.08 (1H, s, インドール H-4), 9.15 (1H, d, インドール H-4), 12.19 (1H, bs, インドール NH). MS (ESI) m/z 740 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 1 6 6 】

例 3 5 - N A D 1 7 6

【化 9 0】

35)



10

20

水 (1 mL) 中の $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.13 g, 3 mmol) を、34 (0.11 g, 0.15 mmol) を THF (6 mL) に溶解した、攪拌した溶液に滴加した。溶液を、室温で一晩攪拌し、次に 1 N の HCl で中和した。混合物を、 EtOAc (30 mL) および水 (20 mL) で希釈した。有機層を、水 (20 mL) で洗浄し、次に硫酸ナトリウム上で乾燥した。濃縮後、粗製の生成物 (0.11 g) を、高温 EtOAc (2 mL) 中で粉碎して、濾過および真空における乾燥の後に、純粋な目的化合物 (70 mg、収率 67.0%) が得られた。

【表 7 8】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.90-2.3 (4H, m, CH_2), 3.69 (3H, s, OCH_3), 4.49 (1H, m, OH), 4.63 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-N}$), 5.21 (1H, d, CH-OH), 5.97 (1H, d, CH-N), 6.06 (1H, m, CH=), 6.13 (1H, d, CH=), 6.88 (2H, d, 芳香族 Hs), 7.3 (2H, d, 芳香族 Hs), 7.59-7.73 (4H, m, 芳香族 Hs), 9.14 (1H, s, インドール H-4), 9.21 (1H, d, インドール H-4), 12.26 (1H, s, インドール NH). MS (ESI) m/z 698 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

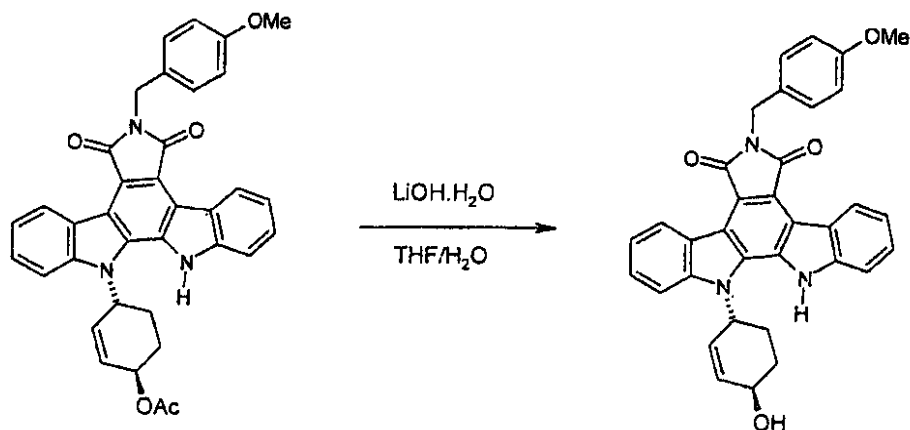
30

【 0 1 6 7 】

例 3 6 - N A D 1 3 3

【化91】

36a)



10

高温水(3 mL)に溶解したLiOH·H₂O(0.84 g、20 mmol)を、34 d(0.59 g、1.1 mmol)をTHF(6 mL)に溶解した、攪拌した溶液に滴加した。溶液を、2時間50℃で、および2時間室温で攪拌し、次に数滴の37% HClで中和した。混合物を、EtOAc(30 mL)および水(20 mL)で希釈した。有機層を分離し、水(20 mL)で洗浄し、次に硫酸ナトリウム上で乾燥した。真空において濃縮した後、粗製の生成物(0.57 g)を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離剤混合物としてPE/EtOAc 1/1)により精製した。得られた固体を、EtOAcから再結晶して、濾過および真空における乾燥の後に、純粋な目的化合物(0.28 g、収率51.3%)が得られた。

20

【表79】

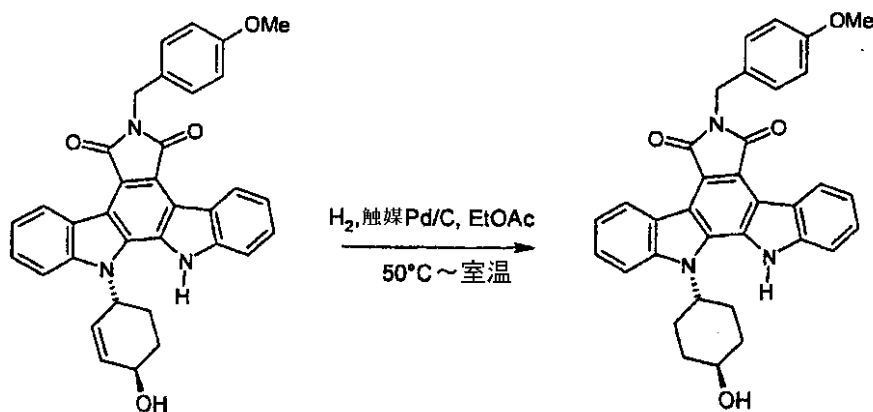
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.01-2.19 (3H, m, CH₂), 2.26-2.34 (1H, m, CH₂), 3.69 (3H, s, OCH₃), 4.52 (1H, bs, OH), 4.76 (2H, s, CH₂-NCO), 5.19 (1H, d, CH-N), 5.99 (1H, d, CH-OH), 6.11 (2H, d, CH=), 6.89 (2H, d, 芳香族 Hs), 7.32-7.36 (4H, m, 芳香族 Hs), 7.54 (2H, dt, 芳香族 Hs), 7.78 (2H, t, 芳香族 Hs), 9.09 (1H, d, インドールH-4), 9.17 (1H, d, インドールH-4), 12.09 (1H, bs, インドールNH) MS (ESI) m/z 698 [M+H]⁺.

【0168】

30

【化92】

36) NAD 133



40

水素を、36a(280 mg、0.52 mmol)および10% Pd/C(0.15 g、触媒)をEtOAc(10 mL)に懸濁させた、激しく攪拌した懸濁液中に吹き込んだ。懸濁液を、50℃に4時間加熱し、次に室温で一晩攪拌した。水素を、窒素流により押し流し、触媒を、シリカゲルの短いパッドを通して濾別し、溶出液を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離剤として純粋なEtOAc)による精製、続いてMeOH(2 mL)からの結晶により、純粋な目的化合物(0.6 g、46.7%)が

50

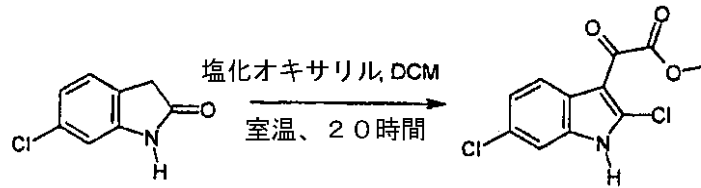
得られた。

【0169】

例37-NAD 244

【化93】

37a)



10

6-クロロオキシインドール(16.3g、97.3mmol)を、塩化オキサリル(16.7mL、195mmol)をDCM(60mL)に溶解した、激しく攪拌した溶液に、室温で5分以内に分割して加えた。20時間後、懸濁液を濾過し、固体を、DCM(4×10mL)で洗浄した。80℃で2時間真空において乾燥した後に、残留物を、Et₂O(80mL)に懸濁させ、乾燥メタノール(7.7mL、190mmol)を、1部で、激しく攪拌した混合物に室温に加えた。懸濁液を、30分間攪拌し、濾過し、固体を、Et₂O(3×10mL)で洗浄し、真空において乾燥して、純粋な目的化合物(14.7g、収率56.0%)が得られた。

20

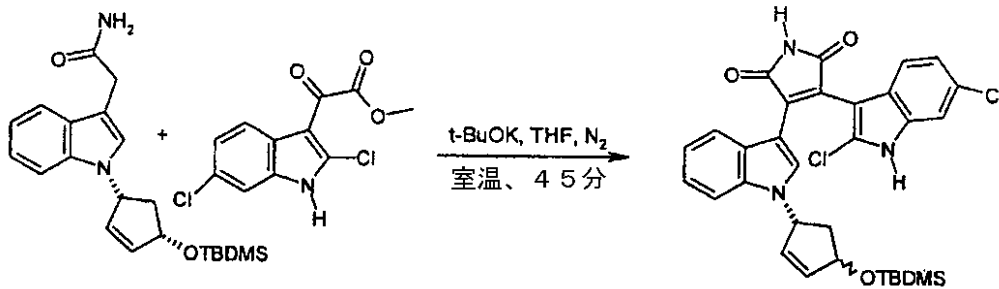
【表80】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.92 (3H, s, CH₃-O), 7.35 (1H, dd, インドールH-5), 7.50 (1H, s, インドールH-7), 8.05 (1H, bd, インドールH-4), 13.60 (1H, bs, NH). MS (APCI) m/z 272 [M+H]⁺.

【0170】

【化94】

37b)



30

カリウム t - ブトキシド (THF 中 1 M、28 mL、28 mmol) を、37a (2.5 g、9.18 mmol) および 1 g (1.7 g、4.59 mmol) を乾燥 THF (20 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、室温で窒素雰囲気下で滴加した。45分後、反応物を、EtOAc (200 mL) で希釈し、水 (100 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。粗製の残留物 (2.92 g、定量的収率) を、次の段階のために十分純粋であると考慮した。

40

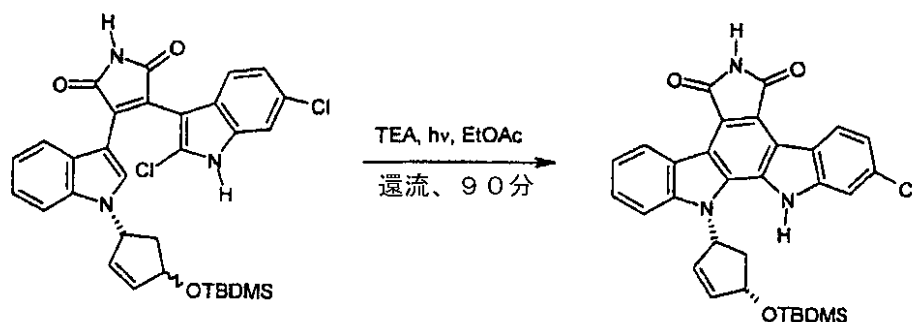
【表81】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.14 (3H, s, CH₃-Si), 0.21 (3H, s, CH₃-Si), 0.95 (9H, t, tBu), 1.60 (1H, dt, CH₂), 3.05 (1H, m, CH₂), 5.15 (1H, bt, CH-O), 6.30 (2H, m, CH=CH), 6.40 (1H, bt, CH-N), 7.38 (4H, m, インドールHarom), 7.75 (1H, d, インドールH-7), 8.05 (1H, d, インドールH-4), 9.23 (1H, d, インドールH-4), 11.10 (1H, bs, イミドNH), 12.10 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 556 [M+H]⁺.

【0171】

【化 9 5】

37c)



10

37b (2.9 g、4.89 mmol) およびトリエチルアミン (1.39 mL、10 mmol) を EtOAc (50 mL) に溶解した溶液を、ハロゲンランプで照射した。90分照射した後に、溶液を、室温に冷却し、水 (2 × 50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空において濃縮して、固体残留物 (2.5 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 85/15 ~ 1/1) による精製により、純粋な目的化合物 (1.3 g、収率 47.8%) が、他の生成物と共に得られた。

【表 8 2】

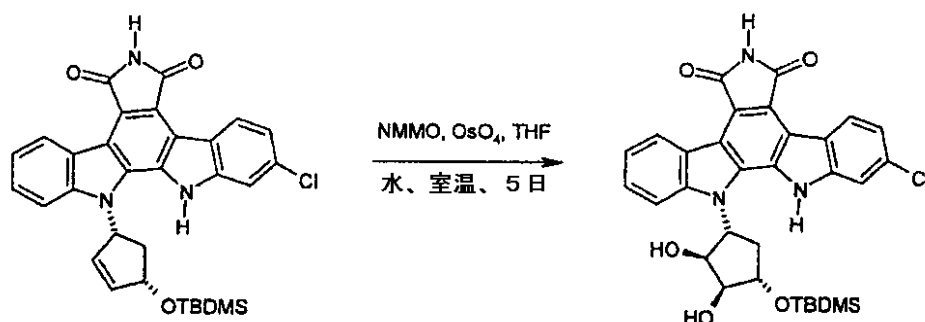
20

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.14 (3H, s, CH₃-Si), 0.21 (3H, s, CH₃-Si), 0.95 (9H, tBu), 2.20 (1H, dt, CH₂), 3.30 (1H, m, CH₂), 4.90 (1H, bt, CH-O), 6.10-6.20 (2H, m, CH=CH), 6.40 (1H, bt, CH-N), 6.60 (1H, m, Harom), 7.05 (2H, m, Harom), 7.40 (2H, m, インドールHarom), 7.75 (1H, d, インドールH-7), 8.05 (1H, s, Harom), 11.10 (1H, bs, イミドNH), 12.35 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 592 [M+H]⁺.

【 0 1 7 2 】

【化 9 6】

37d)



30

アセトン (10 mL) 中の N - メチルモルホリン N - オキシド (120 mg、1 mmol) を、37c (280 mg、0.5 mmol) をアセトン (5 mL) に溶解した溶液に、室温で滴加した。次に、四酸化オスミウム (t - BuOH に溶解した 2.5% w/w 溶液、0.45 mL、触媒) および水 (数滴、触媒) を加え、室温での攪拌を、5日間継続した。得られた懸濁液を濾過し、固体を、アセトンで繰り返し洗浄し、乾燥して、純粋な目的化合物 (240 mg、収率 81.1%) が得られた。

40

【表 8 3】

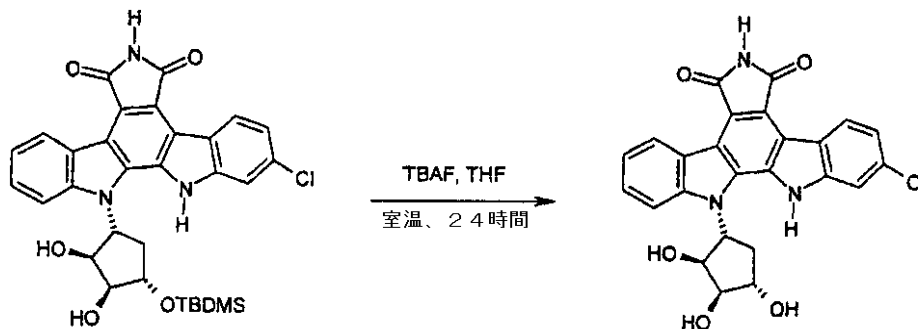
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.25 (6H, s, CH₃-Si), 1.05 (9H, tBu), 2.45 (1H, dt, CH₂), 3.10 (1H, m, CH₂), 3.40 (2H, m, 2-CH-OH + 3-CH-OH), 3.80 (1H, d, OH), 4.35 (1H, d, OH), 5.05 (1H, bt, CH-OSi), 5.65 (1H, bt, CH-N), 7.55 (3H, m, Harom), 7.85 (1H, d, インドールH-7), 8.45 (1H, d, インドールH-7), 9.15 (1H, d, インドールH-4), 9.25 (1H, d, インドールH-4), 11.10 (1H, bs, イミドNH), 11.80 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 590 [M+H]⁺.

50

【 0 1 7 3 】

【 化 9 7 】

37) NAD 244



10

フッ化テトラブチルアンモニウム (THF 中 1 M、0.67 mL、0.67 mmol) を、37 d (195 mg、0.33 mmol) を乾燥 THF (5 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、窒素雰囲気下で室温で滴加した。24 時間後、溶液を、EtOAc (50 mL) で希釈し、1 N の HCl (20 mL) および水 (2 × 20 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、粗製物 (180 mg) が得られた。調製用クロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として EtOAc) により、

20

【 表 8 4 】

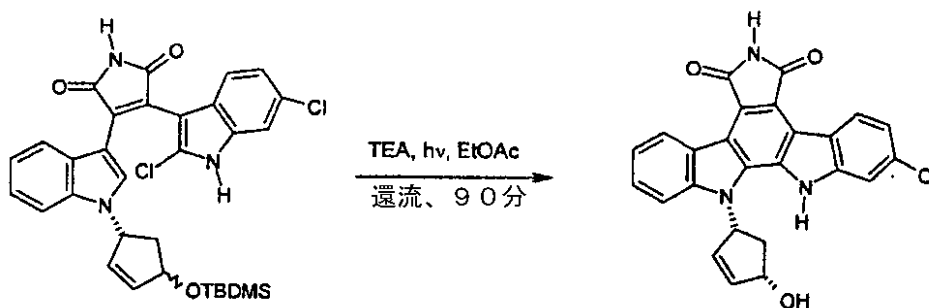
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.45 (1H, dt, CH_2), 3.10 (1H, m, CH_2), 3.95 (1H, d, OH), 4.20 (1H, d, OH), 5.05 (4- CH-OH), 5.15 (1H, m, 2- CH-OH), 5.25 (2H, m, 3- CH-OH), 5.65 (1H, bt, CH-N), 7.45 (2H, m, Harom), 7.65 (1H, d, インドール Harom), 7.75 (1H, bs, インドール Harom), 8.20 (1H, m, Harom), 9.15 (1H, d, インドール H-4), 9.25 (1H, d, インドール H-4), 11.15 (1H, bs, イミド NH), 11.80 (1H, bs, インドール NH). MS (ESI) m/z 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 1 7 4 】

例 38 - NAD 245

【 化 9 8 】

38)



30

40

37 b (2.9 g、4.89 mmol) およびトリエチルアミン (1.39 mL、10 mmol) を EtOAc (50 mL) に溶解した溶液を、ハロゲンランプで照射した。90 分の照射の後に、溶液を、室温に冷却し、水 (2 × 50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空において濃縮して、固体残留物 (2.5 g) が得られた。わずかに不純なフラクション (150 mg) のフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE / EtOAc 85 / 15 ~ 1 / 1)、続いて調製用 TLC (シリカゲル、溶離剤混合物として PE / EtOAc 1 / 1) による精製により、純粋な目的化合物 (85 mg、収率 3.15%) が、主要でない成分として、他の生成物と共に得られた。

【表 8 5】

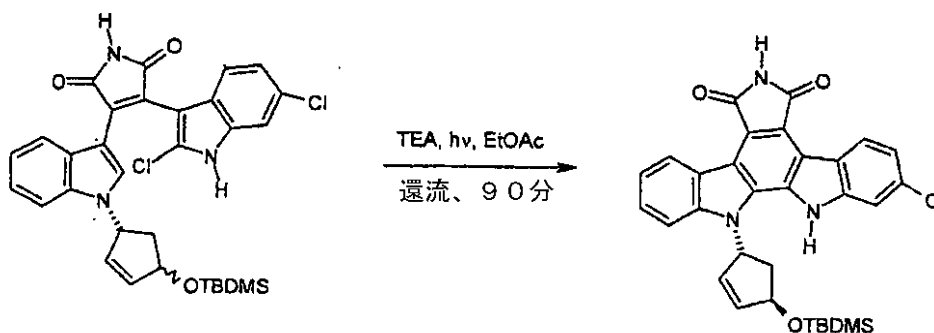
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.20 (1H, dt, CH_2), 3.25 (1H, m, CH_2), 5.05 (1H, bt, CH-O), 5.55 (1H, d, OH), 6.30 (2H, m, CH=CH), 6.40 (1H, bt, CH-N), 7.45 (3H, m, Harom), 7.75 (1H, d, インドールH-7), 8.05 (1H, d, インドールH-7), 9.15 (1H, d, インドールH-4), 9.25 (1H, d, インドールH-4), 11.15 (1H, s, イミド NH), 12.10 (1H, s, インドールNH). MS (ESI) m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0175】

例 39 - NAD 265

【化 99】

39a)



10

20

37b (2.9 g, 4.89 mmol) およびトリエチルアミン (1.39 mL, 10 mmol) を EtOAc (50 mL) に溶解した溶液を、ハロゲンランプで照射した。90 分の照射の後に、溶液を、室温に冷却し、水 (2 × 50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空において濃縮して、固体残留物 (2.5 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE / EtOAc 85 / 15 ~ 1 / 1) による精製により、純粋な目的化合物 (125 mg, 収率 5.8%) が、主要でない成分として、他の生成物と共に得られた。

【表 8 6】

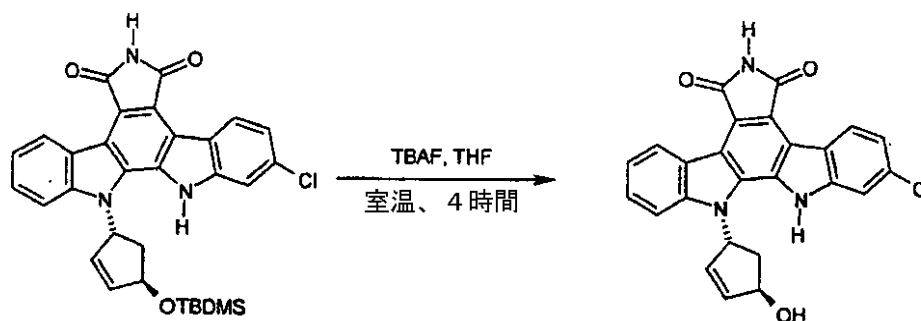
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.21 (6H, s, $\text{CH}_3\text{-Si}$), 0.95 (9H, tBu), 2.55 (2H, m, CH_2), 5.50 (1H, bt, CH-O), 6.30 (2H, m, CH=CH), 6.80 (1H, bt, CH-N), 7.40 (2H, m, インドールHarom), 7.55 (2H, m, Harom), 7.75 (1H, d, インドールH-7), 9.13 (1H, d, インドールH-4), 9.23 (1H, d, インドールH-4), 11.10 (1H, bs, イミド NH), 12.30 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

【0176】

【化 100】

39) NAD 265



40

フッ化テトラブチルアンモニウム (THF 中 1 M, 0.44 mL, 0.44 mmol) を、39a (120 mg, 0.22 mmol) を乾燥 THF (5 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、窒素雰囲気下で室温で滴加した。4 時間後、溶液を EtOAc (50 mL) で希釈し、1 N の HCl (20 mL) および水 (2 × 20 mL) で洗浄した。有機層を、

50

硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、純粋な目的化合物 (73 mg、収率75.0%) が得られた。

【表87】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.55 (2H, m, CH₂), 5.30 (1H, bt, CH-O), 6.30 (2H, m, CH=CH), 6.80 (1H, bt, CH-N), 7.40 (2H, m, インドールHarom), 7.55 (2H, m, Harom), 7.75 (1H, d, インドールH-7), 9.13 (1H, d, インドールH-4), 9.23 (1H, d, インドールH-4), 11.10 (1H, bs, イミド NH), 12.30 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 442 [M+H]⁺.

【0177】

例40 - NAD 247

【化101】

40a)



ジメチルアミノピリジン (7.2 g、60.0 mmol) を、1 (4.2 g、10.3 mmol) および無水酢酸 (10 mL) を THF (120 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、室温で加えた。攪拌を48時間継続し、次に懸濁液を、2 Nの HCl (200 mL) 中に0 で攪拌しながら注入した。沈殿物を濾過し、水で完全に洗浄した。乾燥した固体を、純粋な目的化合物 (4.6 g、収率90.7%) として特徴づけした。

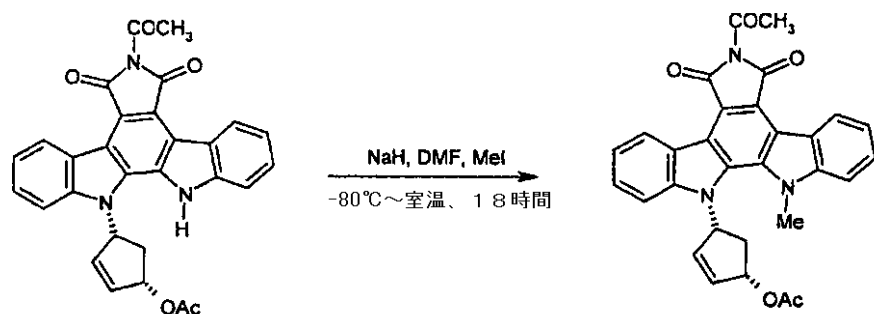
【表88】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.14 (3H, s, CH₃-COO), 2.25 (1H, m, CH₂), 2.65 (3H, s, CH₃-CON), 3.40 (1H, m, CH₂), 5.85 (1H, bt, CH-OAc), 6.40 (1H, dt, CH=), 6.50 (1H, bt, CH-N), 6.60 (1H, bd, CH=), 7.45 (4H, m, インドールHarom), 7.80 (1H, d, インドールH-7), 7.85 (1H, d, インドールH-7), 9.15 (1H, d, インドールH-4), 9.25 (1H, d, インドールH-4), 12.20 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 492 [M+H]⁺.

【0178】

【化102】

40b)



40a (250 mg、0.5 mmol) を乾燥 DMF (5 mL) に溶解した溶液を、水素化ナトリウム (60% 鉱油懸濁液、40 mg、1 mmol) を乾燥 DMF (5 mL) に懸濁させた懸濁液に、室温で、窒素雰囲気下で滴加した。30分攪拌した後に、懸濁液を、-80 に冷却し、MeI (0.315 mL、5 mmol) を乾燥 DMF (5 mL) に

10

20

30

40

50

溶解した溶液を、滴加した。2時間後、反応混合物を、室温に加温し、16時間攪拌した。希釈 (EtOAc、100 mL)、洗浄 (0.1 NのHCl、50 mLおよび水、2 × 50 mL)、乾燥および濃縮の後に、粗製物 (300 mg) が得られた。フラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、溶離剤混合物として2/3 EtOAc/PE) により、純粋な表題化合物 (75 mg、収率29.8%) が得られた。

【表89】

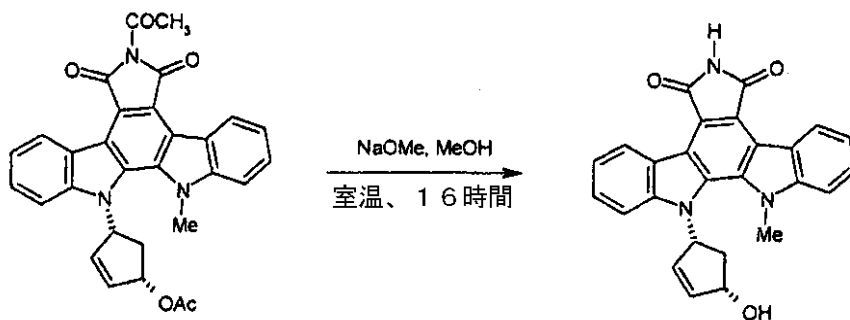
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.35 (3H, s, N- CH_3), 2.15 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-COO}$), 2.25 (1H, m, CH_2), 2.68 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-CON}$), 3.15 (1H, m, CH_2), 5.75 (1H, bt, CH-OAc), 6.15 (1H, dt, CH=), 6.30 (2H, m, $\text{CH-N} + \text{CH=}$), 7.45 (1H, m, インドール H_{arom}), 7.55 (1H, d, インドール H_{arom}), 7.85 (4H, md, インドール H_{arom}), 9.15 (2H, dd, インドール H-4). MS (ESI) m/z 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

【0179】

【化103】

40) NAD 247



20

40b (70 mg、13.8 mmol) およびナトリウムメトキシド (2 mg、触媒) を MeOH (5 mL) に溶解した溶液を、16時間室温で攪拌した。得られた懸濁液を、濾過し、固体を、冷 MeOH で洗浄し、真空下で乾燥して、純粋な目的化合物 (30 mg、収率51.7%) が得られた。

【表90】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.25 (3H, s, N- CH_3), 2.30 (1H, dt, CH_2), 3.05 (1H, m, CH_2), 4.85 (1H, bq, CH-OH), 5.58 (1H, s, OH), 6.30 (2H, s, CH=CH), 6.41 (1H, bt, CH-N), 7.39 (2H, dt, インドール H_s), 7.53 (1H, dt, インドール H_s), 7.60 (1H, dt, インドール H_s), 7.79 (1H, d, インドール H-7), 8.04 (1H, d, インドール H-7), 9.14 (1H, d, インドール H-4), 9.23 (1H, d, インドール H-4), 11.10 (1H, bs, イミド NH). MS (ESI) m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

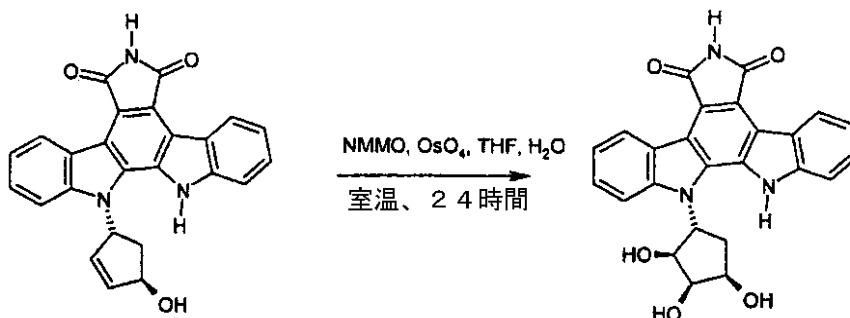
30

【0180】

例41 - NAD 254

【化104】

41)



40

アセトン (20 mL) 中の N-メチルモルホリン N-オキシド (240 mg、2 mmol) を、4 (408 mg、1 mmol) をアセトン (10 mL) に溶解した溶液に、室温

50

で滴加した。次に、四酸化オスミウム (*t*-BuOH に溶解した 2.5% w/w 溶液、0.9 mL、触媒) および水 (数滴、触媒) を加え、室温での攪拌を、24 時間継続した。溶液を濃縮し、EtOAc (100 mL) で吸収させ、洗浄し (飽和重亜硫酸ナトリウム、2 × 50 mL および水、2 × 50 mL)、乾燥し、濃縮して、残留物 (500 mg) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として EtOAc) により、純粋な表題化合物 (75 mg、収率 17.0%) が得られた。

【表 9 1】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.80 (2H, dt, CH₂), 4.05 (1H, m, CH-OH), 4.70 (2H, m, CH-OH), 4.85 (1H, d, OH), 5.00 (1H, d, OH), 5.25 (1H, d, OH), 5.75 (1H, bt, CH-N), 7.45 (2H, m, Harom), 7.65 (2H, m, Harom), 7.75 (1H, d, インドール H-7), 7.85 (1H, d, インドール H-7), 9.15 (1H, d, インドール H-4), 9.25 (1H, d, インドール H-4), 11.15 (1H, bs, イミド NH), 11.65 (1H, bs, インドール NH). MS (ESI) *m/z* 442 [M+H]⁺.

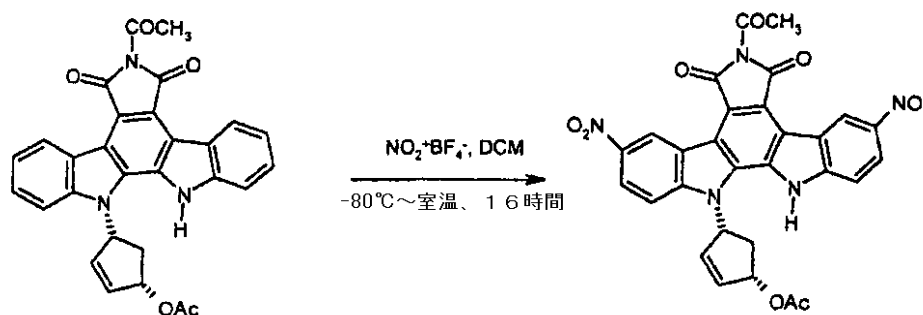
10

【0181】

例 42 - NAD 294

【化 105】

42a)



20

テトラフルオロホウ酸ニトロニウム (スルホラン中 0.5 M、3 mL、1.5 mmol) を、40a (250 mg、0.5 mmol) を乾燥 DCM (10 mL) に溶解した溶液に、-80 で窒素雰囲気下で滴加した。室温に加熱し、16 時間攪拌した後に、茶色の懸濁液を濾過し、DCM で繰り返し洗浄した。固体を乾燥し、純粋な目的化合物 (210 mg、収率 72.4%) として特徴づけした。

30

【表 9 2】

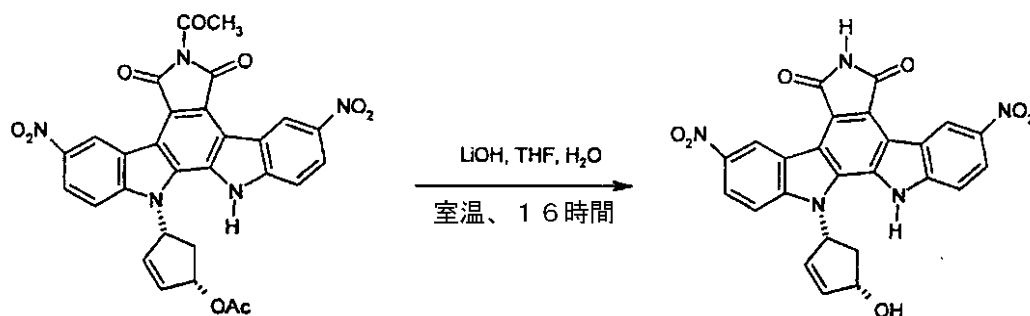
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.15 (3H, s, NCOCH₃), 2.20 (1H, dt, CH₂), 2.35 (3H, s, OCOCH₃), 3.25 (1H, m, CH₂), 5.90 (1H, m, CH-O), 6.15 (1H, m, CH-N), 6.45 (1H, bd, CH=), 6.60 (1H, bd, CH=), 7.45 (1H, m, Harom), 7.75 (1H, m, Harom), 7.95 (1H, m, Harom), 8.25 (1H, m, Harom), 8.75 (1H, d, Harom), 9.25 (1H, d, Harom), 12.50 (1H, s, インドール NH). MS (ESI):

分子イオンは検出可能ではない。

【0182】

【化 106】

42) NAD 294



40

4 / 1 THF / 水 (5 mL) 中の 42a (205 mg、0.35 mmol) を、水酸 50

化リチウム一水和物 (84 mg、2 mmol) で処理し、室温で16時間攪拌した。混合物を、EtOAc (50 mL) で希釈し、洗浄し (水、50 mL)、乾燥して、純粋な表題化合物 (70 mg、収率40.2%) が得られた。

【表93】

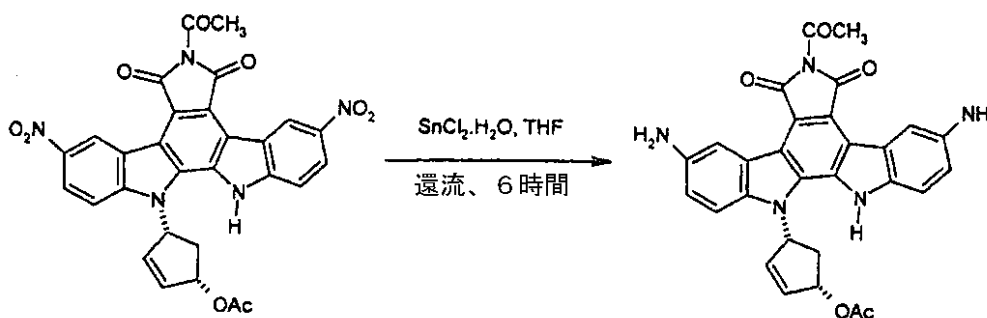
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.30 (1H, dt, CH_2), 3.25 (1H, m, CH_2), 5.05 (1H, bt, CH-O), 5.55 (1H, d, OH), 6.30 (3H, m, $\text{CH=CH} + \text{CH-N}$), 7.45 (3H, m, Harom), 7.75 (1H, d, インドールH-7), 8.05 (1H, d, インドールH-7), 8.50 (1H, d, インドールH-4), 8.85 (1H, d, インドールH-4), 11.05 (1H, s, イミドNH), 12.10 (1H, s, インドールNH). MS (ESI) 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0183】

例43 - NAD 402

【化107】

43a)

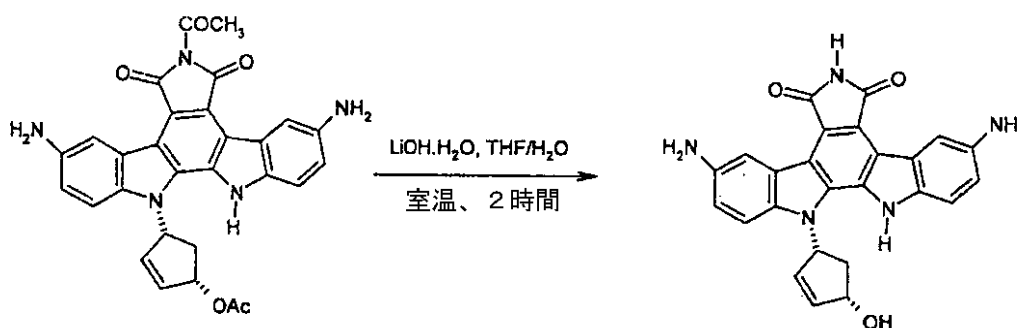


42a (290 mg、0.5 mmol) および塩化スズ (II) 一水和物 (2.26 g、9.9 mmol) を THF (30 mL) に懸濁させた懸濁液を、6時間還流させた。混合物を、水/氷 (200 mL) 中に注入し、2回抽出した (2 x 100 mL、EtOAc)。水層を、固体 NaHCO_3 で処理し、抽出した (2 x 100 mL、EtOAc)。有機層を乾燥し、濾過して、蒸発後に、残留物 (165 mg、収率49.6%) が得られ、これを、以下の段階において直接用いた。

【0184】

【化108】

43) NAD 402



43a (165 mg、0.25 mmol) および水酸化リチウム一水和物 (42 mg、1.0 mmol) を 4/1 THF/水 (5 mL) に溶解した溶液を、2時間室温で攪拌した。得られた溶液を希釈し (20 mL、 H_2O)、抽出した (2 x 25 mL、EtOAc)。乾燥、濾過および濃縮後に得られた固体は、目的化合物であると結論づけられた (85 mg、HPLCにより85%純度、収率66.9%)。

10

20

30

40

【表 9 4】

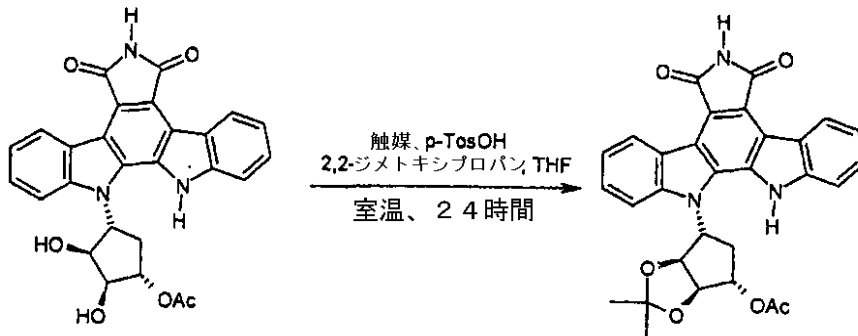
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.25 (1H, dt, CH_2), 3.20 (1H, m, CH_2), 5.05 (5H, m, $\text{CH-O} + \text{NH}_2$), 5.55 (1H, d, OH), 6.30 (3H, m, $\text{CH=CH} + \text{CH-N}$), 6.90 (2H, m, Harom), 7.45 (1H, d, Harom), 7.65 (1H, d, インドールH-7), 8.35 (1H, d, インドールH-7), 8.50 (1H, s, インドールH-4), 8.85 (1H, s, インドールH-4), 10.75 (1H, s, イミド NH), 11.5 (1H, s, インドールNH). MS (ESI) 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 1 8 5】

例 4 4 - N A D 3 0 6

【化 1 0 9】

44a)



9 (280 mg, 5.8 mmol)、p-トルエンスルホン酸 (5 mg、触媒) および 2,2-ジメトキシプロパン (4 mL、大過剰量) を THF (10 mL) に溶解した溶液を、室温で 24 時間攪拌した。得られた懸濁液を濾過して、乾燥後に、第 1 の群の純粋な目的化合物 (65 mg) が得られた。溶液を、2 mL に濃縮し、EtOAc (30 mL) で溶解させ、洗浄し (水、20 mL)、乾燥して、第 2 の群の純粋な目的化合物 (240 mg、合計収率 79.2%) が得られた。

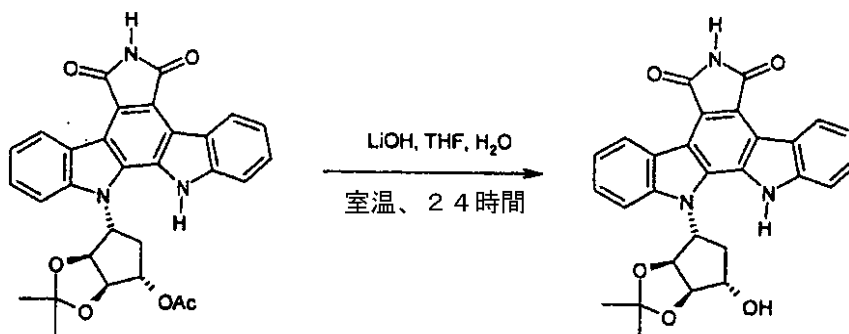
【表 9 5】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.15 (3H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 1.50 (3H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 2.15 (3H, s, COCH_3), 2.85 (1H, dt, CH_2), 3.15 (1H, m, CH_2), 5.15 (1H, m, CH-OC), 5.35 (1H, m, CH-OC), 5.55 (1H, m, CH-OAc), 5.75 (1H, m, CH-N), 7.45 (2H, m, インドールHarom), 7.55 (2H, m, Harom), 7.85 (2H, m, Harom), 9.15 (1H, d, インドールH-4), 9.25 (1H, d, インドールH-4), 11.10 (1H, s, イミド NH), 12.20 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 1 8 6】

【化 1 1 0】

44) NAD 306



44a (275 mg, 0.52 mmol) を 4/1 THF/水 (20 mL) に溶解した溶液を、水酸化リチウム一水和物 (84 mg, 2 mmol) で処理し、室温で 24 時間攪拌した。混合物を、EtOAc (50 mL) で希釈し、洗浄し (水、50 mL)、乾燥

10

20

30

40

50

して、純粋な表題化合物 (195 mg、収率 77.1%) が得られた。

【表 96】

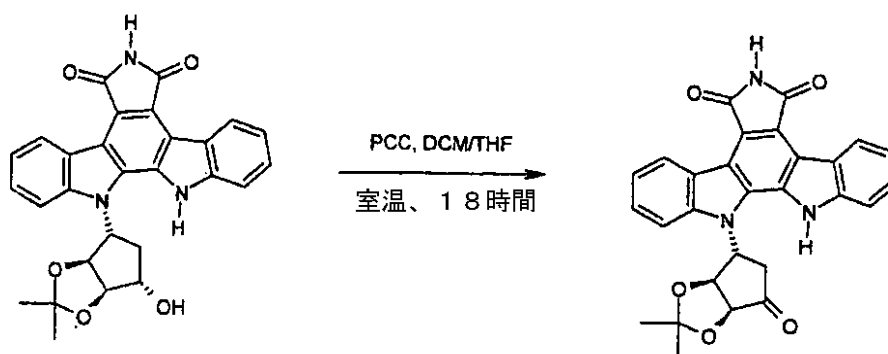
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.25 (3H, s, OC(CH₃)₂), 1.50 (3H, s, OC(CH₃)₂), 2.90 (2H, m, CH₂), 4.50 (1H, m, CH-OH), 4.85 (1H, m, CH-OC), 5.25 (1H, m, CH-OC), 5.65 (2H, m, CH-N + OH), 7.45 (2H, m, Harom), 7.55 (2H, m, Harom), 7.85 (2H, m, Harom), 9.15 (1H, d, インドールH-4), 9.25 (1H, d, インドールH-4), 11.05 (1H, s, イミド NH), 12.20 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) 482 [M+H]⁺.

【0187】

例 45) NAD 352

【化 111】

45a)



クロロクロム酸ピリジニウム (670 mg、3.2 mmol) を、44 (750 mg、1.6 mmol) を 5 / 1 DCM / THF (60 mL) に溶解した溶液に、攪拌しながら室温で加えた。セライト上での濾過および一晩の攪拌の後の濃縮により、残留物 (890 mg) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として EtOAc / PE 1 / 1 ~ 純粋な EtOAc) により、純粋な表題化合物 (240 mg、収率 33.0%) が得られた。

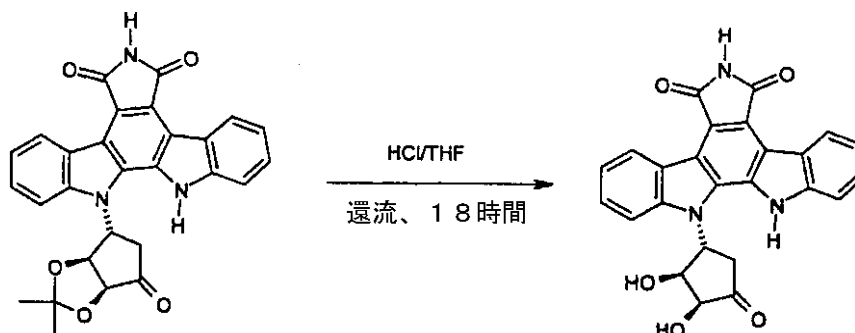
【表 97】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.25 (3H, s, OC(CH₃)₂), 1.55 (3H, s, OC(CH₃)₂), 2.95 (1H, d, CH₂), 3.20 (1H, m, CH₂), 4.50 (1H, m, CH-OC), 4.65 (1H, m, CH-OC), 5.45 (1H, bt, CH-N), 7.45 (2H, m, インドールHarom), 7.55 (2H, m, Harom), 7.85 (2H, m, Harom), 9.15 (1H, d, インドールH-4), 9.25 (1H, d, インドールH-4), 11.10 (1H, s, イミド NH). MS (APCI) 480 [M+H]⁺.

【0188】

【化 112】

45) NAD 352



45a (230 mg、0.48 mmol) を 1 / 1 2N HCl / THF (30 mL) に溶解した溶液を、18時間還流させた。抽出 (EtOAc、100 mL)、洗浄 (水、2 × 50 mL) および乾燥により、粗製物 (460 mg) が得られた。フラッシュクロ

10

20

30

40

50

マトグラフィー（シリカゲル、溶離剤混合物としてEtOAc/PE 3/2）による精製により、純粋な表題化合物（130mg、収率61.6%）が得られた。

【表98】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.45 (1H, dt, CH₂), 3.10 (1H, m, CH₂), 4.15 (1H, m, 2-CH-OH), 4.20 (1H, bt, CH-N) 5.35 (1H, dd, 3-CH-OH), 5.55 (1H, d, OH), 5.75 (1H, d, OH), 7.45 (2H, m, Harom), 7.55 (1H, bt, インドールHarom), 7.65 (1H, bt, インドールHarom), 7.85 (1H, d, Harom), 8.40 (1H, d, Harom), 9.15 (1H, d, インドールH-4), 9.25 (1H, d, インドールH-4), 11.15 (1H, bs, イミドNH), 11.8 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 476 [M+H]⁺.

【0189】

例46 - NAD 405

【化113】

46)



44 (480mg、1mmol)を乾燥DMF (10ml)に溶解した、攪拌した溶液を、窒素雰囲気下で、シアン化カリウム (260mg、4mmol)、ジメチルアミノピリジン (150mg) および (Cl₂PhO)₂POCl (430mg) で、室温で順次処理した。16時間攪拌した後、溶液を、EtOAc (100ml) を加えることにより希釈し、水 (25ml) およびブライン (25ml)、32% NaOH水溶液 (20ml) およびブライン (2×20ml) で洗浄した。次に、有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、固体残留物 (900mg) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離剤混合物としてPE/EtOAc 1/1）による精製により、純粋な目的化合物 (65mg、収率13.3%) が得られた。

【表99】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.25 (3H, s, OC(CH₃)₂), 1.50 (3H, s, OC(CH₃)₂), 2.85-2.95 (2H, m, CH₂), 5.20 (1H, m, CH-OC), 5.30 (1H, m, CH-OC), 5.55 (1H, m, CH-CN), 5.80 (1H, m, CH-N), 7.45 (2H, m, インドールHarom), 7.55 (2H, m, Harom), 7.85 (2H, m, Harom), 9.15 (1H, d, インドールH-4), 9.25 (1H, d, インドールH-4), 11.05 (1H, s, イミドNH), 12.20 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) 464 [M+H-CN]⁺.

【0190】

例47) NAD 349

10

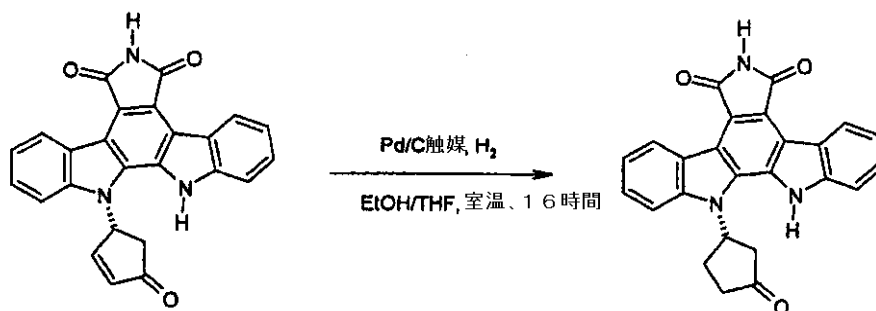
20

30

40

【化 1 1 4】

47)



10

8 (800 mg、1.97 mmol) および Pd/C (10%、100 mg) を 9 / 1 THF / EtOH (100 mL) に懸濁させた懸濁液を、16時間、水素雰囲気下で攪拌した。窒素パージング、触媒の濾過および濃縮の後、残留物 (900 mg) を回収した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として EtOAc / PE 3 / 7 ~ 純粋な EtOAc) により、純粋な表題化合物 (400 mg、収率 49.7%) が得られた。

【表 1 0 0】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.75 (2H, m, CH₂), 2.30 (1H, m, CH₂), 2.45 (1H, m, CH₂), 2.70 (1H, m, CH₂), 2.95 (1H, dt, CH₂), 5.70 (1H, m, CH-N), 7.40 (2H, m, Harom), 7.55 (2H, m, Harom), 7.85 (1H, d, Harom), 8.40 (1H, dd, Harom), 9.15 (1H, d, インドールH-4), 9.25 (1H, d, インドールH-4), 11.12 (1H, bs, イミドNH). MS (ESI) m/z 408 [M+H]⁺.

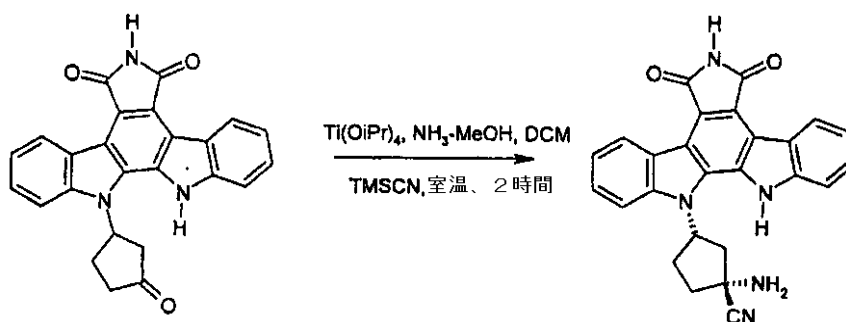
20

【0 1 9 1】

例 4 8 - N A D 4 2 7

【化 1 1 5】

48)



30

チタンイソプロポキシド (1.26 mL、7 mmol) を、47 (140 mg、0.35 mmol) を 1 / 1 7 M メタノール性アンモニア / DCM (20 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、室温で加えた。シアン化トリメチルシリル (540 μL、5.45 mmol) を、2時間後に加え、攪拌を、16時間継続した。沈殿物を濾過し、DCM (2 × 5 mL) で洗浄して、乾燥後に、純粋な表題化合物 (50 mg、収率 33.0%) が得られた。

40

【表 1 0 1】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.20 (1H, m, CH₂), 2.35 (1H, m, CH₂), 2.50 (1H, m, CH₂), 2.80 (1H, m, CH₂), 3.00 (1H, dt, CH₂), 3.30 (1H, dt, CH₂), 6.10 (1H, bt, CH-N), 7.30 (2H, m, Harom), 7.55 (2H, m, Harom), 7.70 (1H, d, Harom), 8.35 (1H, m, Harom), 9.10 (1H, d, インドールH-4), 9.25 (1H, d, インドールH-4). MS (APCI) m/z 434 [M+H]⁺.

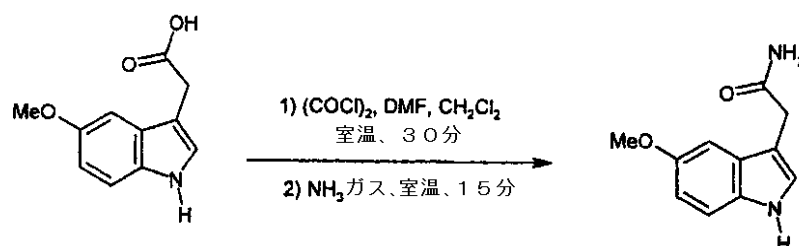
【0 1 9 2】

例 4 9 - N A D 4 1 9

50

【化116】

49a)



10

塩化オキサリル (6.5 mL、75.6 mmol) を、商業的に入手できる 5 - メトキシ - インドリル - 3 - 酢酸 (14.1 g、68.7 mmol) および DMF (0.5 mL、6.4 mmol) を DCM (100 mL) に懸濁させた、攪拌した懸濁液に、室温で分割して加えた。30分後、アンモニアを溶液を通して15分間吹き込み、反応混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、水 (100 mL) で洗浄した。沈殿物を濾過し、水 (20 mL) および EtOAc (2 × 20 mL) で洗浄した。固体を、真空において乾燥して、第1の群の予測された化合物 (7.4 g) が得られた。有機層を洗浄し (水、80 mL)、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、固体残留物 (6.6 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として EtOAc / MeOH 40 / 1) により、さらに 1.2 g の純粋な目的化合物 (合計収率 71.2%) が

20

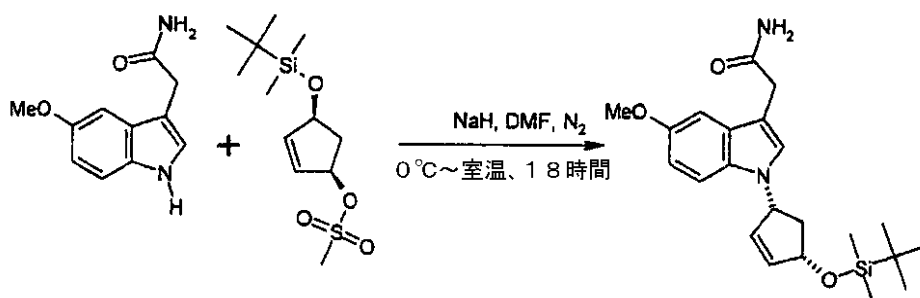
【表102】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.55 (2H, s, CH₂-CO), 3.74 (3H, s, OCH₃), 6.72 (1H, dd, インドール H-6), 6.82 (1H, bs, CONH₂), 7.05 (1H, d, インドール H-4), 7.14 (1H, d, インドール H-2), 7.23 (1H, d, インドール H-7), 7.28 (1H, bs, NH₂), 10.70 (1H, bs, インドール NH). MS (APCI) m/z 205 [M+H]⁺.

【0193】

【化117】

49b)



30

水素化ナトリウム (1.48 g、60%パラフィン油、37.0 mmol) を乾燥 DMF (25 mL) に懸濁させた懸濁液を、乾燥 DMF (25 mL) 中の 49a (5 g、25.5 mmol) で、室温で窒素雰囲気下で滴加して処理した。得られた混合物を、30分間室温で攪拌し、次に 0 に冷却した。次に、1e を乾燥 DMF (50 mL) に溶解した溶液を、滴加した。溶液を、室温で 18 時間攪拌し、EtOAc (1 L) で希釈し、水 (2 × 500 mL) およびブライン (500 mL) で洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、濃赤色の油状残留物 (12 g) が得られた。粗製物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として EtOAc / PE 8 / 2) により精製して、純粋な目的化合物 (4.9 g、収率 48.1%) が得られた。

40

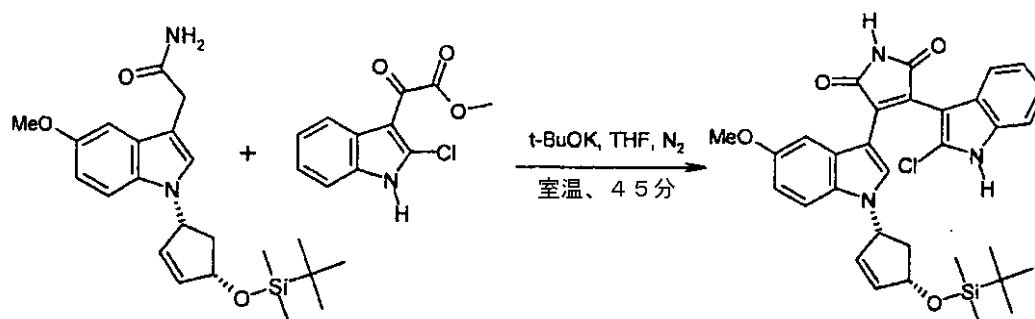
【表 103】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.14 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Si}$), 0.21 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Si}$), 0.95 (9H, tBu), 1.55 (1H, dt, CH_2), 2.85 (1H, dt, CH_2), 3.40 (2H, s, CO-CH_2), 3.75 (3H, s, OCH_3), 4.90 (1H, m, CH-O), 5.40 (1H, bt, CH-N), 5.90 (1H, dt, CH=), 6.10 (1H, dt, CH=), 6.70 (1H, dd, インドールH-6), 7.00 (1H, d, インドールH-7), 7.10 (1H, s, インドールH-2), 7.4 (1H, d, インドールH-4). MS (APCI) m/z 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0194】

【化118】

49c)



10

カリウム *t*-ブトキシド (THF 中 1 M、75 mL、75 mmol) を、1 h (5.9 g、40 mmol) および 49b (4.9 g、20 mmol) を乾燥 THF (50 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、室温で窒素雰囲気下で滴加した。45 分後、反応物を、EtOAc (500 mL) で希釈し、水 (2 × 250 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。粗製の残留物 (7.49 g) を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 4/1 ~ 1/4) により精製して、純粋な目的化合物 (2.42 g、収率 21.0%) が得られた。

20

【表 104】

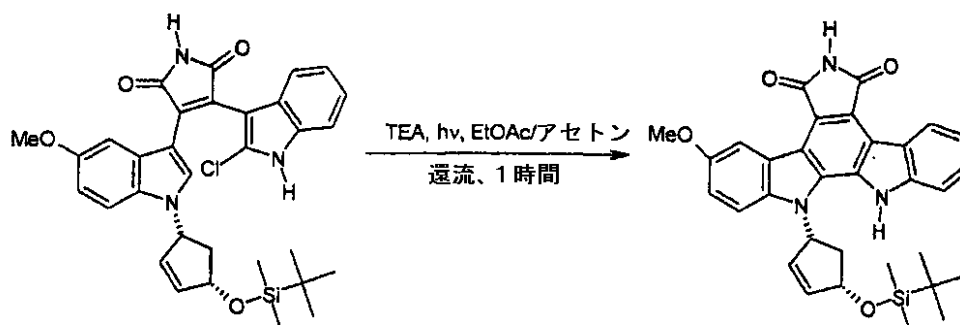
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.14 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Si}$), 0.21 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Si}$), 0.95 (9H, tBu), 1.85 (1H, m, CH_2), 2.85 (1H, m, CH_2), 3.20 (3H, s, OCH_3), 4.80 (1H, m, CH-O), 5.80 (1H, d, CH=), 6.10 (2H, m, CH= + CH-N), 6.40 (1H, d, Harom), 6.90 (1H, m, Harom), 7.05 (1H, m, Harom), 7.25 (2H, m, インドールHarom), 7.45 (2H, d, インドールHarom), 8.05 (1H, s, インドールH-2), 11.10 (1H, bs, イミドNH), 12.35 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 588 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

【0195】

【化119】

49d)



40

49c (2.4 g、4.08 mmol) およびトリエチルアミン (1.15 mL、8.6 mmol) を EtOAc/アセトン 4/1 (250 mL) に溶解した溶液を、還流においてハロゲンランプで照射した。1 時間後、溶液を室温に冷却し、水 (120 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空において濃縮して、純粋な目的化合物 (2.32

50

g、定量的収率)が得られた。

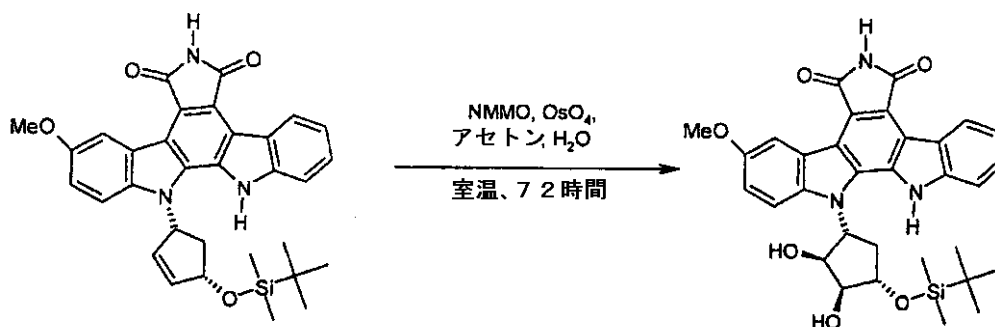
【表105】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.15 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.85 (9H, s, tBu), 2.05 (1H, m, CH_2), 3.25 (1H, m, CH_2), 3.95 (3H, s, OCH_3), 5.05 (1H, bt, CH-O), 6.30 (3H, m, $\text{CH=CH} + \text{CH-N}$), 7.05 (1H, m, Harom), 7.35 (1H, m, インドールHarom), 7.55 (1H, dt, Harom), 7.75 (1H, dt, Harom), 7.95 (1H, d, インドールHarom), 8.80 (1H, d, Harom), 9.15 (1H, d, インドールHarom), 11.15 (1H, s, イミドNH), 12.10 (1H, s, インドールNH). MS (ESI) m/z 552 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0196】

【化120】

49e)



10

20

アセトン (30 mL) 中の N - メチルモルホリン N - オキシド (365 mg、3.44 mmol) を、49d (585 mg、1.06 mmol) をアセトン (20 mL) に溶解した溶液に、室温で滴加した。次に、四酸化オスミウム (t - BuOH に溶解した 2.5 % w / w 溶液、2 mL、触媒) および水 (数滴、触媒) を加え、室温での攪拌を 72 時間継続した。得られた懸濁液を濾過し、固体をアセトンで繰り返し洗浄し、乾燥して、純粋な目的化合物粗製物 (250 mg) が得られた。溶液を、AcOEt (250 mL) で希釈し、重亜硫酸塩水溶液 (100 mL) および水 (2 × 100 mL) で洗浄し、乾燥した。濃縮後、第 2 の群の純粋な目的化合物 (330 mg、合計収率 91.0 %) が得られた。

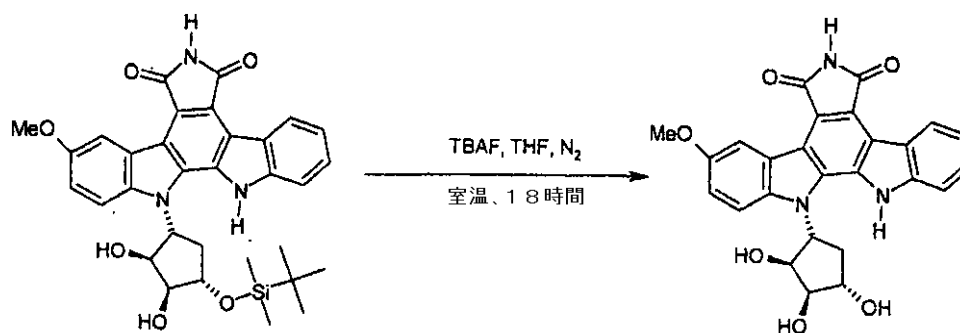
【表106】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.15 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.85 (9H, s, tBu), 2.25 (1H, m, CH_2), 3.05 (1H, m, CH_2), 3.85 (1H, d, OH), 3.95 (3H, s, OCH_3), 4.25 (1H, d, OH), 4.90 (1H, m, CH-O), 5.30 (2H, m, CH-O), 5.60 (1H, m, CH-N), 7.05 (1H, m, Harom), 7.35 (1H, dt, Harom), 7.55 (1H, dt, Harom), 7.75 (1H, d, インドールHarom), 8.30 (1H, d, Harom), 8.80 (1H, d, Harom), 9.15 (1H, d, インドールHarom), 11.15 (1H, s, イミドNH), 12.10 (1H, s, インドールNH). MS (APCI) m/z 586 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0197】

【化121】

49) NAD 419



40

フッ化テトラブチルアンモニウム (THF 中 1 M、2 mL、2 mmol) を、49e (235 mg、0.40 mmol) を乾燥 THF (10 mL) に溶解した、攪拌した溶液に

50

、窒素雰囲気下で室温で滴加した。18時間後、溶液をEtOAc(50mL)で希釈し、1NのHCl(20mL)および水(2×20mL)で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、純粋な目的化合物が、オレンジ色固体(190mg、定量的収率)として得られた。

【表107】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.30 (1H, m, CH₂), 2.95 (1H, m, CH₂), 3.85 (1H, d, OH), 3.95 (3H, s, OCH₃), 4.20 (2H, m, OH), 4.90 (1H, m, CH-O), 5.15 (2H, m, CH-O), 5.55 (1H, m, CH-N), 7.20 (1H, m, Harom), 7.35 (1H, dt, Harom), 7.55 (1H, dt, Harom), 7.75 (1H, d, インドールHarom), 8.20 (1H, m, Harom), 8.80 (1H, d, Harom), 9.15 (1H, d, インドールHarom), 11.15 (1H, s, イミドNH), 12.10 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 472 [M+H]⁺.

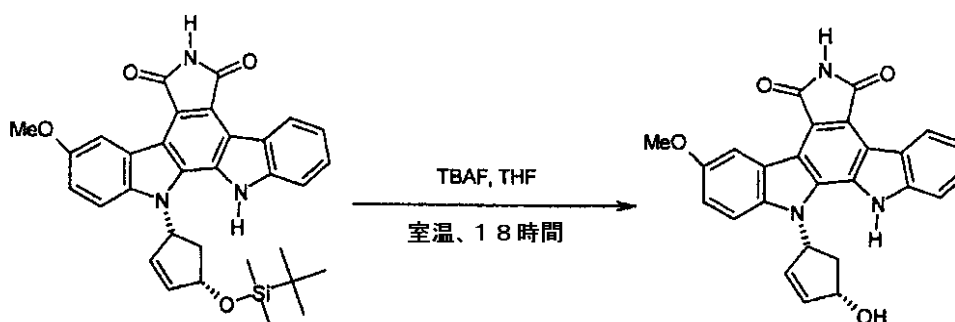
10

【0198】

例50 - NAD 415

【化122】

50)



20

フッ化テトラブチルアンモニウム (THF中1M、1mL、1mmol)を、49d(265mg、0.48mmol)を乾燥THF(10mL)に溶解した、攪拌した溶液に、窒素雰囲気下で室温で滴加した。18時間後、溶液を、EtOAc(50mL)で希釈し、1NのHCl(20mL)および水(2×20mL)で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、純粋な目的化合物が、黄色固体(200mg、収率95.2%)として得られた。

30

【表108】

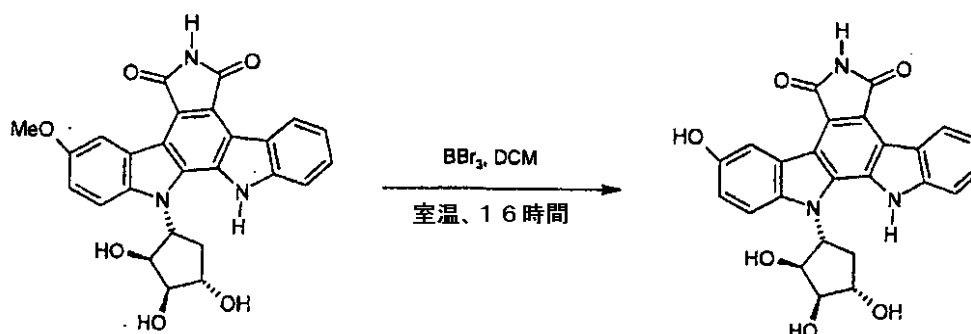
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.20 (1H, dt, CH₂), 3.25 (1H, m, CH₂), 3.95 (3H, s, OCH₃), 5.05 (1H, bt, CH-O), 5.55 (1H, d, OH), 6.30 (3H, m, CH=CH + CH-N), 7.20 (1H, m, Harom), 7.35 (1H, d, インドールH-7), 7.55 (1H, dt, Harom), 7.75 (1H, dt, Harom), 7.95 (1H, d, インドールH-7), 8.80 (1H, s, インドールH-4), 9.15 (1H, d, インドールH-4), 11.15 (1H, s, イミドNH), 12.10 (1H, s, インドールNH). MS (ESI) m/z 438 [M+H]⁺.

【0199】

例51) NAD 422

【化123】

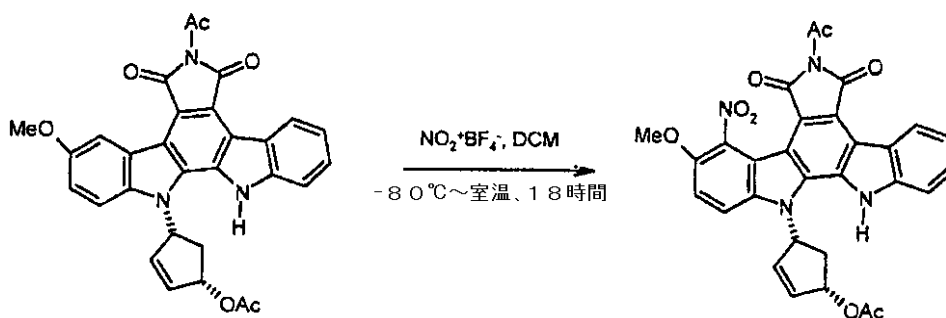
51)



50

【化 1 2 5】

52b)



10

ニトロニウムテトラフルオロボレート（スルホラン中 0.5 M、4.9 mL、2.45 mmol）を、52a（800 mg、1.50 mmol）を乾燥 DCM（30 mL）に溶解した溶液に、-80 で攪拌しながら、および窒素雰囲気下で滴加した。室温に加熱し、18 時間攪拌した後に、懸濁液を濾過し、第 1 の群の純粋な目的化合物（280 mg）が得られた。溶液を、EtOAc（30 mL）で吸収し、濾過して、第 2 の群の純粋な目的化合物（400 mg、合計収率 50.0%）が得られた。

【表 1 1 1】

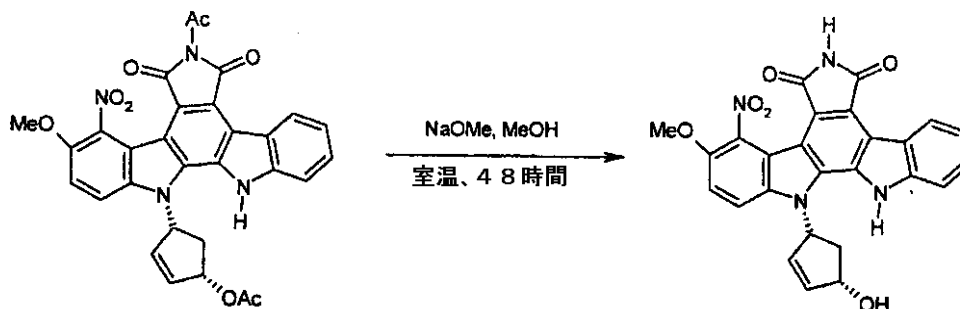
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.05 (3H, s, OCOCH₃), 2.15 (1H, m, CH₂), 2.70 (3H, s, NCOCH₃), 3.25 (1H, m, CH₂), 3.90 (3H, s, OCH₃), 5.80 (1H, m, CH-O), 6.40 (1H, m, CH=), 6.55 (2H, m, CH= + CH-N), 7.40 (1H, dt, Harom), 7.65 (2H, m, Harom), 7.85 (1H, d, インドール H-7), 8.10 (1H, d, インドール H-7), 9.15 (1H, d, インドール H-4), 12.20 (1H, s, インドール NH). MS (APCI) m/z 525 [M+H-COCH₃]⁺.

20

【 0 2 0 2】

【化 1 2 6】

52) NAD 449



30

52b（90 mg、0.17 mmol）およびナトリウムメトキシド（2 mg、触媒）を MeOH（5 mL）に溶解した溶液を、48 時間室温で攪拌した。溶液を、残留物（95 mg）に濃縮し、これをクロマトグラフィー分離して（溶離剤混合物として 2 / 3 THF / トルエン）、純粋な目的化合物（60 mg、収率 82.1%）が得られた。

40

【表 1 1 2】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.10 (1H, m, CH₂), 3.25 (1H, m, CH₂), 3.95 (3H, s, OCH₃), 5.00 (1H, m, CH-O), 5.60 (1H, d, OH), 6.25 (2H, m, CH=CH), 6.40 (1H, m, CH-N), 7.40 (1H, dt, Harom), 7.60 (2H, m, Harom), 7.80 (1H, d, インドール H-7), 8.35 (1H, d, インドール H-7), 9.15 (1H, d, インドール H-4), 10.95 (1H, s, イミド NH), 12.20 (1H, s, インドール NH). MS (APCI) m/z 483 [M+H]⁺.

【 0 2 0 3】

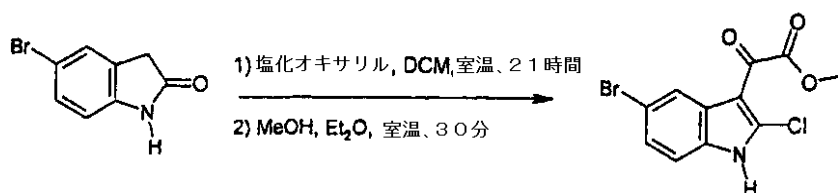
例 5 3 - NAD 4 5 0

5 3 a)

50

【化127】

53a)



5 - ブロモ - オキシインドール (24.8 g、117 mmol、J. Am. Chem. Soc., 1947, 67, 1656に記載されている手順に従って製造した) の溶液を、塩化オキサリル (25.3 mL、293 mmol) を DCM (60 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、室温で加えた。反応混合物を、21時間攪拌し、沈殿物を濾過し、DCM (2 × 20 mL) で洗浄し、真空において乾燥して、粗製の黄色粉末 (17.7 g) が得られた。残留物を、Et₂O (45 mL) に懸濁させ、MeOH (6.6 mL、164 mmol) を、室温で加えた。反応混合物を、室温で30分間攪拌し、沈殿物を濾過し、Et₂O (2 × 25 mL) で洗浄し、真空において乾燥して、純粋な目的化合物 (13.9 g、収率37.8%) が得られた。

10

【表113】

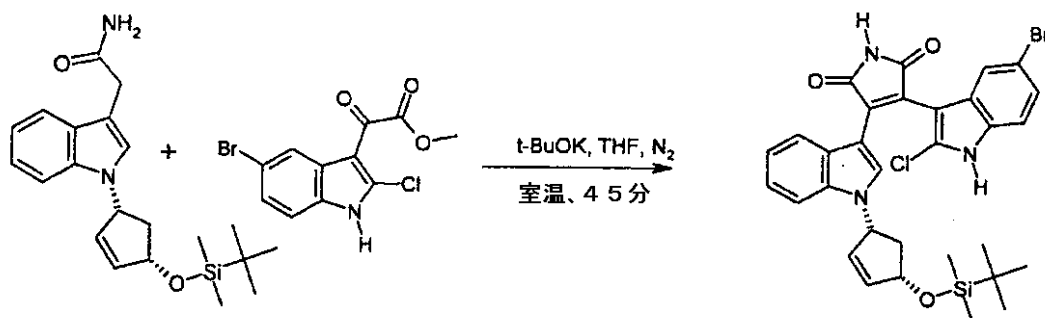
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.92 (3H, s, CH₃-O), 7.45 (2H, m, インドールH-6 + H-7), 8.19 (1H, s, インドールH-4), 13.70 (1H, bs, NH). MS (APCI) *m/z* 316 [M+H]⁺.

20

【0204】

【化128】

53b)



30

カリウム *t*-ブトキシド (THF 中 1 M、80 mL、80 mmol) を、53a (6.6 g、16.2 mmol) および 1 g (5.15 g、17.8 mmol) を乾燥 THF (50 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、室温で窒素雰囲気下で滴加した。45分後、反応物を、EtOAc (500 mL) で希釈し、水 (2 × 250 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。粗製の残留物 (8.71 g) を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE / EtOAc 8 / 2 ~ 純粋な AcOEt) により精製して、純粋な目的化合物 (5.06 g、収率49.0%) が得られた。

40

【表114】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.14 (6H, d, CH₃-Si), 0.95 (9H, t, *t*Bu), 1.55 (1H, m, CH₂), 2.85 (1H, m, CH₂), 4.75 (1H, bt, CH-O), 5.55 (1H, bt, CH-N), 6.05 (1H, dd, CH=), 6.15 (1H, dd, CH=), 6.40 (1H, m, インドールHarom), 6.50 (1H, t, インドールHarom), 6.90 (1H, t, インドールHarom), 7.20 (2H, m, インドールHarom), 7.45 (1H, m, インドールHarom), 7.55 (1H, d, インドールHarom), 7.80 (1H, s, インドールH-2), 10.80 (1H, s, イミド NH), 12.30 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) *m/z* 636 [M+H]⁺.

【0205】

【化 1 2 9】

53c)



10

53b (5.06 g, 7.9 mmol) およびトリエチルアミン (3 mL、過剰) を EtOAc (200 mL) に溶解した溶液を、還流においてハロゲンランプで照射した。1 時間後、溶液を室温に冷却し、水 (120 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空において濃縮して、純粋な目的化合物 (4.69 g、収率 97.0%) が得られた。

【表 1 1 5】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.15 (6H, s, $\text{CH}_3\text{-Si}$), 0.95 (9H, tBu), 2.20 (1H, m, CH_2), 3.30 (1H, m, CH_2), 5.10 (1H, bt, CH-O), 6.20 (2H, m, CH=CH), 6.40 (1H, bt, CH-N), 7.40 (2H, m, インドールHarom), 7.65 (2H, d, インドールHarom), 8.05 (1H, d, Harom), 9.15 (1H, d, インドールHarom), 9.25 (1H, s, インドールHarom), 11.10 (1H, bs, イミド NH), 12.35 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 600 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

【 0 2 0 6】

【化 1 3 0】

53d)



30

アセトン (130 mL) 中の N - メチルモルホリン N - オキシド (1.41 g, 11.8 mmol) を、53c (2.4 g, 4.0 mmol) をアセトン (70 mL) に溶解した溶液に、室温で滴加した。次に、四酸化オスミウム (t - BuOH に溶解した 2.5% w/w 溶液、6 mL、触媒) および水 (数滴、触媒) を加え、室温での攪拌を、72 時間継続した。得られた懸濁液を濾過し、固体をアセトンで繰り返し洗浄し、乾燥して、第 1 の群の純粋な目的化合物 (1.65 g) が得られた。溶液を、AcOEt (500 mL) で希釈し、重亜硫酸塩水溶液 (200 mL) および水 (2 x 200 mL) で洗浄し、乾燥した。濃縮後、第 2 の群の純粋な目的化合物 (630 mg、合計収率 75.2%) が得られた。

40

【表 1 1 6】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.15 (6H, s, CH₃-Si), 0.95 (9H, tBu), 2.40 (1H, m, CH₂), 3.15 (1H, m, CH₂), 3.65 (1H, dt, CH-OH), 3.85 (1H, d, OH), 4.10 (1H, dt, CH-OH), 4.30 (1H, d, OH), 5.00 (1H, m, CH-OSi), 5.65 (1H, mt, CH-N), 7.40 (2H, m, インドールHarom), 7.65 (2H, m, インドールHarom), 8.40 (1H, d, Harom), 9.15 (1H, d, インドールHarom), 9.20 (1H, s, インドールHarom), 11.10 (1H, bs, イミド NH). MS (APCI) m/z 634 [M+H]⁺.

【0 2 0 7】

【化 1 3 1】

53) NAD 450



10

フッ化テトラブチルアンモニウム (THF 中 1 M、2 mL、2 mmol) を、53d (630 mg、1.0 mmol) を乾燥 THF (20 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、窒素雰囲気下で室温で滴加した。18 時間後、溶液を、EtOAc (100 mL) で希釈し、1 N の HCl (30 mL) および水 (2 × 50 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、純粋な目的化合物が、オレンジ色固体 (490 mg、収率 87.8%) として得られた。

20

【表 1 1 7】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.35 (1H, m, CH₂), 3.05 (1H, m, CH₂), 4.05 (1H, bs, OH), 4.35 (1H, m, CH-OH), 5.05 (2H, m, CH-OH), 5.20 (1H, m, CH-OH), 5.30 (1H, d, OH), 5.65 (1H, mt, CH-N), 7.55 (1H, m, インドールHarom), 7.70 (1H, m, インドールHarom), 7.75 (2H, m, Harom), 8.40 (1H, d, Harom), 9.35 (1H, d, インドールHarom), 9.40 (1H, s, インドールHarom), 11.10 (1H, s, イミド NH), 12.10 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 520 [M+H]⁺.

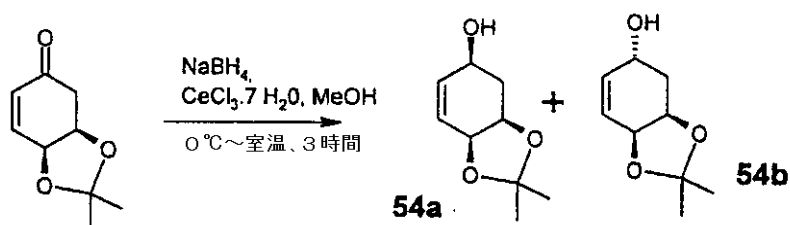
30

【0 2 0 8】

例 5 4 - NAD 2 3 4

【化 1 3 2】

54a,b)



40

ホウ水素化ナトリウム (1.05 g、27.8 mmol) を、10 分以内に、2,2-ジメチル-3,7-ジヒドロ-4-ベンゾ-[1,3]ジオキソール-5-オン (3.9 g、23.2 mmol、JOC, 1989, 54, 3738-3740 におけるように製造した) および CeCl₃ (13 g、34.8 mmol) を MeOH (100 mL) に溶解した溶液に、0 で分割して加えた。反応混合物を、室温で 3 時間攪拌し、氷水 (150 mL) を加えることにより反応停止した。MeOH を、真空において除去し、水層を、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。混ぜ合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真

50

空において濃縮して、粗製物 (3 . 5 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として P E / E t O A c 1 / 1) による精製により、2 種の純粋なジアステレオ異性体が、2 / 1 の比率で得られた (3 . 0 1 g 、合計収率 7 6 %)

【表 1 1 8】

シス異性体 **54a**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.33 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.34 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.65 (1H, m, CH_2), 2.45 (1H, m, CH_2), 4.40 (3H, m, $\text{CH-OH} + \text{CH-OC}$), 5.65 (1H, d, CH=), 5.85 (1H, dd, CH=). (MS (ESI) m/z 171 [M+H]).

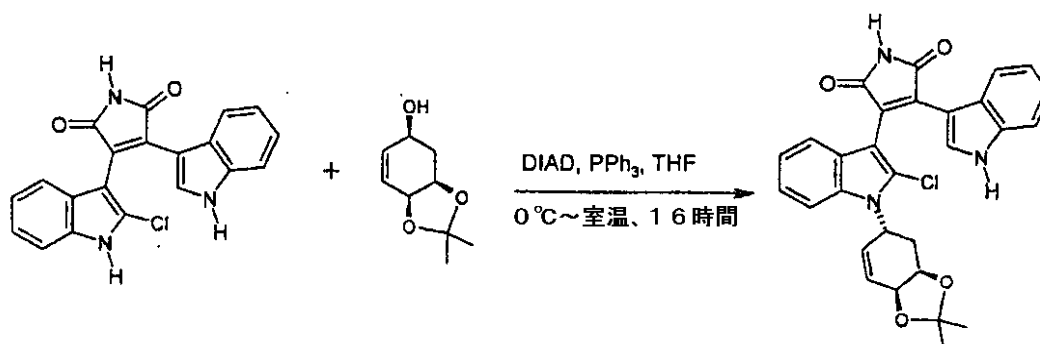
トランス異性体 **54b**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.34 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.44 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.0 (1H, m, CH_2), 2.30 (1H, m, CH_2), 4.05 (1H, d, CH-OH), 4.40 (2H, bt, CH-OC), 5.70 (1H, d, CH=), 6.0 (1H, dd, CH=). MS (ESI) m/z 171 [M+H].

10

【0 2 0 9】

【化 1 3 3】

54c



20

2 3 c (2 . 7 1 g 、 7 . 5 m m o l) 、 5 4 a (1 . 4 1 g 、 8 . 3 m m o l) およびトリフェニルホスフィン (2 . 6 2 g 、 1 0 m m o l) を T H F (1 0 m L) に溶解した溶液を、0 に冷却した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル (1 . 9 4 m L 、 1 0 m m o l) を、1 5 分以内に加え、反応混合物を加熱し、一晩室温で攪拌した。溶媒を、真空において除去し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として P E / E t O A c / N E t ₃ 1 / 1 / 0 . 0 2) により精製して、オレンジ色の泡 (5 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として D C M / E t O A c 1 0 / 1) による第 2 の精製により、純粋な表題化合物が、オレンジ色泡 (2 . 0 6 g 、収率 5 3 . 0 %) として得られた。

30

【表 1 1 9】

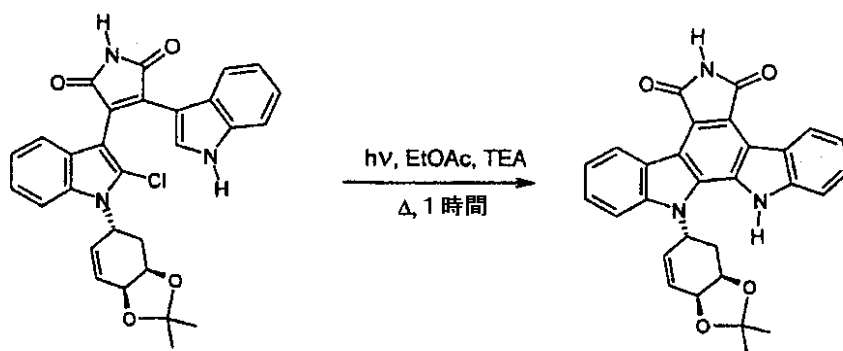
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.25-1.35 (6H, bs, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.25-2.45 (2H, m, CH_2), 4.47 (1H, m, CH-O), 4.71 (1H, m, CH-O), 5.15 (1H, m, CH-N), 6.13 (1H, m, CH=), 6.57 (1H, m, CH=), 7.00-7.20 (3H, m, Harom), 7.35-7.55 (3H, m, Harom), 8.11 (1H, bt, インドール H-2), 11.07 (1H, bs, イミド NH), 11.92 (1H, bs, インドール NH). MS (APCI) m/z 514 [M+H]⁺.

【0 2 1 0】

40

【化134】

54) NAD 234



10

54c (2.03 g、3.95 mmol) およびトリエチルアミン (30 mL) を EtOAc (300 mL) に溶解した溶液を、ハロゲンランプで照射した。1時間後、溶液を室温に冷却し、水 (2 × 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空において濃縮して、固体残留物 (2.0 g) が得られた。高温 3 / 2 MeOH / アセトン (10 mL) での粉碎による精製により、純粋な目的化合物 (1.52 g、収率 81.0%) が得られた。

【表120】

20

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.36 (3H, s, C(CH₃)₂), 1.56 (3H, s, C(CH₃)₂), 2.29 (1H, m, CH₂), 2.43 (1H, m, CH₂), 4.53 (1H, m, CH-O), 4.85 (1H, m, CH-O), 6.06 (2H, m, CH= + CH-N), 6.45 (1H, m, CH=), 7.38 (2H, m, インドール-Harom), 7.54 (1H, t, インドール-Harom), 7.59 (1H, dt, Harom), 7.75 (1H, d, インドール-H-7), 7.77 (1H, d, インドール-H-7), 9.11 (1H, d, インドール-H-4), 9.20 (1H, d, インドール-H-4), 11.10 (1H, bs, イミド NH), 12.10 (1H, bs, インドール-NH). MS (APCI) m/z 478 [M+H]⁺.

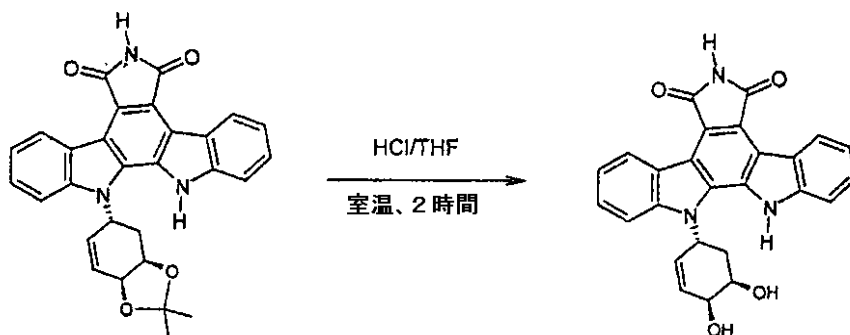
【0211】

例 55 - NAD 238

【化135】

55)

30



40

濃 HCl (1 mL) を、54 (300 mg、0.63 mmol) を THF (2 mL) に溶解した溶液に加えた。反応物を、2時間室温で攪拌し、水 (2 mL) を加えた。オレンジ色の沈殿物を濾過し、水 (1 mL)、次に Et₂O (3 mL) で洗浄し、真空において乾燥して、純粋な表題化合物 (230 mg、収率 83.0%) が得られた。

【表 1 2 1】

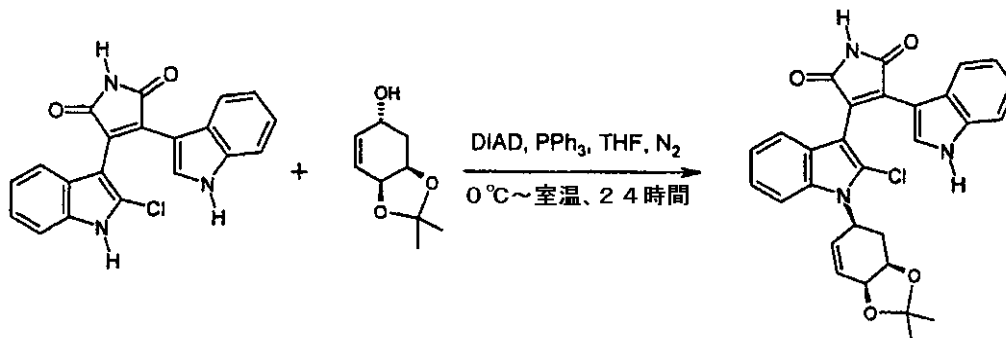
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.25 (2H, m, CH_2), 4.56 (1H, bs, CH-OH), 4.88 (1H, bs, CH-OH), 4.97 (2H, bs, OH), 6.00 (1H, d, CH=), 6.19 (2H, m, CH= + CH-N), 7.37 (2H, t, インドールHarom), 7.53 (1H, t, インドールHarom), 7.58 (1H, dt, Harom), 7.78 (1H, d, インドールH-7), 7.83 (1H, d, インドールH-7), 9.12 (1H, d, インドールH-4), 9.20 (1H, d, インドールH-4), 11.08 (1H, bs, イミドNH), 11.95 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0 2 1 2】

例 5 6 - N A D 2 2 3

【化 1 3 6】

56a)



10

20

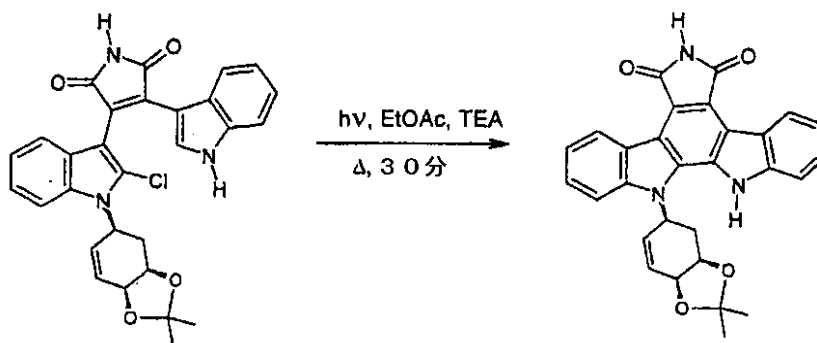
2 3 c (0 . 8 3 g 、 2 . 3 m m o l) 、 5 4 b (0 . 4 3 g 、 2 . 5 3 m m o l) およびトリフェニルホスフィン (0 . 7 1 g 、 2 . 7 m m o l) を T H F (1 0 m L) に溶解した溶液を、0 に冷却した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0 . 5 3 m L 、 2 . 7 m m o l) を、5 分以内に加え、反応混合物を加温し、2 4 時間室温で攪拌した。溶媒を、真空において除去し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として P E / E t O A c / N E t ₃ 1 / 1 / 0 . 0 2) により精製して、オレンジ色泡 (0 . 9 6 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として D C M / E t O A c 1 0 / 1) による第 2 の精製により、純粋な化合物が、オレンジ色泡 (0 . 2 7 g 、 収率 2 3 . 0 %) として得られた。

30

【0 2 1 3】

【化 1 3 7】

56) NAD 223



40

5 6 a (0 . 2 5 g 、 0 . 4 9 m m o l) およびトリエチルアミン (3 0 m L 、 過剰) を E t O A c (1 5 0 m L) に溶解した溶液を、ハロゲンランプで照射した。3 0 分後、溶液を、室温に冷却し、水 (2 × 5 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空において濃縮して、固体残留物 (0 . 2 3 g) が得られた。沸騰 M e O H (2 m L) での粉碎による精製、濾過、M e O H (1 m L) での洗浄および真空における乾燥により、純粋な目的化合物 (0 . 1 6 g 、 収率 6 8 . 0 %) が得られた。

50

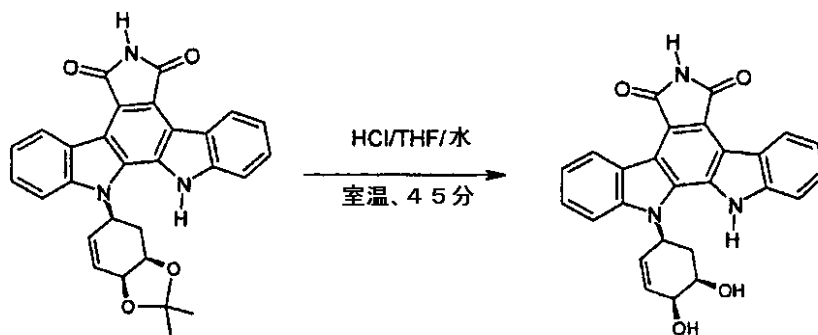
【表 1 2 2】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.41 (3H, s, C(CH₃)₂), 1.45 (3H, s, C(CH₃)₂), 2.28 (2H, m, CH₂), 4.75 (2H, m, CH-O), 6.11 (1H, m, CH=), 6.33 (1H, d, CH-N), 6.47 (1H, m, CH=), 7.39 (2H, m, インドールHarom), 7.53 (2H, m, インドールHarom), 7.75 (1H, d, インドールH-7), 7.78 (1H, d, インドールH-7), 9.13 (1H, d, インドールH-4), 9.23 (1H, d, インドールH-4), 11.10 (1H, bs, イミド NH), 12.06 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 478 [M+H]⁺.

【 0 2 1 4 】

【化 1 3 8】

例 57 - NAD 292



10

濃 HCl (1 mL) を、56 (240 mg、0.50 mmol) を THF (2 mL) に溶解した溶液に加えた。反応混合物を、45 分間室温で攪拌し、水 (5 mL) を加えた。オレンジ色の沈殿物を濾過し、水 (2 mL)、MeOH (2 mL)、沸騰アセトン (3 mL) で洗浄し、真空において乾燥して、純粋な表題化合物 (110 mg、収率 50.0%) が得られた。

20

【表 1 2 3】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, T = 80 °C): δ 2.27 (1H, m, CH₂), 2.64 (1H, m, CH₂), 4.13 (1H, bs, CH-OH), 4.34 (1H, bs, CH-OH), 6.06 (1H, m, CH= + CH-N), 6.27 (1H, m, CH=), 7.37 (2H, q, インドールHarom), 7.56 (2H, dt, インドールHarom), 7.76 (1H, d, インドールH-7), 8.05 (1H, d, インドールH-7), 9.15 (1H, d, インドールH-4), 9.25 (1H, d, インドールH-4), 10.76 (1H, bs, イミド NH), 11.60 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 438 [M+H]⁺.

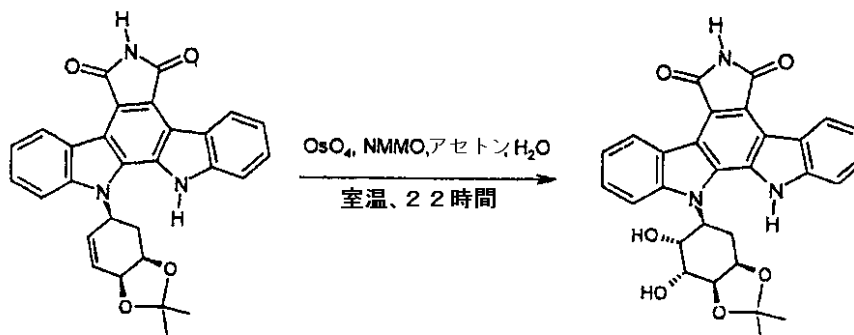
30

【 0 2 1 5 】

例 58 - NAD 226

【化 1 3 9】

58)



40

THF (3 mL) 中の 56 (0.11 g、0.23 mmol) を、アセトン (6 mL) 中の N-メチルモルホリン N-オキシド (54 mg、0.46 mmol) および四酸化オスミウム (tBuOH 中 2.5%、0.5 mL、触媒) で、室温で順次処理した。混合物を、5% NaHSO₃ (40 mL) 上に注入し、EtOAc (60 mL) で抽出した。有機層を、水 (40 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄

50

し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。1 / 1 EtOH / MeOH (5 mL) 中での粉碎、濾過および真空における乾燥により、純粋な目的化合物 (0.13 g、収率 41.9%) が得られた。

【表 1 2 4】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.38 (3H, s, C(CH₃)₂), 1.66 (3H, s, C(CH₃)₂), 2.54 (1H, m, CH₂), 2.76 (1H, m, CH₂), 4.28 (1H, bs, CH-OH), 4.36 (1H, bs, CH-OH), 4.58 (1H, m, CH-OC), 4.70 (1H, m, CH-OC), 5.45 (2H, m, OH + CH-N), 6.27 (1H, m, OH), 7.38 (2H, q, インドールHarom), 7.59 (2H, dt, インドールHarom), 7.73 (1H, d, インドールH-7), 7.97 (1H, d, インドールH-7), 9.10 (1H, d, インドールH-4), 9.22 (1H, d, インドールH-4), 11.06 (1H, bs, イミド NH), 11.40 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 512 [M+H]⁺.

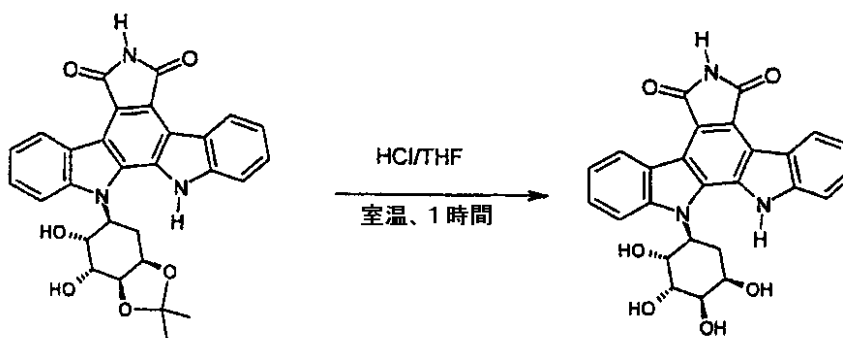
10

【0 2 1 6】

例 5 9 - N A D 2 8 4

【化 1 4 0】

59)



20

濃 HCl (1 mL) を、58 (130 mg、0.25 mmol) を THF (2 mL) に溶解した溶液に加えた。反応混合物を、1 時間室温で攪拌し、水 (5 mL) を加えた。オレンジ色の沈殿物を濾過し、水 (2 mL)、MeOH (2 mL)、沸騰アセトン (3 mL) で洗浄し、真空において乾燥して、純粋な表題化合物 (110 mg、収率 50.2%) が得られた。

30

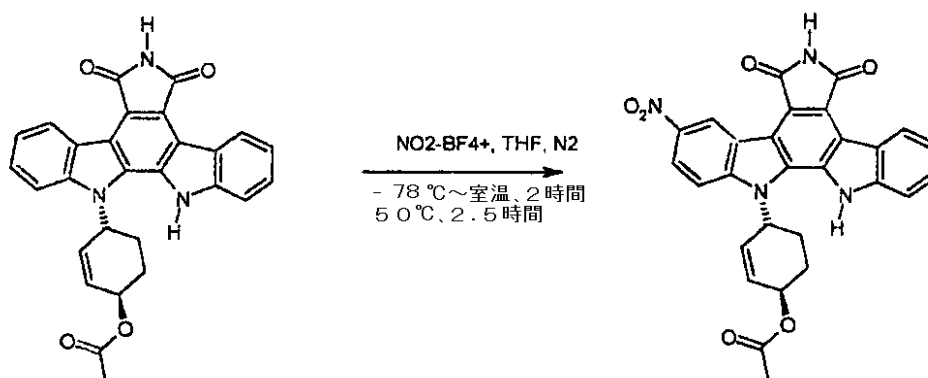
【表 1 2 5】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.10-2.20 (2H, m, CH₂) 3.96 (1H, d, CH-OH), 4.06-4.15 (1H, m, CH-OH), 4.28-4.40 (1H, m, CH-OH), 4.87 (1H, d, CH-OH), 5.05 (1H, m, OH), 5.08-5.21 (1H, m, OH), 5.23-5.33 (1H, m, OH), 5.43 (1H, m, OH), 7.38 (2H, q, インドールHarom), 7.59 (2H, dt, インドールHarom), 7.73 (1H, d, インドールH-7), 7.97 (1H, d, インドールH-7), 9.10 (1H, d, インドールH-4), 9.22 (1H, d, インドールH-4), 11.06 (1H, bs, イミド NH), 11.40 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 472 [M+H]⁺.

【0 2 1 7】

例 6 0 - N A D 2 0 6

【化141】
60)



10

ニトロニウムテトラフルオロボレート（スルホランに溶解した0.5 M溶液、1.1 mL、0.55 mmol）を、26（120 mg、0.26 mmol）を乾燥THF（5 mL）に溶解した溶液に、-78 で窒素雰囲気下で滴加した。2時間後、反応混合物を加熱し、50 で2.5時間攪拌した。沈殿物を濾過し、THF（6 × 1 mL）およびEt₂O（3 mL）で繰り返して洗浄し、真空において乾燥して、純粋な目的化合物（70 mg、53.0%収率）が得られた。

20

【表126】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.14 (3H, s, CH₃), 2.30 (4H, m, CH₂-CH₂), 5.72 (1H, m, CH-O), 6.00 (1H, d, CH=), 6.16 (1H, m, CH-N), 6.29 (1H, d, CH=), 7.37 (1H, t, インドールH₅), 7.56 (1H, t, インドールH₅), 7.83 (1H, d, インドールH-7), 7.84 (1H, d, インドールH-7), 9.13 (1H, d, インドールH-4), 9.22 (1H, d, インドールH-4), 9.88 (1H, d, H-6), 11.17 (1H, bs, イミド NH), 12.62 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI):

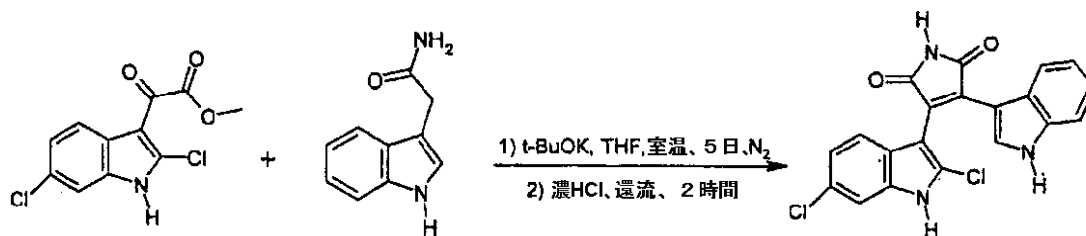
分子イオンは検出可能ではない。

【0218】

例61 - NAD 240

【化142】

61a)



30

カリウムt-ブトキシド（THF中1 M、102 mL、102 mmol）を、37a（6.80 g、25 mmol）および商業的に入手できる3-インドールカルボキサミド（2.96 g、17 mmol）を乾燥THF（20 mL）に溶解した、攪拌した溶液に、室温で窒素雰囲気下で滴加した。5日後、濃HCl（10 mL）を加え、反応混合物を、還流において2時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を、EtOAc（500 mL）で希釈し、水（2 × 300 mL）およびブライン（300 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、純粋な目的化合物（3.54 g、収率53.0%）が得られた。

40

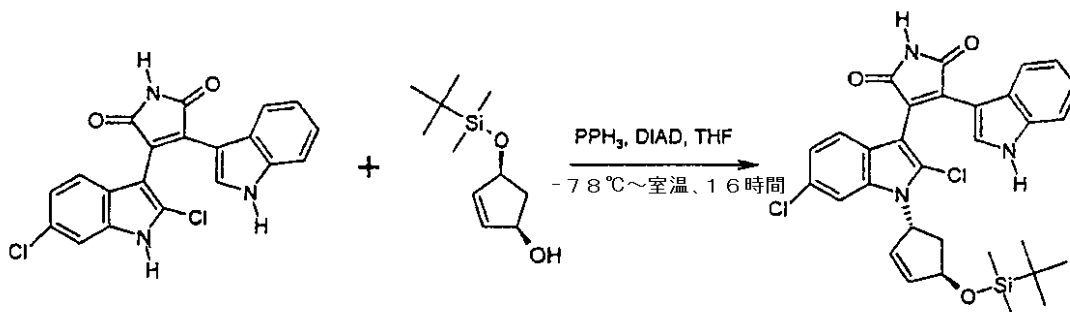
【表 1 2 7】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 6.37 (1H, d, Harom), 6.59 (1H, bt, Harom), 7.00 (2H, m, Harom), 7.29 (1H, d, Harom), 7.39 (2H, m, インドールHarom), 8.01 (1H, d, インドールHarom), 11.06 (1H, s, イミド NH), 12.23 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0 2 1 9】

【化 1 4 3】

61b)



10

1 d (2.25 g, 10.5 mmol)、61 a (3.18 g, 8.03 mmol) およびトリフェニルホスフィン (3.59 g, 13.7 mmol) を THF (10 mL) に溶解した溶液を、 -78°C に冷却した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル (2.7 mL, 13.7 mmol) を、30分以内に加え、反応混合物を、室温にゆっくりと加温し、一晩攪拌した。溶媒を、真空において除去し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc/NEt₃ 1/1/0.02) により精製して、オレンジ色泡 (3.2 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として DCM/EtOAc 10/1) による第2の精製により、純粋な表題化合物が、オレンジ色泡 (2.13 g, 収率 45.1%) として得られた。

20

【表 1 2 8】

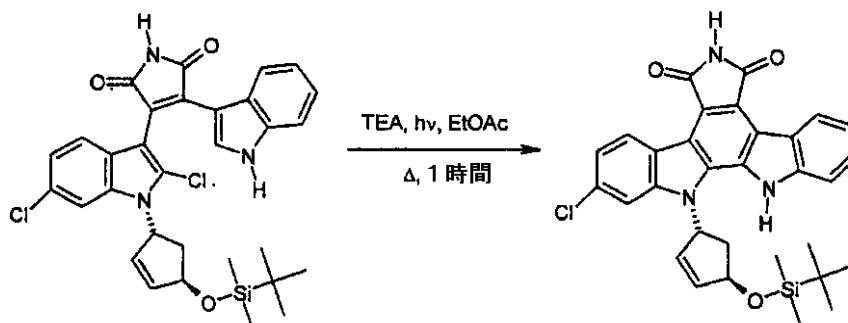
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.11 (6H, s, CH₃-Si), 0.89 (9H, s, tBu), 2.05 (1H, m, CH₂), 2.20 (1H, m, CH₂), 5.20 (1H, bdd, CH-N), 5.95 (2H, m, CH= + CH-O) 6.15 (2H, m, Harom + CH=), 6.60 (1H, bq, Harom) 7.05 (2H, m, Harom), 7.40 (2H, m, Harom), 7.55 (1H, dd, Harom), 8.08 (1H, dd, インドールHarom), 11.05 (1H, s, イミド NH), 11.85 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 592 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

【0 2 2 0】

【化 1 4 4】

61c)



40

61 b (2.10 g, 3.54 mmol) およびトリエチルアミン (30 mL) を EtOAc (300 mL) に溶解した溶液を、ハロゲンランプで照射した。1時間後、溶液を室温に冷却し、水 (2 x 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空において濃縮して、固体残留物 (2.02 g) が得られた。高温 MeOH (5 mL) 中での粉碎、

50

濾過および MeOH (3 mL) での洗浄により、真空における乾燥の後に、純粋な目的化合物 (1.95 g、収率 98.9%) が得られた。

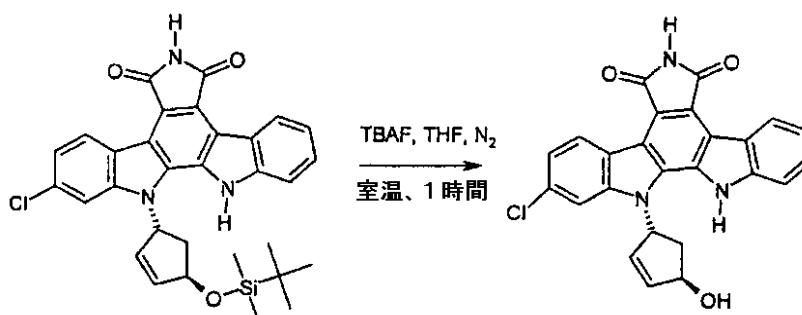
【表 129】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.15 (6H, s, CH₃-Si), 0.93 (9H, t, Bu), 2.50 (2H, m, CH₂), 5.42 (1H, m, CH-O), 6.34-6.39 (2H, m, CH=CH), 6.78 (1H, bt, CH-N), 7.34 (1H, dt, Harom), 7.38 (1H, dd, Harom), 7.52 (1H, d, インドール Harom), 7.56 (1H, dt, インドール Harom), 7.76 (1H, d, インドール Harom), 9.07 (1H, d, インドール H-4), 9.14 (1H, d, インドール H-4), 11.08 (1H, bs, イミド NH), 12.20 (1H, bs, インドール NH). MS (APCI) m/z 556 [M+H]⁺.

【0221】

【化 145】

61) NAD 240



10

20

フッ化テトラブチルアンモニウム (THF 中 1 M、1 mL、1 mmol) を、61c (0.27 g、0.49 mmol) を乾燥 THF (8 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、窒素雰囲気下で室温で滴加した。1 時間後、AcOH (10 滴) および EtOAc (50 mL) を加えた。溶液を、飽和 NaHCO₃ (10 mL)、水 (10 mL) および ブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、純粋な目的化合物が、オレンジ色固体 (170 mg、収率 79.0%) として得られた。

【表 130】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.47 (2H, m, CH₂), 5.22 (1H, m, CH-O), 5.26 (1H, bs, OH), 6.36 (2H, m, CH=CH), 6.79 (1H, bt, CH-N), 7.35 (1H, dt, Harom), 7.39 (1H, d, Harom), 7.55 (1H, d, Harom), 7.57 (1H, dt, Harom), 7.78 (1H, d, Harom), 9.09 (1H, d, インドール H-4), 9.16 (1H, d, インドール H-4), 11.10 (1H, bs, イミド NH), 12.30 (1H, bs, インドール NH). MS (APCI) m/z 442 [M+H]⁺.

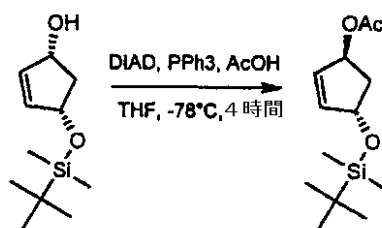
30

【0222】

例 62 - NAD 340

【化 146】

62a)



40

アゾジカルボン酸ジイソプロピル (23 mL、118 mmol) を、1d (12.6 g、59 mmol)、トリフェニルホスフィン (31 g、118 mmol) および AcOH (7 mL、118 mmol) を THF (300 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、-78 で、窒素雰囲気下で滴加した。反応混合物を 4 時間 -78 で攪拌し、次に 10% N

50

a HCO₃ (100 mL) を加え、混合物を室温に加温し、Et₂O (2 × 300 mL) で抽出した。混ぜ合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE / EtOAc 4 / 1) による精製により、純粋な予測された化合物 (15.0 g、定量的収率) が得られ、次の段階において用いた。

【表 131】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.03 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.82 (9H, s, *t*Bu), 1.95 (4H, m, OCOCH₃ + CH₂), 2.15 (1H, m, CH₂), 5.00 (1H, m, CH-OAc), 5.60 (1H, m, CH-OSi), 5.85 (1H, dd, CH=), 6.10 (1H, dd, CH=). MS (APCI) *m/z* 257 [M+H]⁺.

10

【0223】

【化147】

62b)



20

水酸化カリウム (0.75 g、13.4 mmol) を、62a (15 g、58.5 mmol) を MeOH (100 mL) に溶解した溶液に加え、反応混合物を、1 時間室温で攪拌した。1 N の HCl (50 mL) を加え、反応混合物を、Et₂O (2 × 250 mL) で抽出した。混ぜ合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE / EtOAc 6 / 1) による精製により、純粋な予測された化合物が、無色油状物 (11.0 g、収率 87.0%) として得られた。

【表 132】

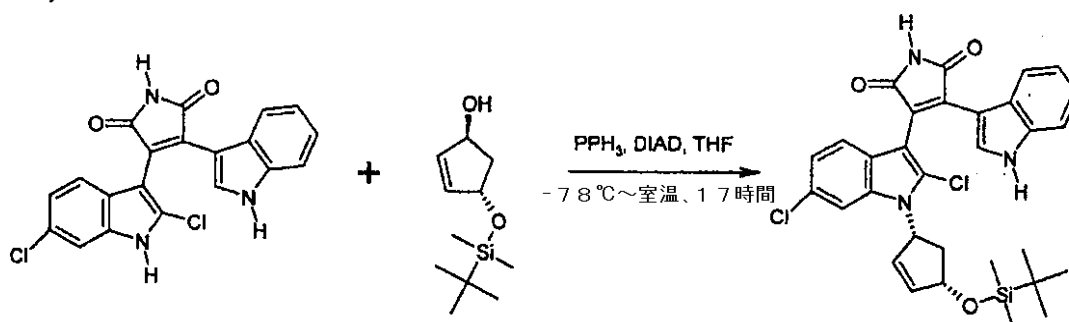
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.03 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.82 (9H, s, *t*Bu), 1.85 (2H, m, CH₂), 4.75 (2H, m, CH-OH), 4.90 (1H, m, CH-OSi), 5.75 (1H, dd, CH=), 5.85 (1H, dd, CH=). MS (APCI) *m/z* 215 [M+H]⁺.

30

【0224】

【化148】

62c)



40

62b (1.63 g、7.6 mmol)、61a (2.0 g、5.05 mmol) およびトリフェニルホスフィン (2.62 g、10 mmol) を THF (20 mL) に溶解した溶液を、-78 に冷却した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.94 mL、10 mmol) を 10 分以内に加え、反応混合物を室温にゆっくりと加温し、一晩攪拌した。溶媒を、真空において除去し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、

50

溶離剤混合物としてPE/EtOAc/NEt₃ (1/1/0.02)により精製して、オレンジ色泡(3.5g)が得られた。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離剤混合物としてDCM/EtOAc 10/1)による第2の精製により、純粋な目的化合物(0.81g、収率27.0%)が得られた。

【表133】

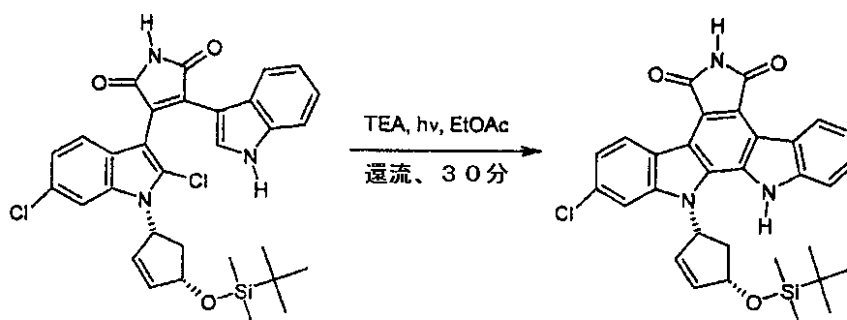
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.11 (6H, d, CH₃-Si), 0.89 (9H, d, tBu), 1.75-1.85 (1H, dm, CH₂), 2.80-3.00 (1H, dm, CH₂), 4.90および5.45 (1H, dm, CH-N), 5.85および6.10 (3H, dm, CH=CH + CH-O), 6.55および6.65 (1H, bq, Harom), 7.05 (2H, m, Harom), 7.40 (2H, m, Harom), 7.80 (1H, dd, Harom), 8.08 (1H, dd, インドールNH), 11.05 (1H, s, イミドNH), 11.85 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 592 [M+H]⁺.

10

【0225】

【化149】

62d)



20

62c (0.79g、1.33mmol) およびトリエチルアミン(10mL)をEtOAc(150mL)に溶解した溶液を、ハロゲンランプで照射した。30分後、溶液を、室温に冷却し、水(2×50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空において濃縮して、固体残留物(0.74g)が得られた。高温MeOH(2mL)中での粉碎、濾過およびMeOH(1mL)での洗浄により、真空における乾燥の後に、純粋な目的化合物(0.65g、収率88.0%)が得られた。

【表134】

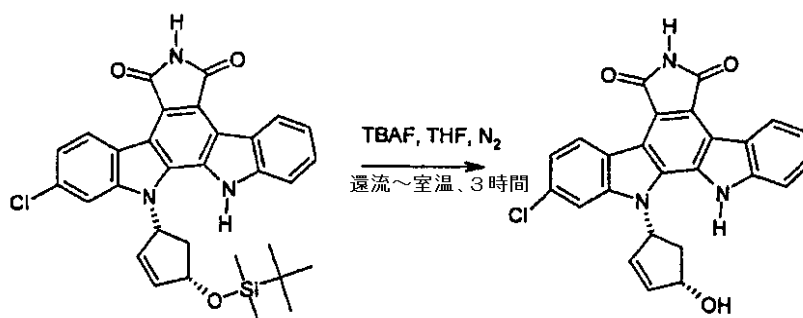
30

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.14 (3H, s, CH₃-Si), 0.21 (3H, s, CH₃-Si), 0.93 (9H, s, tBu), 2.13 (1H, dt, CH₂), 3.32 (1H, m, CH₂), 5.11 (1H, m, CH-O), 6.30 (2H, m, CH=CH), 6.40 (1H, mt, CH-N), 7.34 (1H, dt, Harom), 7.38 (1H, m, Harom), 7.58 (1H, t, Harom), 7.76 (1H, d, Harom), 8.05 (1H, d, Harom), 9.10 (1H, d, インドールH-4), 9.16 (1H, d, インドールH-4), 11.13 (1H, bs, イミドNH), 12.12 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 556 [M+H]⁺.

【0226】

【化150】

62) NAD 340



40

フッ化テトラブチルアンモニウム(THF中1M、1mL、1mmol)を、62d(0.27g、0.49mmol)を乾燥THF(8mL)に溶解した、攪拌した溶液に、

50

窒素雰囲気下で還流において滴加した。反応混合物を、室温に冷却し、2時間室温で攪拌した。次に、AcOH (10滴) および EtOAc (40 mL) を加えた。溶液を、飽和 NaHCO₃ (10 mL)、水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。残留物を、高温 MeOH (2 mL) 中で粉碎し、濾過し、真空において乾燥して、純粋な目的化合物が、黄色固体 (130 mg、収率 87.0%) として得られた。

【表 135】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.09 (1H, m, CH₂), 3.22 (1H, m, CH₂), 4.97 (1H, m, CH-O), 5.64 (1H, d, OH), 6.30 (2H, m, CH=CH), 6.37 (1H, m, CH-N), 7.37 (1H, t, Harom), 7.42 (1H, m, Harom), 7.59 (1H, dt, インドール Harom), 7.77 (1H, d, インドール Harom), 8.09 (1H, d, インドール Harom), 9.11 (1H, d, インドール H-4), 9.17 (1H, d, インドール H-4), 11.13 (1H, bs, イミド NH), 12.10 (1H, bs, インドール NH). MS (APCI) m/z 442 [M+H]⁺.

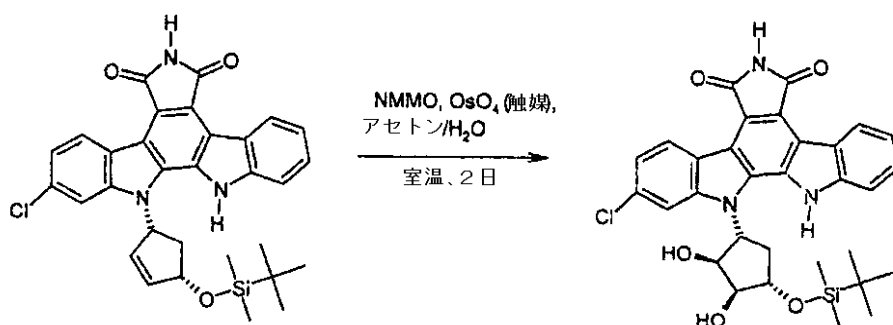
10

【0227】

例 63 - NAD 338

【化 151】

63a)



20

62d (250 mg、0.45 mmol) をアセトン (5 mL) に懸濁させた懸濁液を、N-メチルモルホリン N-オキシド (110 mg、0.94 mmol) および四酸化オスミウム (tBuOH 中 2.5%、0.5 mL、触媒) で順次処理した。懸濁液を、48時間室温で激しく攪拌した。EtOAc (50 mL) を加え、反応混合物を、10% NaHSO₃ (40 mL)、次に 1N の HCl (40 mL) および水 (40 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製の固体残留物 (260 mg) が得られた。高温 MeOH (2 mL) 中での粉碎、濾過および真空における乾燥により、純粋な目的化合物が、オレンジ色粉末 (200 mg、収率 75.0%) として得られた。

30

【表 136】

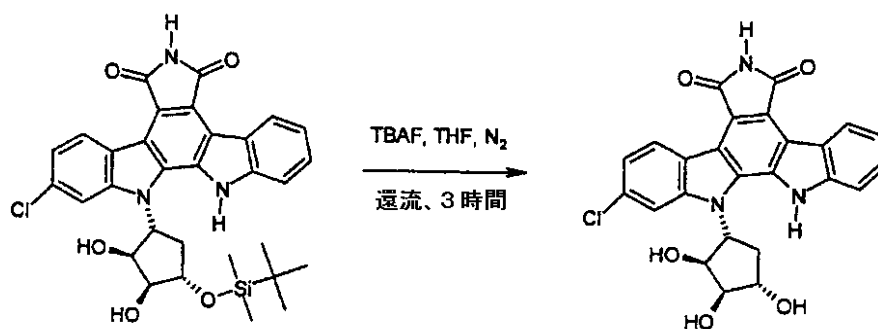
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.25 (6H, s, Si(CH₃)₂), 1.01 (9H, s, tBu), 2.37 (1H, dd, CH₂), 3.12 (1H, dd, CH₂), 3.85 (1H, d, OH), 4.29 (1H, bs, OH), 4.97 (1H, bs, CH-OSi), 5.32 (2H, m, CH-OH), 5.63 (1H, q, CH-N), 7.37 (1H, dt, Harom), 7.45 (1H, dd, Harom), 7.60 (1H, dt, Harom), 7.81 (1H, d, Harom), 8.33 (1H, bd, Harom), 9.10 (1H, d, インドール H-4), 9.22 (1H, d, インドール H-4), 11.13 (1H, bs, イミド NH), 11.72 (1H, bs, インドール NH). MS (APCI) m/z 590 [M+H]⁺.

40

【0228】

【化152】

63) NAD 338



10

フッ化テトラブチルアンモニウム (THF中1M、0.6mL、0.6mmol)を、63a (160mg、0.27mmol)を乾燥THF (16mL)に溶解した、攪拌した溶液に、窒素雰囲気下で還流において滴加した。反応物を、還流において3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、AcOH (10滴)およびEtOAc (100mL)を加えた。溶液を、飽和NaHCO₃ (50mL)、水 (50mL)およびブライン (50mL)で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。残留物 (160mg)を、高温MeOH (2mL)中で粉碎し、濾過し、真空において乾燥して、純粋な目的化合物が、黄色固体 (110mg、収率85.9%)として得られた。

20

【表137】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.28 (1H, m, CH₂), 3.05 (1H, m, CH₂), 3.94 (1H, bs, OH), 4.23 (1H, d, OH), 4.94 (1H, m, CH-OH), 5.17 (1H, bs, OH), 5.23 (2H, m, CH-OH), 5.58 (1H, q, CH-N), 7.37 (1H, dt, Harom), 7.44 (1H, dd, Harom), 7.59 (1H, dt, Harom), 7.73 (1H, d, Harom), 8.44 (1H, bs, Harom), 9.11 (1H, d, インドールH-4), 9.21 (1H, d, インドールH-4), 11.14 (1H, bs, イミドNH), 12.10 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 476 [M+H]⁺.

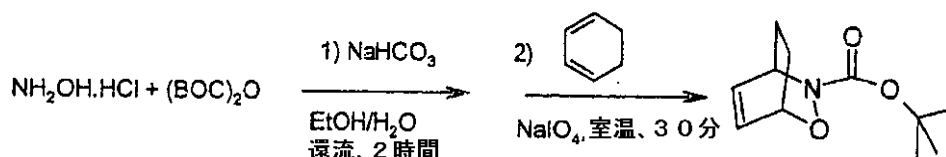
【0229】

例64 - NAD 336

【化153】

64a)

30



炭酸水素ナトリウム (6.26g、74.5mmol)を、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.22g、75mmol)をEtOH/H₂O (90mL)の2/1混合物に溶解した、攪拌した溶液に、室温で分割して加えた。溶液を、15分間攪拌し、次に純粋なt-ブチルオキシカーボネート (16.24g、74.5mmol)を、30分以内に分割して加え、反応混合物を、2時間加熱して還流させた。無色溶液を、室温に冷却し、飽和NH₄Cl (40mL)を加えた。pHを、5NのHClを加えることにより、約5.5に設定し、反応混合物を、1,3-シクロヘキサジエン (7.1mL、74.5mmol)および過ヨウ素酸ナトリウム (16g、74.8mmol)で順次処理した。スラリーを、30分間室温で攪拌し、その後濾過し、EtOH (20mL)で洗浄した。濾液を、H₂O (100mL)上に注入し、DCM (2×100mL)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を、飽和Na₂SO₃ (2×50mL)およびH₂O (2×100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において低温で濃縮して、粗製物 (13.4g)が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物としてPE /

40

50

EtOAc (2/1) による精製により、純粋な予測された化合物が、オレンジ色油状物 (11.8 g、収率 75.1%) として得られた。

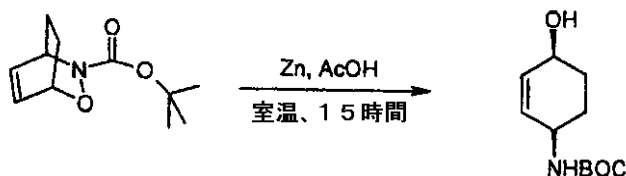
【表 138】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.35 (1H, m, CH_2), 1.40 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.35 (3H, m, CH_2), 4.70 (2H, m, $\text{CH-N} + \text{CH-O}$), 6.14 (1H, ddd, CH=), 6.55 (1H, ddd, CH=). MS (ESI) m/z 212 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0230】

【化154】

64b)



10

亜鉛粉末 (45 g) を、64a (7.2 g、34.5 mmol) を 10 N の AcOH (100 mL) に溶解した、激しく攪拌した溶液に、室温で、30 分以内に分割して加えた。懸濁液を、室温で 15 時間攪拌し、次にセライト上で濾過し、高温 EtOH (3 × 100 mL) で洗浄した。濾液を、トルエンとの共沸蒸留により、真空において濃縮させて乾固させた。残留物を、高温 EtOAc (40 mL) に懸濁させ、濾過し、高温 EtOAc (40 mL) で洗浄した。濾液を、真空において濃縮して、固体残留物 (4.47 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 1/1) による精製により、純粋な目的化合物が、油状物 (3.67 g、収率 50.0%) として得られた。

20

【表 139】

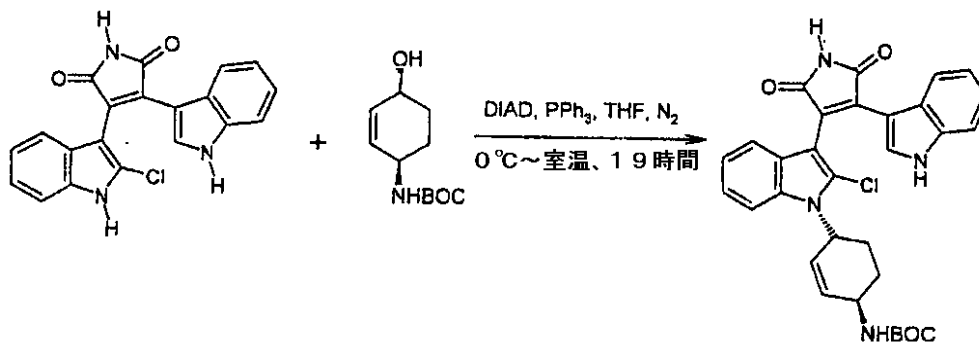
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.35 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.6 (4H, m, CH_2), 3.8 (1H, bs, CH-OH), 3.95 (1H, m, CH-NH), 4.75 (1H, d, OH), 5.55 (1H, ddd, CH=), 5.65 (1H, ddd, CH=), 6.90 (1H, bd, NH). MS (ESI) m/z 212 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

【0231】

【化155】

64c)



40

64b (0.73 g、3.4 mmol)、23c (0.82 g、2.27 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.18 g、4.5 mmol) を THF (20 mL) に溶解した溶液を、0 に冷却した。アゾジカルボン酸ジソプロピル (0.9 mL、4.6 mmol) を 5 分以内に加え、反応混合物を室温に加温し、19 時間攪拌した。溶媒を、真空において除去し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc/NEt₃ 1/1/0.02) により精製して、オレンジ

50

色泡 (1.25 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として DCM / EtOAc 10 / 1) による第 2 の精製により、純粋な目的化合物 (0.40 g、収率 32.0%) が得られた。

【表 140】

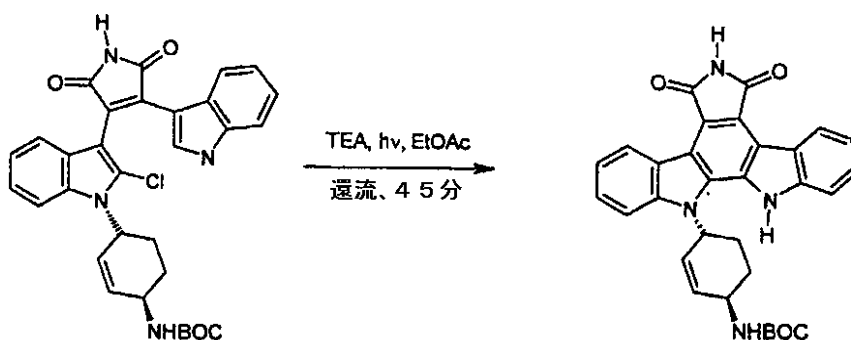
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.35 (9H, s, tBu), 1.65 (2H, m, CH₂), 2.25 (2H, m, CH₂), 4.25 (1H, bs, NH-Boc), 5.15 (1H, bs, CH-N), 5.65-5.85 (2H, bm, CH-N-Boc + CH=), 6.20 (1H, t, CH=), 6.55 (1H, m, Harom), 7.15 (4H, m, Harom), 7.25 (2H, m, Harom), 7.60 (1H, m, Harom), 8.12 (1H, d, インドールH-2), 11.05 (1H, s, イミド NH), 11.85 (1H, s, インドールNH). MS (APCI) m/z 557 [M+H] $^+$.

【0232】

10

【化 156】

64d)



20

64c (0.38 g、0.68 mmol) およびトリエチルアミン (1 mL) を EtOAc (250 mL) に溶解した溶液を、ハロゲンランプで照射した。45分後、溶液を室温に冷却し、水 (2 x 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空において濃縮して、固体残留物 (0.34 g) が得られた。高温 MeOH (2 mL) 中での粉碎、濾過および MeOH (1 mL) での洗浄により、真空における乾燥の後に、純粋な目的化合物 (0.30 g、収率 85.0%) が得られた。

【表 141】

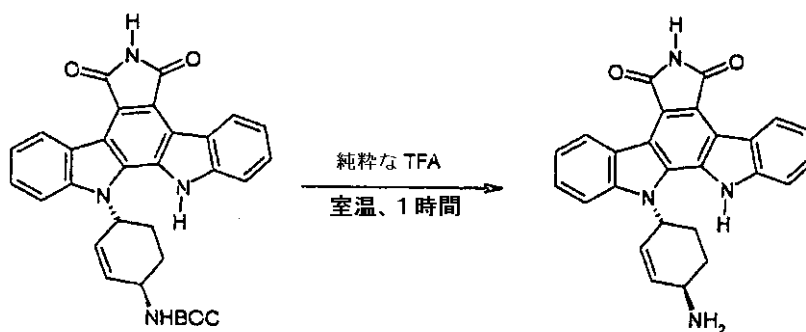
30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.46 (9H, s, tBu), 2.09 (2H, m, CH₂), 2.33 (2H, m, CH₂), 4.40 (1H, m, CH-N), 6.00 (2H, m, CH=CH), 6.13 (1H, d, CH-NBoc), 7.37 (2H, t, Harom), 7.55 (2H, dt, Harom), 7.59 (1H, dt, Harom), 7.80 (1H, d, インドールH-7), 7.84 (1H, d, インドールH-7), 9.13 (1H, d, インドールH-4), 9.22 (1H, d, インドールH-4), 11.07 (1H, bs, イミド NH), 12.19 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 521 [M+H] $^+$.

【0233】

【化 157】

64) NAD 336



40

64d (90 mg、0.17 mmol) を TFA (1 mL) に溶解した溶液を、室温で

50

1時間攪拌した。次に、反応混合物をEtOAc(40mL)で希釈し、0.5NのNaOH(40mL)および水(40mL)で洗浄した。硫酸ナトリウム上での乾燥、濾過および真空における濃縮により、純粋な目的化合物(70mg、収率98.4%)が得られた。

【表142】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.93 (1H, m, CH₂), 2.19 (2H, m, CH₂), 2.35 (1H, m, CH₂), 3.72 (1H, m, CH-NH₂), 5.97 (1H, d, CH=), 6.06 (1H, d, CH=), 6.13 (1H, d, CH-N), 7.36 (1H, t, Harom), 7.52 (2H, dt, Harom), 7.58 (1H, dt, Harom), 7.79 (1H, d, インドールH-7), 7.84 (1H, d, インドールH-7), 9.13 (1H, d, インドールH-4), 9.21 (1H, d, インドールH-4), 12.10 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 421 [M+H]⁺.

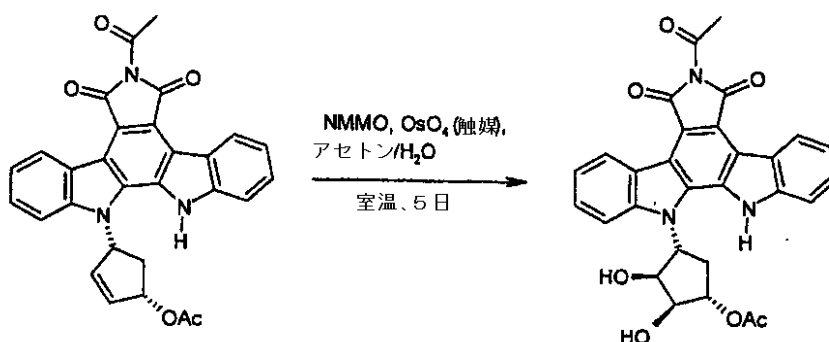
10

【0234】

例65 - NAD 401

【化158】

65a)



20

40a(2.0g、4.07mmol)をアセトン/THFの11/4混合物(140mL)に懸濁させた懸濁液を、N-メチルモルホリンN-オキシド-水和物(1.1g、8.15mmol)、四酸化オスmium(tBuOH中2.5%、5.1mL、0.41mmol)および水(20mL)で順次処理した。懸濁液を、5日間室温で激しく攪拌した。反応混合物を、飽和NaHSO₃(500mL)上に注入し、EtOAc(2×500mL)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離剤混合物としてDCM/THF 10/1~2/1)による精製により、純粋な目的化合物が、黄色粉末(1.45g、収率68.0%)として得られた。

30

【表143】

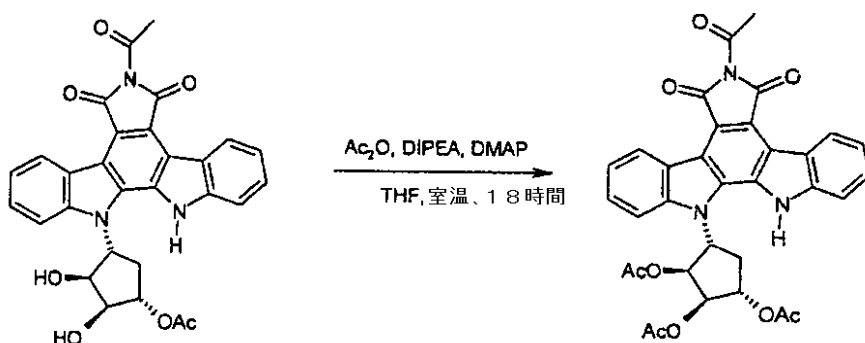
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.35 (3H, s, CH₂-CON), 2.24 (3H, s, CH₂-COO), 2.25 (1H, m, CH₂), 3.10 (1H, m, CH₂), 4.07 (1H, bs, OH), 4.88 (1H, m, CH-OAc), 5.45 (2H, m, CH-OH), 5.80 (1H, bt, CH-N), 7.40 (2H, m, Harom), 7.60 (2H, m, Harom), 7.80 (1H, d, インドールH-7), 7.85 (1H, d, インドールH-7), 9.10 (1H, d, インドールH-4), 9.28 (1H, d, インドールH-4), 11.80 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 525 [M+H]⁺.

40

【0235】

【化159】

65b)



10

65a (960 mg、1.99 mmol) を THF (20 mL) に溶解した溶液を、ジイソプロピルエチルアミン (2.03 mL、11.9 mmol)、無水酢酸 (1.13 mL、1.9 mmol) およびジメチルアミノピリジン (242 mg、1.99 mmol) で順次処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。粗製の残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として DCM / THF 20 / 1 ~ 15 / 1) により精製して、純粋な目的化合物が、黄色固体 (960 mg、80.0% 収率) として得られた。

20

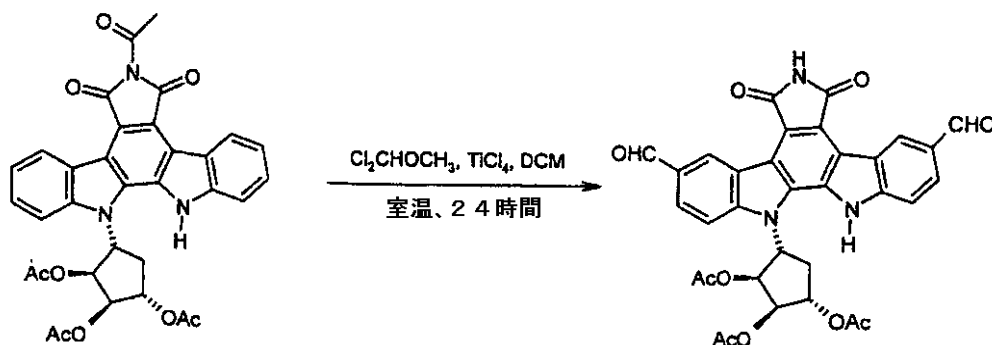
【表144】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.35 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-COO}$), 2.15 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-COO}$), 2.24 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-COO}$), 2.65 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-CON}$), 2.75 (1H, m, CH_2), 3.10 (1H, m, CH_2), 5.71 (2H, m, CH-OAc), 6.05 (2H, m, $\text{CH-OAc} + \text{CH-N}$), 7.40 (2H, m, Harom), 7.65 (2H, m, Harom), 7.85 (1H, d, インドールH-7), 8.05 (1H, d, インドールH-7), 9.12 (1H, d, インドールH-4), 9.23 (1H, d, インドールH-4), 12.30 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 610 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0236】

【化160】

65c)



30

65b (500 mg、0.82 mmol) および 1,1-ジクロロメチルメチルエーテル (3 mL、32.8 mmol) の溶液を、0 に冷却した。四塩化チタン (DCM 中 1 M、16.4 mL、16.4 mmol) を、30 分以内に滴加し、反応混合物を、室温に加温し、20 時間攪拌した。次に、反応混合物を、0 に冷却し、さらに 1,1-ジクロロメチル-メチルエーテル (3 mL、32.8 mmol) および四塩化チタン (DCM 中 1 M、16.4 mL、16.4 mmol) を加えた。反応混合物を、さらに室温で 3 時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 (500 mL) 上に注入した。30 分後、反応混合物を、 EtOAc (3 x 500 mL) で抽出した。混ぜ合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として DCM / THF 15 / 1 ~ 10 / 1) による精製により、純粋な目的化

40

50

化合物が、黄色粉末 (3 2 2 m g 、 収率 6 3 . 0 %) として得られた。

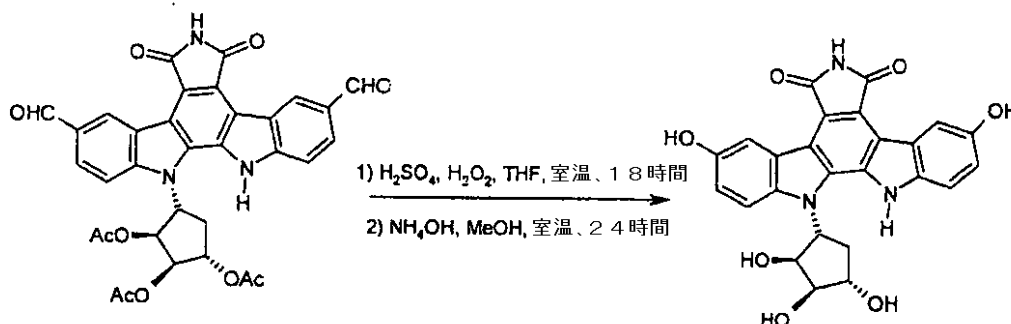
【表 1 4 5】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.35 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-COO}$), 2.15 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-COO}$), 2.24 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-COO}$), 2.75 (1H, m, CH_2), 3.10 (1H, m, CH_2), 5.70 (2H, m, CH-OAc), 5.95 (2H, m, CH-OAc + CH-N), 7.95 (1H, m, Harom), 8.15 (2H, m, Harom), 8.27 (1H, d, インドール H-7), 9.56 (1H, d, インドール H-4), 9.69 (1H, d, インドール H-4), 10.19 (2H, d, CHO), 11.35 (1H, s, イミド NH), 12.69 (1H, bs, インドール NH). MS (APCI) m/z 624 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 2 3 7】

【化 1 6 1】

65) NAD 401



10

20

過酸化水素 (3 0 % 水溶液、 1 0 m L) および濃硫酸を、 6 5 c (6 8 0 m g 、 1 . 0 9 m m o l) を THF (1 0 0 m l) に溶解した溶液に、室温で加え、反応混合物を、一晚攪拌した。水 (1 0 0 m L) を加え、反応混合物を、 EtOAc ($2 \times 5 0 0 m L$) で抽出した。有機層を、水 (3 0 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。粗製の残留物を、 MeOH (4 0 m L) に溶解し、30%アンモニア水溶液 (1 0 m L) を、室温で加えた。得られた溶液を、室温で24時間攪拌し、溶媒を、真空において除去した。残留物を、 EtOAc (5 0 0 m L) 中に溶解させ、水 ($2 \times 5 0 0 m L$) およびブライン (2 0 0 m L) で洗浄し、次に硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として $\text{DCM} / \text{EtOAc}$ 2 / 1 ~ 1 / 1) による精製により、純粋な目的化合物が、茶色固体 (2 0 9 m g 、 収率 4 1 . 2 %) として得られた。

30

【表 1 4 6】

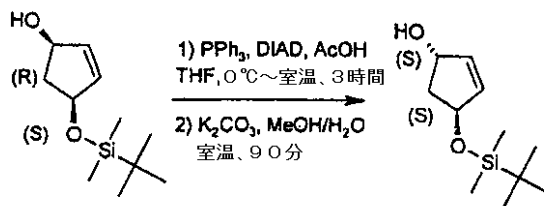
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.27 (1H, m, CH_2), 2.90 (1H, m, CH_2), 3.92 (2H, bs, OH), 4.17 (1H, d, OH), 4.89 (1H, m, CH-OH), 5.10 (2H, m, CH-OH), 5.49 (1H, q, CH-N), 7.04 (2H, m, Harom), 7.50 (1H, d, Harom), 7.98 (1H, bs, Harom), 8.51 (1H, d, Harom), 8.64 (1H, d, Harom), 9.23 (1H, bs, フェノール性 OH), 9.23 (1H, bs, フェノール性 OH), 10.91 (1H, bs, イミド NH), 11.53 (1H, bs, インドール NH). MS (ESI) m/z 472 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

【 0 2 3 8】

例 6 6 - N A D 3 7 0

【化 1 6 2】

66a)



40

鏡像体的に純粋な 4 R - (t - ブチル - ジメチル - シラノキシ) - シクロペント - 1 S - エノール (3 . 8 g 、 1 7 . 7 m m o l 、 Tetrahedron, 1997, 1983-6 に従って製造し

50

た) およびトリフェニルホスフィン (6.98 g、26.6 mmol) を乾燥 THF (60 mL) に溶解した溶液を、0 に冷却した。酢酸 (1.21 mL、21.2 mmol) およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル (5.3 mL、27.5 mmol) を、20 分以内に加えた。反応混合物を、室温において加温し、3 時間攪拌した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 10/1) による精製により、真空における濃縮の後に、明るい黄色の油状物 (1.67 g) が得られた。この油状物を、MeOH (16 mL) に溶解し、H₂O (4 mL) 中の K₂CO₃ (0.97 g、7 mmol) を、室温で加えた。得られた懸濁液を、90 分間攪拌し、次に反応混合物を、Et₂O (100 mL) で希釈し、水 (2 × 75 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 6/1) による精製により、純粋な目的化合物が、無色油状物 (1.16 g、収率 31.0%) として得られた。

10

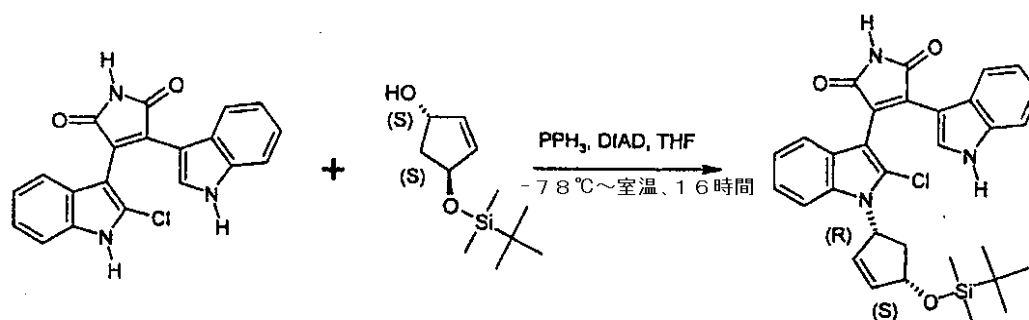
【表 147】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.03 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.81 (9H, s, tBu), 1.50 (1H, bs, OH), 1.97 (2H, m, CH₂), 4.93 (1H, m, CH-OH), 5.02 (1H, m, CH-OSi), 5.85 (2H, dq, CH=CH). MS (ESI) m/z 215 [M+H]⁺. ee ≥ 98%.

【0239】

【化 163】

66b)



20

66a (1.09 g、5.08 mmol)、23c (1.41 g、3.91 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.84 g、7 mmol) を THF (15 mL) に溶解した溶液を、0 に冷却した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.36 mL、7 mmol) を 10 分以内に加え、反応混合物を室温に加温し、16 時間攪拌した。溶媒を、真空において除去し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc/NEt₃ 1/1/0.02) により精製して、オレンジ色泡 (2.8 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として DCM/EtOAc 10/1) による第 2 の精製により、純粋な目的化合物 (0.67 g、収率 31.0%) が得られた。

30

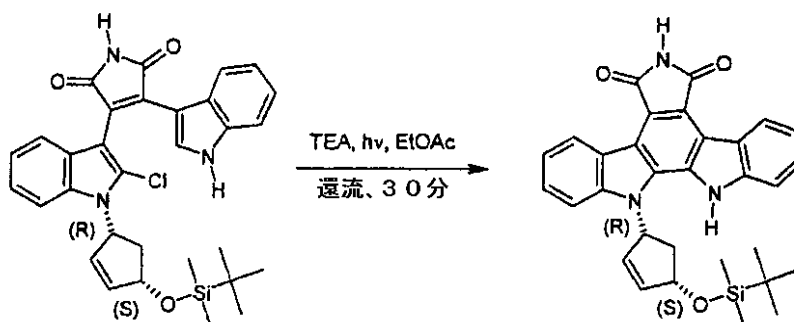
【表 148】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.10 (6H, s, CH₃-Si), 0.90 (9H, tBu), 1.90 (1H, m, CH₂), 2.80 (1H, m, CH₂), 4.95 および 5.45 (1H, bt, CH-N), 5.80 および 6.05 (1H, bt, CH-O), 6.10 (2H, dm, CH=CH), 6.45 および 6.55 (1H, bt, Harom), 7.10 (3H, m, Harom), 7.38 (3H, m, Harom), 7.75 (1H, dd, Harom), 8.15 (1H, bt, インドール H-2) 11.05 (1H, s, イミド NH), 11.88 (1H, bs, インドール NH). MS (ESI) m/z 558 [M+H]⁺.

40

【0240】

【化164】
66c)



10

66b (0.38 g、1.16 mmol) およびトリエチルアミン (10 mL) を EtOAc (150 mL) に溶解した溶液を、ハロゲンランプで照射した。30分後、溶液を室温に冷却し、水 (2 × 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空において濃縮して、固体残留物 (0.61 g) が得られた。高温 MeOH (1.5 mL) 中での粉碎、濾過および MeOH (1 mL) での洗浄により、真空における乾燥の後に、オレンジ色固体 (0.62 g) が得られた。アセトン (2 mL) 中での再結晶により、鏡像的に純粋な化合物 (0.36 g、収率 52.8%) が得られた。

【表149】

20

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.13 (3H, s, CH₃-Si), 0.20 (3H, s, CH₃-Si), 0.93 (9H, tBu), 2.18 (1H, dt, CH₂), 3.28 (1H, m, CH₂), 5.12 (1H, bt, CH-O), 6.28 (2H, q, CH=CH), 6.42 (1H, bt, CH-N), 7.34 (2H, t, Harom), 7.45 (1H, dt, Harom), 7.58 (1H, dt, Harom), 7.77 (1H, d, インドールH-7), 8.03 (1H, d, インドールH-7), 9.12 (1H, d, インドールH-4), 9.21 (1H, d, インドールH-4), 11.07 (1H, bs, イミド NH), 12.06 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 522 [M+H]⁺.

【0241】

【化165】

66d)



30

66c (260 mg、0.5 mmol) をアセトン (5 mL) に溶解した溶液を、N-メチルモルホリン N-オキサイド水和物 (120 mg、1 mmol) および四酸化オスミウム (tBuOH 中 2.5%、0.5 mL、触媒) で順次処理した。溶液を、48時間室温で攪拌した。EtOAc (70 mL) を加え、反応混合物を、10% NaHSO₃ (30 mL)、次に 1N の HCl (30 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、約 5 mL に濃縮した。溶離剤として EtOAc を用いたシリカゲルの短いパッド上での濾過により、真空における濃縮の後に、固体残留物 (0.23 g) が得られた。高温 MeOH (1 mL) 中での粉碎、濾過および真空における乾燥により、純粋な目的化合物が、オレンジ色粉末 (190 mg、収率 68.0%) として得られた。

40

【表 150】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.22 (6H, s, (CH₃)₂-Si), 1.02 (9H, t, Bu), 2.45 (1H, m, CH₂), 3.06 (1H, m, CH₂), 3.87 (1H, m, CH-OH), 4.30 (1H, m, CH-OH), 5.00 (1H, m, CH-OSi), 5.25 (1H, d, OH), 5.35 (2H, d, OH), 5.65 (1H, q, CH-N), 7.40 (3H, m, Harom), 7.59 (1H, dt, Harom), 7.81 (1H, d, インドールH-7), 8.41 (1H, d, インドールH-7), 9.12 (1H, d, インドールH-4), 9.25 (1H, dd, インドールH-4), 11.07 (1H, bs, イミド NH), 11.64 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 556 [M+H]⁺.

【0242】

【化166】

66) NAD 370

10



20

フッ化テトラブチルアンモニウム (THF 中 1 M、0.6 mL、0.6 mmol) を、66d (0.14 g、0.25 mmol) を乾燥 THF (15 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、窒素雰囲気下で滴加した。反応混合物を、還流において 4 時間攪拌した。冷却後、AcOH (20 滴) および EtOAc (100 mL) を加えた。溶液を、飽和 NaHCO₃ (50 mL) および水 (50 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。残留物を、高温 MeOH (2 × 1 mL) 中で粉碎し、濾過し、真空において乾燥して、純粋な目的化合物が、オレンジ色固体 (0.06 g、収率 54.0%) として得られた。

【表 151】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.34 (1H, m, CH₂), 3.01 (1H, m, CH₂), 3.94 (1H, m, CH-OH), 4.24 (1H, m, CH-OH), 4.98 (1H, m, CH-OH), 5.12 (1H, d, OH), 5.21 (2H, m, OH), 5.62 (1H, m, CH-N), 7.38 (2H, q, Harom), 7.58 (2H, t, Harom), 7.73 (1H, d, インドールH-7), 8.21 (1H, d, インドールH-7), 9.13 (1H, d, インドールH-4), 9.25 (1H, dd, インドールH-4), 11.08 (1H, bs, イミド NH). MS (ESI) m/z 442 [M+H]⁺.

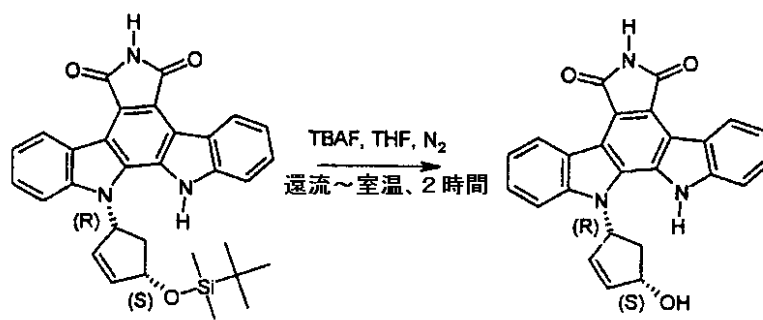
30

【0243】

例 67 - NAD 369

【化167】

67)



40

フッ化テトラブチルアンモニウム (THF 中 1 M、0.6 mL、0.6 mmol) を、66c (0.14 g、0.27 mmol) を乾燥 THF (3 mL) に溶解した、攪拌した

50

溶液に、窒素雰囲気下で室温で滴加した。反応混合物を、10分間加熱して還流させ、室温で2時間攪拌した。溶液を、EtOAc (40 mL) で希釈し、NaHCO₃ (400 mL) および水 (50 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、粗製のオレンジ色固体 (0.14 g) が得られた。高温 MeOH (2 × 1 mL) 中での粉碎、濾過および真空における乾燥により、純粋な目的化合物 (90 mg、収率 81.9%) が得られた。

【表 152】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.15 (1H, dt, CH₂), 3.18 (1H, dt, CH₂), 4.97 (1H, bq, CH-OH), 5.56 (1H, s, OH), 6.28 (2H, s, CH=CH), 6.41 (1H, bt, CH-N), 7.37 (2H, dt, Harom), 7.50 (1H, dt, Harom), 7.58 (1H, dt, Harom), 7.77 (1H, d, インドールH-7), 8.02 (1H, d, インドールH-7), 9.12 (1H, d, インドールH-4), 9.21 (1H, d, インドールH-4), 11.06 (1H, bs, イミド NH), 12.04 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 408 [M+H]⁺.

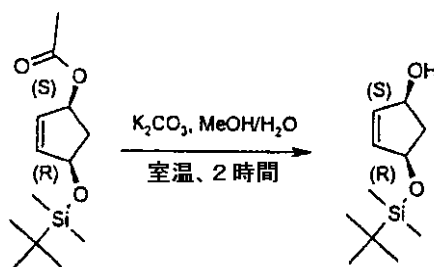
10

【0244】

例 68 - NAD 368

【化 168】

68a)



20

水 (10 mL) 中の炭酸カリウム (2.76 g、20 mmol) を、酢酸 4R - (tert-ブチル-ジメチル-シラノキシ)-シクロペンチ-2S-エニルエステル (4.62 g、18 mmol、Tetrahedron, 1997, 1983 に従って製造した) を MeOH (40 mL) に溶解した溶液に、室温で加えた。反応混合物を、2時間攪拌し、H₂O (100 mL) で希釈し、Et₂O (2 × 75 mL) で抽出した。混ぜ合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 4/1) による精製により、純粋な目的化合物が、無色油状物 (3.51 g、収率 91.0%) として得られた。

30

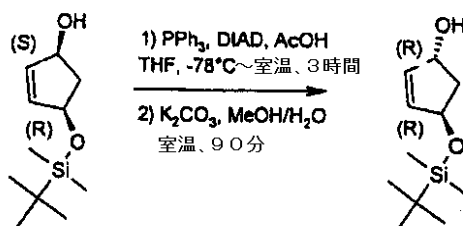
【表 153】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.03 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.81 (9H, s, tBu), 1.60 (1H, m, CH₂), 1.80 (1H, bs, OH), 2.65 (1H, m, CH₂), 4.55 (1H, bt, CH-OH), 4.65 (1H, bt, CH-OSi), 5.85 (2H, dq, CH=CH). MS (ESI) m/z 215 [M+H]⁺. ee ≥ 98%.

【0245】

【化 169】

68b)



40

68a (3.45 g、16.1 mmol) およびトリフェニルホスフィン (6.3 g、

50

24.0 mmol) を乾燥 THF (50 mL) に溶解した溶液を、-78 に冷却した。酢酸 (1.16 g、19.3 mmol) およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル (4.8 mL、24.5 mmol) を、20分以内に加えた。反応混合物を、室温に加温し、3時間攪拌した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 15/1) による精製により、真空における濃縮の後に、明るい黄色の油状物 (2.62 g) が得られた。この油状物を、MeOH (25 mL) に溶解し、H₂O (5 mL) 中の炭酸カリウム (1.52 g、11 mmol) を、室温で加えた。得られた懸濁液を、90分間攪拌し、次に反応混合物を、Et₂O (150 mL) で希釈し、水 (2 × 100 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 6/1) による精製により、純粋な目的化合物が無色油状物 (1.81 g、収率 52.0%) として得られた。

10

【表 154】

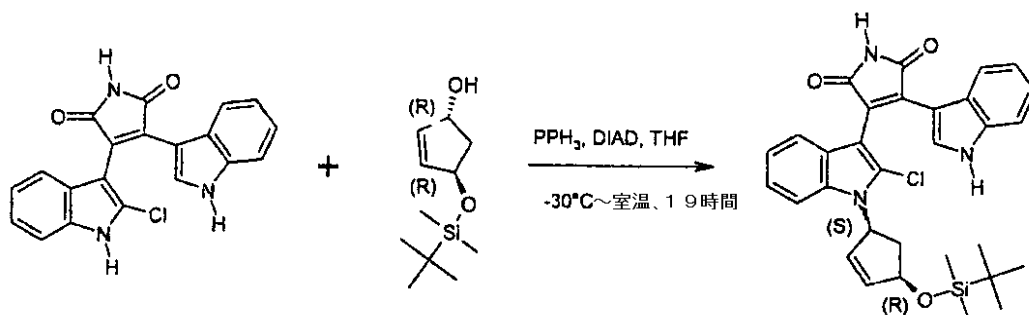
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.03 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.81 (9H, s, tBu), 1.55 (1H, d, OH), 2.05 (2H, m, CH₂), 4.95 (1H, m, CH-OH), 5.02 (1H, m, CH-OSi), 5.90 (2H, dq, CH=CH). MS (ESI) m/z 215 [M+H]⁺. ee ≥ 98%.

【0246】

【化170】

68c)

20



30

68c を、68b (1.75 g、8.16 mmol)、23c (2.27 g、6.28 mmol)、トリフェニルホスフィン (2.62 g、10 mmol)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.95 mL、10 mmol) および THF (30 mL) から開始して、66b に示すように製造して、純粋な表題化合物 (1.05 g、収率 30.0%) が得られた。

【表 155】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.10 (6H, s, CH₃-Si), 0.90 (9H, s, tBu), 1.80-1.90 (1H, m, CH₂), 2.75-2.90 (1H, m, CH₂), 4.95-5.45 (1H, bt, CH-N), 5.80-6.05 (1H, bt, CH-O), 6.10 (2H, dm, CH=CH), 6.45-6.55 (1H, bt, Harom), 7.10 (3H, m, Harom), 7.38 (3H, m, Harom), 7.75 (1H, dd, Harom), 8.15 (1H, s, インドールH-2) 11.05 (1H, s, イミド NH), 11.85 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 558 [M+H]⁺.

40

【0247】

【化171】

68d)



10

68dを、68c (1.03 g、1.85 mmol)、トリエチルアミン (10 mL) および EtOAc (150 mL) から開始して、66c に示すように製造して、鏡像体的に純粋な目的化合物 (0.59 g、収率 60.8%) が得られた。

【表156】

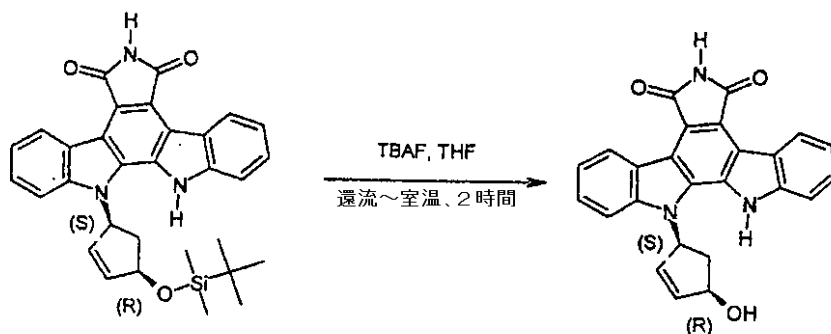
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.12 (3H, s, CH₃-Si), 0.20 (3H, s, CH₃-Si), 0.93 (9H, s, tBu), 2.17 (1H, dt, CH₂), 3.26 (1H, m, CH₂), 5.12 (1H, bt, CH-O), 6.28 (2H, q, CH=CH), 6.42 (1H, bt, CH-N), 7.36 (2H, t, Harom), 7.45 (1H, dt, Harom), 7.58 (1H, t, Harom), 7.76 (1H, d, インドールH-7), 8.03 (1H, d, インドールH-7), 9.12 (1H, d, インドールH-4), 9.21 (1H, d, インドールH-4), 11.07 (1H, bs, イミドNH), 12.05 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) *m/z* 522 [*M*+H]⁺.

20

【0248】

【化172】

68) NAD 368



30

68を、フッ化テトラブチルアンモニウム (THF中 1 M、0.6 mL、0.6 mmol)、68d (0.15 g、0.29 mmol) および乾燥 THF (2 mL) から開始して、化合物 67 と同様にして製造して、純粋な目的化合物 (110 mg、収率 93.1%) が得られた。

40

【表157】

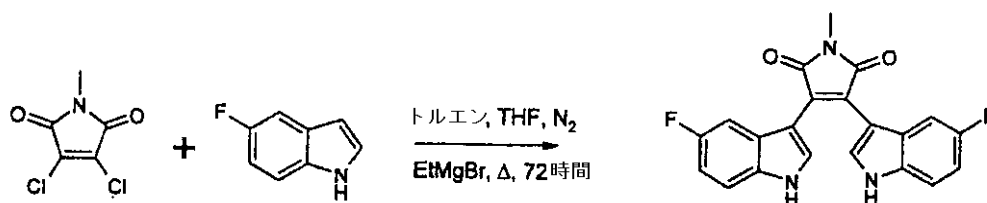
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.15 (1H, m, CH₂), 3.19 (1H, m, CH₂), 4.97 (1H, m, CH-OH), 5.55 (1H, s, OH), 6.28 (2H, s, CH=CH), 6.39 (1H, bt, CH-N), 7.37 (2H, dt, Harom), 7.51 (1H, dt, Harom), 7.58 (1H, dt, Harom), 7.77 (1H, d, インドールH-7), 8.02 (1H, d, インドールH-7), 9.12 (1H, d, インドールH-4), 9.21 (1H, d, インドールH-4), 11.06 (1H, bs, イミドNH), 12.04 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) *m/z* 408 [*M*+H]⁺.

【0249】

例 69 - NAD 319

【化 1 7 3】

69a)



臭化エチルマグネシウム (Et₂O 中 3 M、62 mL、185 mmol) を、5 - フル
 オロインドール (25 g、185 mmol) を乾燥トルエン (200 mL) に溶解した溶
 液に、窒素雰囲気下で室温で滴加した。溶液を 40 ℃ に加温し、この温度で 1 時間攪拌し
 た。次に、12a (15.2 g、84 mmol) を乾燥 THF (30 mL) に溶解した溶
 液を加え、反応混合物を、72 時間還流させた。室温に冷却した後に、反応混合物を、飽
 和 NH₄Cl (800 mL) 上に注入し、EtOAc (3 × 1 L) で抽出した。混ぜ合わ
 せた有機層を、水 (750 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空
 において濃縮して、粗製のオレンジ色固体が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シ
 リカゲル、溶離剤混合物として PE / EtOAc 6 / 1 ~ 1 / 1) による精製により
 、純粋な目的化合物が、オレンジ色粉末 (20.1 g、収率 63.0%) として得られた
 。

10

20

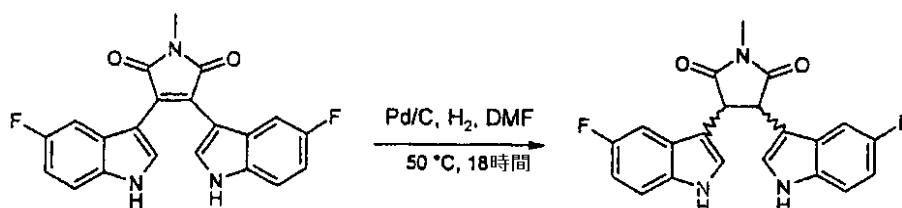
【表 1 5 8】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3.04 (3H, s, N-CH₃), 6.40 (2H, dd, Harom), 6.86 (2H, dt, インドール H-6), 7.40 (2H, dd, Harom), 7.86 (2H, s, インドール H-2), 11.64 (2H, s, インドール NH). MS (APCI) m/z 378 [M+H]⁺.

【 0 2 5 0】

【化 1 7 4】

69b)



30

69a (4.1 g、10.9 mmol) を乾燥 DMF (30 mL) に溶解した溶液を、
 10% Pd/C (173 mg、1.63 mmol) に加えた。窒素を水素に交換し、反応
 混合物を、50 ℃ で一晩攪拌した。室温に冷却した後に、反応混合物を、セライトの短い
 パッド上で濾過し、これを、次に、EtOAc (500 mL) で洗浄した。有機層を、水
 (4 × 1 L) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、
 純粋な目的化合物が、オレンジ色固体 (4.4 g、定量的収率) として得られた。

40

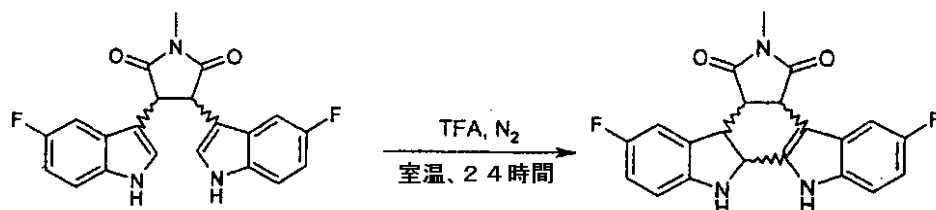
【表 1 5 9】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3.11 (3H, s, N-CH₃), 4.90 (2H, s, CH-CH), 6.75 (2H, dt, Harom), 7.10 (4H, m, Harom), 7.20 (2H, dd, Harom), 10.80 (2H, s, インドール NH). MS (APCI) m/z 380 [M+H]⁺.

【 0 2 5 1】

【化175】

69c)



69b (1.29 g、3.4 mmol) をトリフルオロ酢酸 (30 mL) に溶解した溶液を、室温で24時間、窒素雰囲気下で攪拌した。TFAを真空において濃縮し、残留物を、トルエン (300 mL) で希釈した。白色の無色沈殿を濾過し、EtOAc (500 mL) 中に溶解させ、飽和NaHCO₃ (200 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、純粋な目的化合物が、明るい茶色の粉末 (1.3 g、定量的収率) として得られた。

10

【表160】

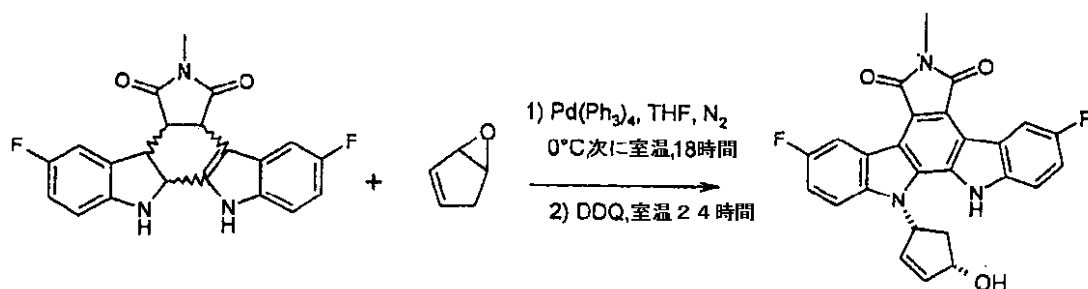
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.81 (3H, s, N-CH₃), 4.17 (2H, m, インドリン H-2), 4.29 (1H, dd, インドリン H-3), 4.75 (1H, dd, インドリン NH-CH-CH-CH), 4.75 (1H, d, インドール NH-CH=CH-CH), 5.85 (1H, s, インドリン NH), 6.50 (1H, dd, Harom), 6.72 (1H, dt, Harom), 6.92 (1H, dt, Harom), 7.20 (2H, m, Harom), 7.32 (1H, dd, Harom), 7.45 (1H, dd, Harom), 11.10 (1H, s, インドール NH). MS (ESI) m/z 380 [M+H]⁺.

20

【0252】

【化176】

69d)



30

1a (3.4 g、41 mmol) を、69c (3.1 g、8.18 mmol) およびパラジウムテトラキス (346 mg、0.82 mmol) を乾燥THF (50 mL) に溶解した溶液に、0 で窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を、室温に加温し、18時間攪拌した。溶媒を、約5 mLに濃縮し、シリカゲルの短いパッド上で、EtOAcを溶離剤混合物として用いて濾過した。溶媒を、真空において除去し、粗製の残留物 (1.4 g) を、THFに溶解し、DDQ (1.4 g、6.07 mmol) をTHF (10 mL) に溶解した溶液を、室温で加えた。反応混合物を24時間攪拌し、溶媒を真空において除去した。残留物を、EtOAc (50 mL) 中に溶解させ、飽和NaHCO₃ (25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物としてPE/EtOAc 2/1 ~ 1/1) による精製により、純粋な目的化合物が、オレンジ色固体 (261 mg、収率19.0%) として得られた。

40

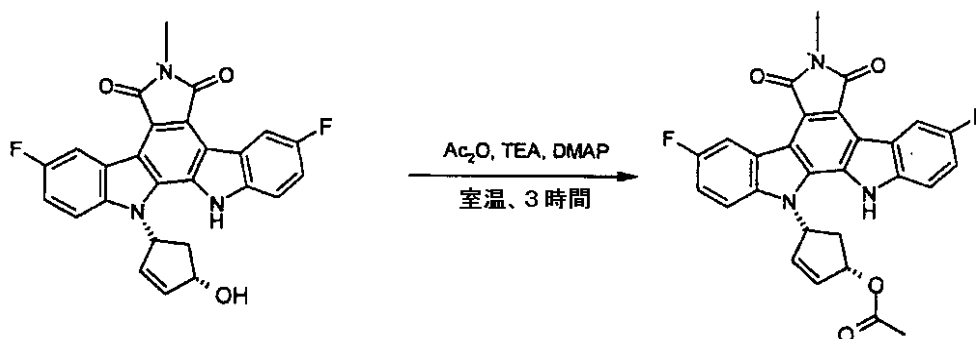
【表 1 6 1】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.10 (1H, dt, CH_2), 3.05 (3H, s, NCH_3), 3.18 (1H, dt, CH_2), 4.97 (1H, bq, CH-OH), 5.58 (1H, s, OH), 6.28 (2H, m, CH=CH), 6.41 (1H, bt, CH-N), 7.37 (1H, dt, Harom), 7.50 (1H, dt, Harom), 7.55 (1H, dt, Harom), 8.00 (1H, dd, インドールH-7), 8.71 (1H, dd, インドールH-4), 8.85 (1H, dd, インドールH-4), 12.04 (1H, bs, インドールNH). MS (ESI) m/z 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 2 5 3 】

【化 1 7 7】

69e)



10

20

トリエチルアミン (0.11 mL、0.87 mmol) および無水酢酸 (88 mg、0.87 mmol) を、69d (330 mg、0.72 mmol) およびジメチルアミノピリジン (9 mg、0.07 mmol) をアセトニトリル (25 mL) に溶解した溶液に、室温で加えた。反応混合物を3時間攪拌し、溶媒を真空において除去して、粗製物が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として DCM / THF 5 / 1) による精製により、純粋な目的化合物が、黄色固体 (310 mg、収率 86.2%) として得られた。

【表 1 6 2】

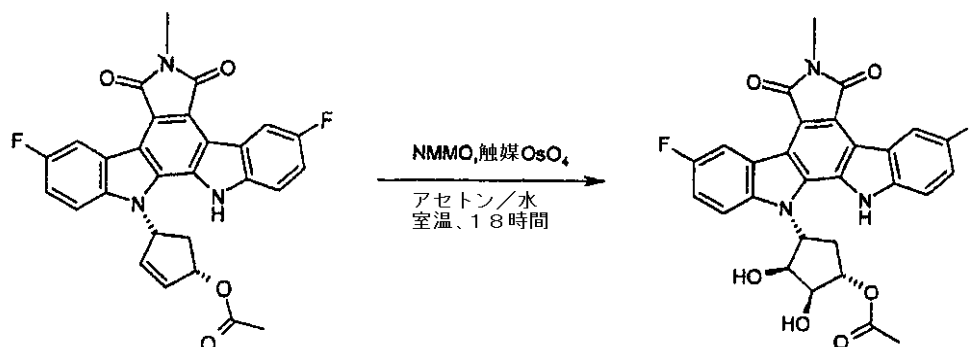
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.10 (1H, dt, CH_2), 2.18 (3H, s, OCOCH_3), 2.96 (3H, s, NCH_3), 3.30 (1H, dt, CH_2), 5.85 (1H, s, CH-OAc), 6.37 (2H, m, CH=CH), 6.56 (1H, bt, CH-N), 7.39 (2H, dt, Harom), 7.70 (2H, m, Harom), 8.61 (1H, dd, インドールH-4), 8.75 (1H, dd, インドールH-4), 12.04 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

【 0 2 5 4 】

【化 1 7 8】

69f)



40

69e (280 mg、0.56 mmol) をアセトン (30 mL) に溶解した溶液を、N-メチルモルホリンN-オキsid (152 mg、1.12 mmol)、四酸化オスミウム (tBuOH中 2.5%、0.7 mL、触媒) および水 (1 mL) で処理した。溶液を

50

、18時間室温で攪拌した。反応混合物を、AcOEt (800 mL) で希釈し、10% NaHSO₃ (500 mL)、次に1NのHCl (100 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物としてDCM/THF 4/1 ~ 1/1) による精製により、純粋な目的化合物が、黄色固体 (245 mg、収率81.7%) として得られた。

【表163】

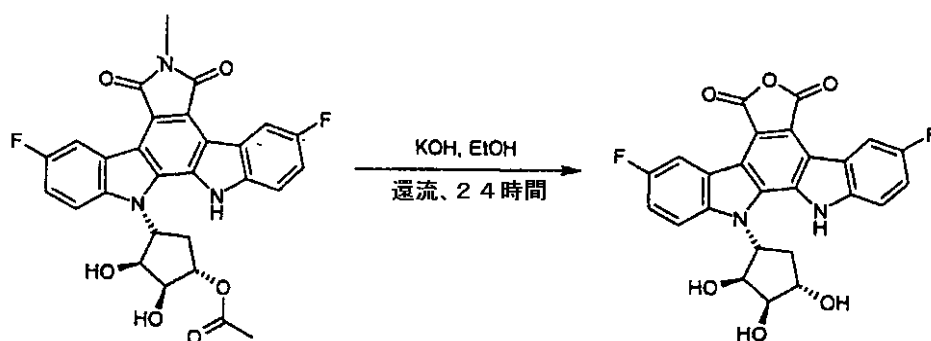
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.35 (1H, m, CH₂), 2.25 (3H, s, OCOCH₃), 3.20 (3H, s, NCH₃), 3.25 (1H, m, CH₂), 4.10 (1H, m, CH-OH), 4.82 (1H, m, CH-OH), 5.19 (1H, s, CH-OAc), 5.32 (1H, d, OH), 5.44 (1H, d, OH), 5.60 (1H, bt, CH-N), 7.45 (2H, dt, Harom), 7.82 (1H, dd, Harom), 7.98 (1H, dd, Harom), 8.79 (1H, dd, インドールH-4), 8.95 (1H, dd, インドールH-4), 11.90 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 534 [M+H]⁺.

10

【0255】

【化179】

69g)



20

水酸化カリウム (630 mg、11.3 mmol) および 69f (200 mg、0.38 mmol) を EtOH (30 mL) に溶解した溶液を、還流において24時間攪拌した。反応混合物を、室温に冷却し、20%クエン酸水溶液 (500 mL) 上に注入し、EtOAc (2 × 300 mL) で抽出した。有機層を、水 (2 × 500 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、粗製の残留物 (192 mg) が得られ、これを次の段階において直接用いた。

30

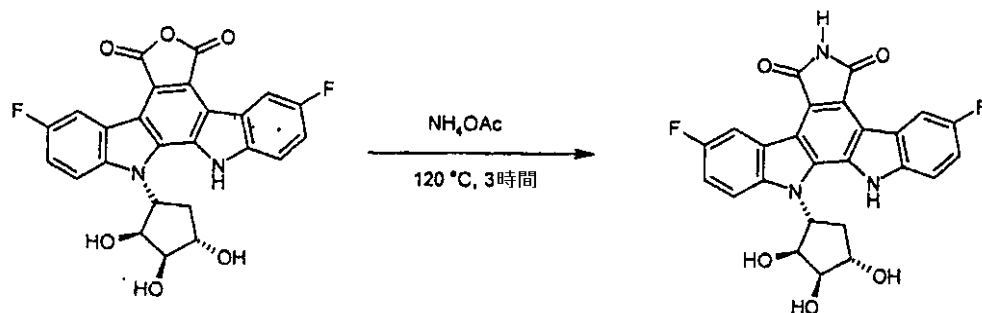
【表164】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.35 (1H, m, CH₂), 3.15 (1H, m, CH₂), 3.95 (1H, m, CH-OH), 4.20 (1H, d, OH), 4.85 (2H, m, OH), 5.15 (2H, m, CH-OH), 5.60 (1H, bt, CH-N), 7.45 (2H, dt, Harom), 7.75 (1H, m, Harom), 8.25 (1H, m, Harom), 8.50 (1H, dd, インドールH-4), 8.65 (1H, dd, インドールH-4), 11.90 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 479 [M+H]⁺.

【0256】

【化180】

69) NAD 319



10

69 f (179 mg、0.37 mmol) および酢酸アンモニウム (5 g、大過剰量) の混合物を、120 に3時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、水 (400 mL) に溶解し、EtOAc (2 x 500 mL) で抽出した。混ぜ合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。調製用 TLC (シリカゲル、溶離剤混合物として DCM / THF 1 / 1) による精製により、純粋な目的化合物が、黄褐色固体 (136 mg、収率 76.4%) として得られた。

【表165】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.30 (1H, m, CH₂), 3.08 (1H, m, CH₂), 3.96 (2H, bs, OH), 4.22 (1H, d, OH), 4.95 (1H, m, CH-OH), 5.15 (2H, m, CH-OH), 5.60 (1H, bt, CH-N), 7.48 (2H, m, Harom), 7.71 (1H, m, Harom), 8.29 (1H, m, Harom), 8.80 (1H, dd, インドールH-4), 8.95 (1H, dd, インドールH-4), 11.05 (1H, s, イミドNH), 11.95 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 478 [M+H]⁺.

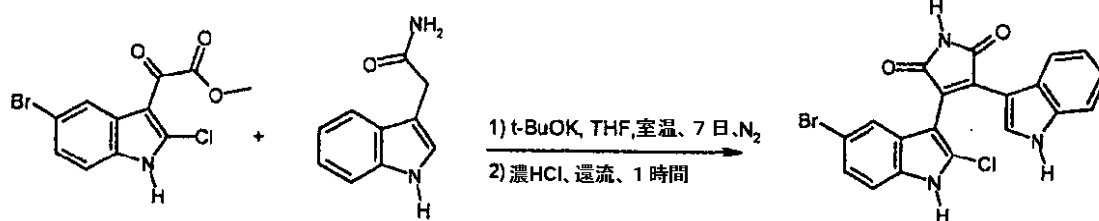
20

【0257】

例70 - NAD 439

【化181】

70a)



30

カリウム *t*-ブトキシド (THF 中 1 M、130 mL、130 mmol) を、53 a (10 g、31.6 mmol) および商業的に入手できる 3-インドールカルボキサミド (3.68 g、21.1 mmol) を乾燥 THF (25 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、室温で窒素雰囲気下で滴加した。7日後、スミレ色の溶液を、水 / EtOAc の 2 / 1 混合物 (450 mL) 中に注入した。有機層を、水 (200 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、赤色泡 (9.7 g) が得られた。残留物を、MeOH (100 mL) に溶解し、濃 HCl (50 mL) を加えた。反応混合物を、還流において1時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を、EtOAc (300 mL) で希釈し、水 (2 x 250 mL) で洗浄して、真空における濃縮の後に、粗製物 (9.3 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE / EtOAc 3 / 2) による精製により、純粋な目的化合物が、赤色泡 (7.9 g、収率 85.2%) として得られた。

40

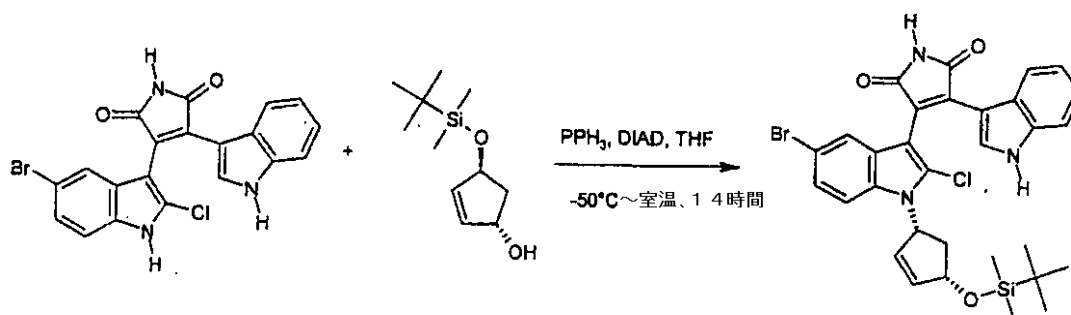
【表 166】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 6.35 (1H, d, Harom), 6.58 (1H, bt, Harom), 7.02 (1H, bt, Harom), 7.20 (2H, bq, Harom), 7.39 (1H, d, Harom), 7.52 (1H, s, インドールH-4), 8.01 (1H, d, Harom), 11.03 (1H, s, イミドNH), 11.86 (1H, s, インドールNH), 12.41 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0258】

【化182】

70b)



10

70a (4.4 g, 10 mmol)、62b (2.79 g, 13 mmol) およびトリフェニルホスフィン (3.93 g, 15 mmol) を THF (50 mL) に溶解した溶液を、 -50°C に冷却した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル (2.9 mL, 15 mmol) を加え、反応混合物を、ゆっくりと室温に加温し、一晩攪拌した。溶媒を、真空において除去し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc/NEt₃ 1/1/0.02) により精製して、オレンジ色泡 (7.3 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として DCMEtOAc 10/1) による第2の精製により、純粋な表題化合物 (2.44 g、収率 38.3%) が得られた。

20

【表 167】

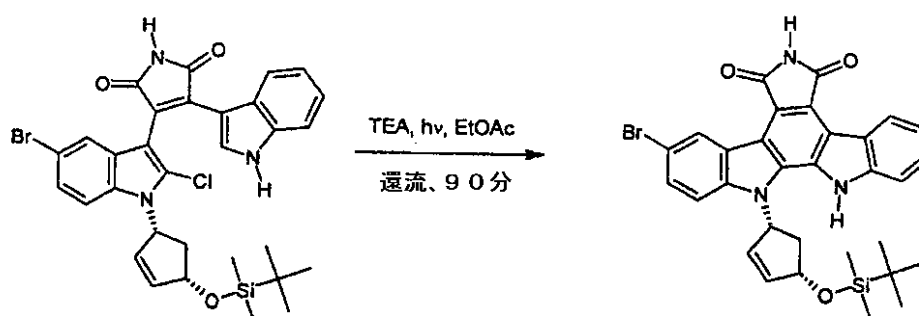
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.11 (6H, s, CH₃-Si), 0.89 (9H, s, tBu), 1.75-1.85 (1H, dm, CH₂), 2.75-2.95 (1H, dm, CH₂), 4.91-5.46 (1H, dm, CH-N), 5.85 (1H, m, CH-O), 6.10 (2H, m, CH=CH), 6.55-6.65 (1H, dt, Harom), 7.05-7.25 (2H, m, Harom), 7.40 (1H, m, Harom), 7.35 (1H, s, インドールH-4), 7.75 (1H, dd, Harom), 8.10 (1H, d, Harom), 11.06 (1H, s, イミドNH), 11.93 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 636 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

【0259】

【化183】

70c)



40

70b (2.42 g, 3.8 mmol) およびトリエチルアミン (30 mL) を EtOAc (300 mL) に溶解した溶液を、ハロゲンランプで照射した。90分後、溶液を室温に冷却し、水 (2 x 200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空において濃

50

縮して、固体残留物 (2 . 2 7 g) が得られた。高温 MeOH (2 mL) 中での粉碎、濾過および MeOH (1 mL) での洗浄により、真空における乾燥の後に、純粋な目的化合物 (1 . 9 5 g 、収率 8 8 . 0 %) が得られた。

【表 1 6 8】

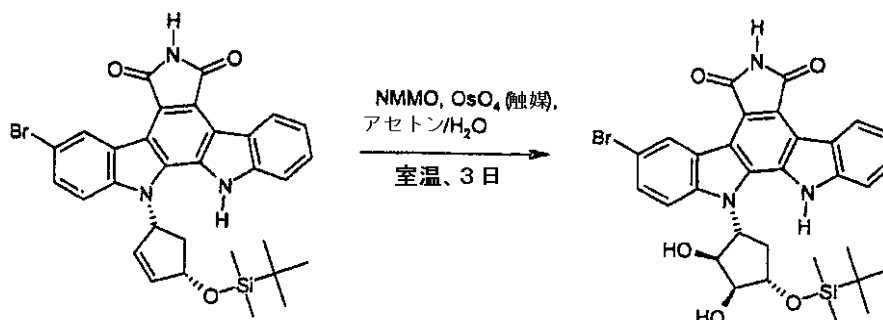
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.14 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Si}$), 0.21 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Si}$), 0.93 (9H, s, tBu), 2.14 (1H, m, CH_2), 3.32 (1H, m, CH_2), 5.10 (1H, m, CH-O), 6.30 (2H, m, CH=CH), 6.38 (1H, mt, CH-N), 7.34 (1H, bt, Harom), 7.50 (1H, m, Harom), 7.77 (1H, bt, Harom), 7.98 (1H, d, Harom), 8.05 (1H, d, Harom), 9.10 (1H, d, インドールH-4), 9.35 (1H, d, インドールH-4), 11.12 (1H, bs, イミドNH), 12.10 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 600 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

【 0 2 6 0】

【化 1 8 4】

70d)



20

70c (3 0 0 m g 、 0 . 5 m m o l) をアセトン (2 mL) に溶解した溶液を、N - メチルモルホリン N - オキシド (1 8 0 m g 、 1 . 5 m m o l) 、四酸化オスミウム (t B u O H 中 2 . 5 % 、 0 . 2 mL 、触媒) および水 (5 滴) で処理した。懸濁液を、3 日間室温で激しく攪拌した。高温 THF (7 0 mL) を加え、反応混合物を EtOAc (7 0 mL) で希釈し、1 0 % NaHSO₃ (5 0 mL) 、次に 1 N の HCl (1 0 0 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製の固体残留物 (3 2 0 m g) が得られた。高温 MeOH (2 mL) 中での粉碎、濾過および真空における乾燥により、純粋な目的化合物が、オレンジ色粉末 (2 8 0 m g 、収率 8 8 . 0 %) として得られた。

30

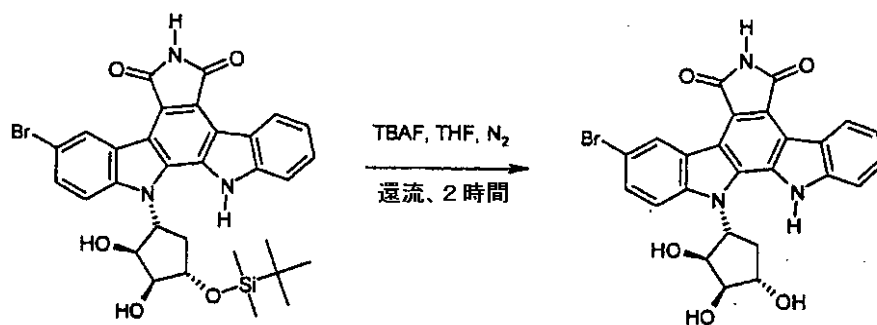
【表 1 6 9】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.25 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 1.01 (9H, s, tBu), 2.37 (1H, dd, CH_2), 3.10 (1H, dd, CH_2), 3.85 (1H, d, OH), 4.29 (1H, bs, OH), 4.90 (1H, m, CH-O-Si), 5.32 (2H, m, CH-OH), 5.63 (1H, m, CH-N), 7.38 (1H, bt, Harom), 7.55 (1H, dd, Harom), 7.60 (1H, bt, Harom), 7.81 (1H, d, Harom), 8.38 (1H, bd, Harom), 9.11 (1H, d, インドールH-4), 9.41 (1H, d, インドールH-4), 11.13 (1H, bs, イミドNH), 11.75 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 634 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 2 6 1】

【化185】

70) NAD 429



10

フッ化テトラブチルアンモニウム (THF 中 1 M、1 mL、1 mmol) を、70 d (250 mg、0.39 mmol) を乾燥 THF (15 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、窒素雰囲気下で滴加した。反応物を、還流において 2 時間攪拌した。反応混合物を、室温に冷却し、AcOH (10 滴) および EtOAc (100 mL) を加えた。溶液を、飽和 NaHCO₃ (50 mL)、水 (50 mL) および ブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。残留物 (250 mg) を、MeOH (1.5 mL) 中で再結晶させ、濾過し、真空において乾燥して、純粋な目的化合物が、黄色固体 (130 mg、収率 64.1%) として得られた。

20

【表170】

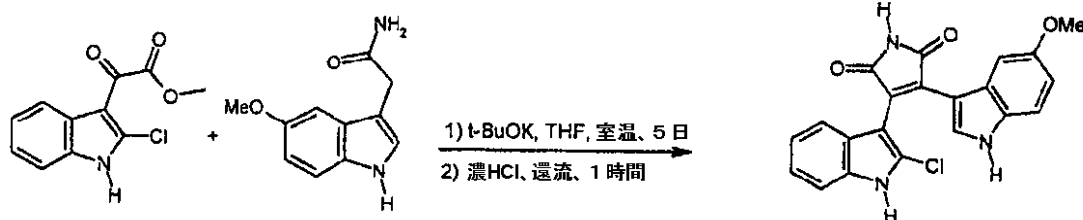
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.31 (1H, m, CH₂), 3.05 (1H, m, CH₂), 3.94 (1H, bs, OH), 4.24 (1H, d, OH), 4.94 (1H, m, CH-OH), 5.16 (1H, bs, OH), 5.23 (2H, m, CH-OH), 5.60 (1H, bq, CH-N), 7.37 (1H, dt, Harom), 7.59 (1H, dt, Harom), 7.73 (2H, m, Harom), 8.44 (1H, bs, Harom), 9.12 (1H, d, インドールH-4), 9.40 (1H, d, インドールH-4), 11.14 (1H, bs, イミド NH), 12.1 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 520 [M+H]⁺.

【0262】

例 71 - NAD 438

【化186】

71a)



30

カリウム *t*-ブトキシド (THF 中 1 M、150 mL、150 mmol) を、1 h (8.6 g、36 mmol) および 49 a (4.9 g、24 mmol) を乾燥 THF (40 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、室温で窒素雰囲気下で滴加した。反応混合物を 5 日間攪拌し、溶媒を真空において除去した。残留物を、EtOAc (200 mL) に溶解し、水 (200 mL) で洗浄した。水層を、EtOAc (100 mL) で抽出し、混ぜ合わせた有機層を、水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。粗製物 (5.9 g) を、MeOH (50 mL) に溶解し、濃 HCl (25 mL) を加えた。反応混合物を、還流において 1 時間加熱し、次に室温に冷却し、水 (100 mL) 上に注入し、EtOAc (200 mL) で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、残留物 (4 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE / EtOAc 1 / 1) による精製により、純粋な目的化合物 (1.35 g、収率 14.0

40

50

%) が得られた。

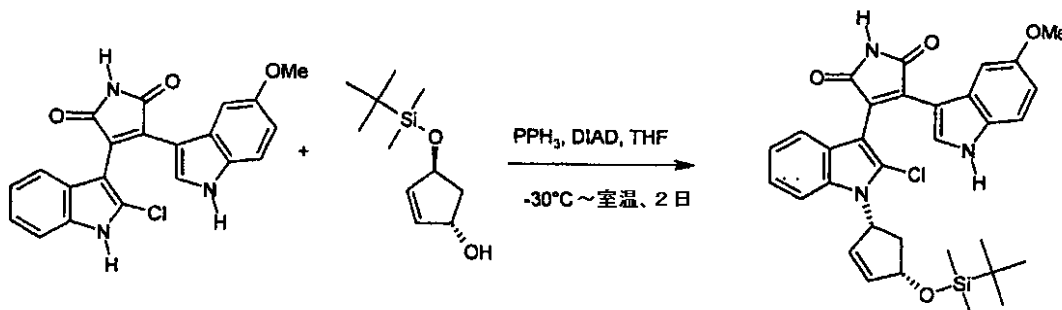
【表 171】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.75 (3H, s, OCH_3), 5.79 (1H, d, Harom), 6.55 (1H, dd, Harom), 7.00 (1H, dt, Harom), 7.15 (1H, dt, Harom), 7.25 (1H, d, Harom), 7.32 (1H, d, Harom), 7.39 (1H, d, Harom), 8.01 (1H, s, インドールH-4), 10.99 (1H, s, イミド NH), 11.73 (1H, s, インドールNH), 12.17 (1H, bs, 2-Cl インドールNH). MS (APCI) m/z 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0263】

【化187】

71b)



10

20

71a (1 g, 2.55 mmol)、62b (0.82 g, 3.82 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.31 g, 5 mmol) を THF (22 mL) に溶解した溶液を、 -30°C に冷却した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.97 mL, 5 mmol) を加え、反応混合物を、ゆっくりと室温に加熱し、一晩攪拌した。溶媒を、真空において除去し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc/NEt₃ 1/1/0.02) により精製して、オレンジ色泡 (2.2 g) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として DCM/EtOAc 10/1) による第2の精製により、純粋な表題化合物 (0.52 g、収率 35%) が得られた。

【表 172】

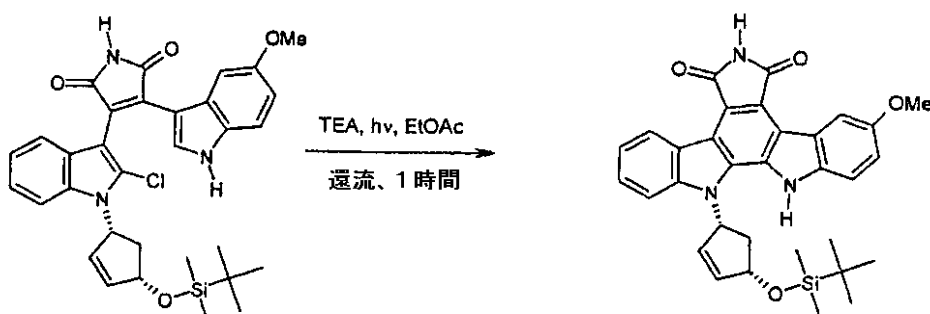
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.11 (6H, t, $\text{CH}_3\text{-Si}$), 0.89 (9H, d, tBu), 1.75-1.90 (1H, dm, CH_2), 2.65-2.70 (3H, s, OCH_3), 2.65-2.95 (1H, dm, CH_2), 4.91-5.46 (1H, dm, CH-N), 5.65 (1H, m, CH-O), 5.98 (1H, bd, CH=), 6.10 (1H, bd, CH=), 6.60 (1H, dt, Harom), 7.12 (2H, m, Harom), 7.25 (1H, dd, Harom), 7.50 (2H, m, Harom), 7.70 (1H, m, Harom), 8.10 (1H, d, Harom), 11.02 (1H, s, イミド NH), 11.78 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 588 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

【0264】

【化188】

71c)



40

71b (0.5 g, 0.85 mmol) およびトリエチルアミン (10 mL) を EtO

50

Ac (150 mL) に溶解した溶液を、ハロゲンランプで照射した。1 時間後、溶液を室温に冷却し、水 (2 × 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空において濃縮して、固体残留物 (0.48 g) が得られた。高温 MeOH (2 mL) 中での粉碎、濾過および MeOH (1 mL) での洗浄により、真空における乾燥の後に、純粋な目的化合物 (0.43 g、収率 92.0%) が得られた。

【表 173】

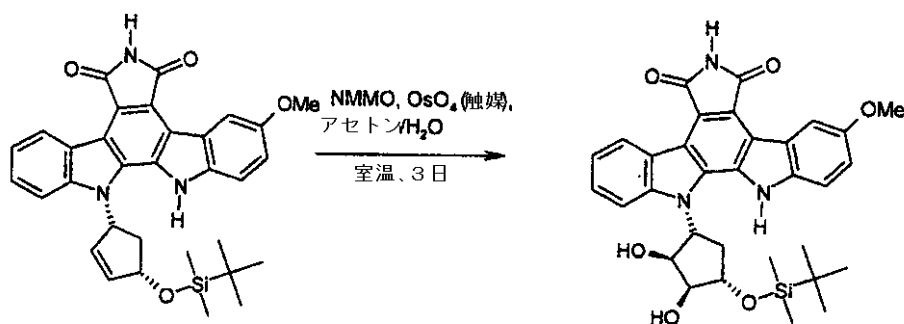
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.14 (3H, s, CH₃-Si), 0.21 (3H, s, CH₃-Si), 0.93 (9H, s, tBu), 2.19 (1H, m, CH₂), 3.20 (1H, m, CH₂), 3.90 (3H, s, OCH₃), 5.10 (1H, m, CH-O), 6.30 (2H, m, CH=CH), 6.40 (1H, mt, CH-N), 7.25 (1H, dd, Harom), 7.40 (2H, m, Harom), 7.69 (1H, d, Harom), 8.03 (1H, d, Harom), 8.71 (1H, d, インドールH-4), 9.18 (1H, d, インドールH-4), 11.05 (1H, bs, イミド NH), 11.90 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 552 [M+H]⁺.

10

【0265】

【化189】

71d)



20

71c (390 mg、0.71 mmol) をアセトン (4 mL) に溶解した溶液を、N-メチルモルホリン N-オキシド (180 mg、1.5 mmol)、四酸化オスミウム (tBuOH 中 2.5%、0.5 mL、触媒) および水 (5 滴) で処理した。懸濁液を、3 日間室温で激しく攪拌した。溶媒を真空において除去し、残留物を THF (50 mL) および AcOEt (100 mL) で希釈し、10% NaHSO₃ (100 mL)、次に 1N の HCl (100 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製の残留物 (420 mg) が得られた。高温 MeOH (2 mL) 中での粉碎、濾過および真空における乾燥により、純粋な目的化合物が、オレンジ色粉末 (320 mg、収率 77.0%) として得られた。

30

【表 174】

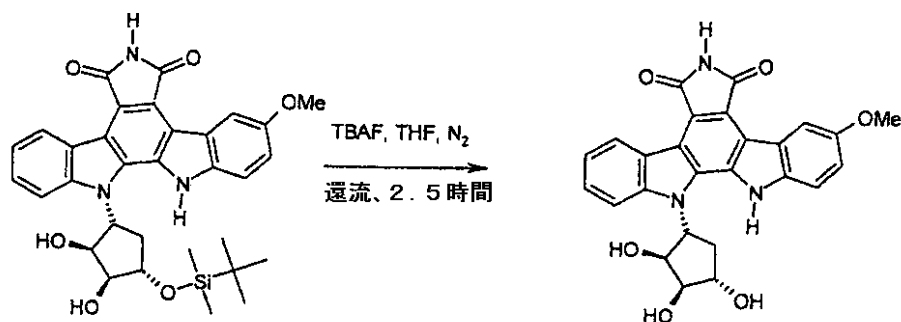
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.21 (6H, s, Si(CH₃)₂), 1.01 (9H, s, tBu), 2.40 (1H, dd, CH₂), 3.10 (1H, m, CH₂), 3.85 (1H, d, OH), 3.90 (3H, s, OCH₃), 4.30 (1H, d, OH), 4.95 (1H, m, CH-OSi), 5.25 (1H, m, CH-OH), 5.32 (1H, m, CH-OH), 5.63 (1H, m, CH-N), 7.25 (1H, dd, Harom), 7.45 (2H, m, Harom), 7.70 (1H, d, Harom), 8.40 (1H, d, Harom), 8.70 (1H, d, インドールH-4), 9.24 (1H, d, インドールH-4), 11.03 (1H, bs, イミド NH), 11.47 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 552 [M+H]⁺.

40

【0266】

【化190】

71) NAD 438



10

フッ化テトラブチルアンモニウム (THF中1M、1.2 mL、1.2 mmol) を、71d (300 mg、0.51 mmol) を乾燥THF (30 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、窒素雰囲気下で滴加した。反応物を、還流において2.5時間攪拌した。反応混合物を、室温に冷却し、AcOH (40滴) およびEtOAc (100 mL) を加えた。溶液を、飽和NaHCO₃ (60 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。残留物 (290 mg) を、高温MeOH (2 mL) 中で粉碎し、濾過し、真空において乾燥して、純粋な目的化合物が、黄色固体 (200 mg、収率83.2%) として得られた。

20

【表175】

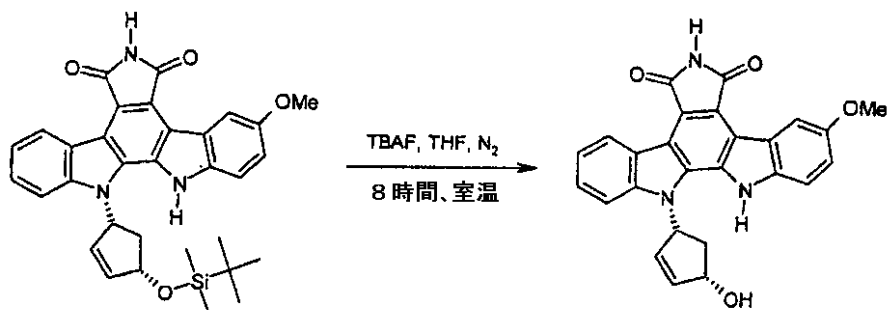
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.30 (1H, m, CH₂), 3.05 (1H, m, CH₂), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.94 (1H, bs, OH), 4.22 (1H, d, OH), 4.95 (1H, m, CH-OH), 5.15 (1H, s, OH), 5.23 (2H, dd, CH-OH), 5.60 (1H, bq, CH-N), 7.25 (1H, dd, Harom), 7.40 (2H, t, Harom), 7.59 (1H, t, Harom), 7.63 (1H, d, Harom), 8.72 (1H, d, インドールH-4), 9.25 (1H, d, インドールH-4), 11.05 (1H, bs, イミドNH), 11.90 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 472 [M+H]⁺.

【0267】

例72 - NAD 214

【化191】

72)



40

フッ化テトラブチルアンモニウム (THF中1M、0.36 mL、0.36 mmol) を、71c (100 mg、0.18 mmol) を乾燥THF (10 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、窒素雰囲気下で室温で滴加した。反応物を、8時間攪拌し、次にAcOH (40滴) およびEtOAc (100 mL) を加えた。溶液を、飽和NaHCO₃ (20 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。残留物 (95 mg) を、高温MeOH (2 mL) 中で粉碎し、濾過し、真空において乾燥して、純粋な目的化合物が、黄色固体 (70 mg、収率89.7%) として得られた。

【表 176】

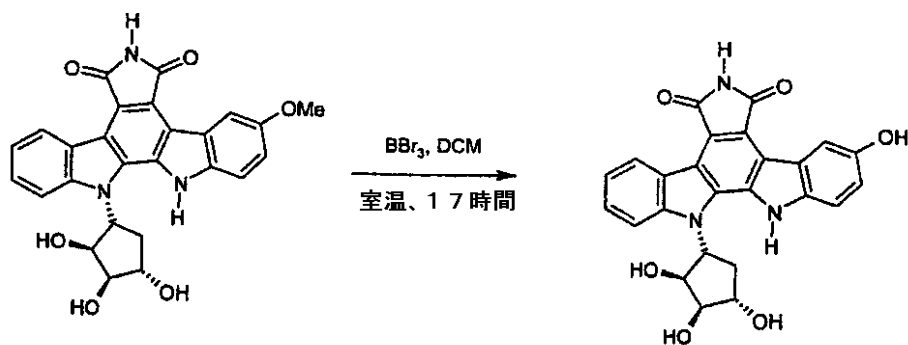
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.10 (1H, dd, CH₂), 3.15 (1H, m, CH₂), 3.90 (3H, s, OCH₃), 4.90 (1H, m, CH-OH), 5.55 (1H, bs, OH), 6.35 (3H, m, CH-N + CH=CH), 7.25 (1H, dd, Harom), 7.50 (2H, m, Harom), 7.70 (1H, d, Harom), 8.00 (1H, d, Harom), 8.71 (1H, d, インドールH-4), 9.20 (1H, d, インドールH-4), 11.03 (1H, bs, イミド NH), 11.95 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) *m/z* 438 [M+H]⁺.

【0268】

例 73 - NAD 440

【化192】

73)



10

20

71 (0.16 g, 0.34 mmol) および三臭化ホウ素 (DCM 中 1 M、13.6 mL、13.6 mmol) を DCM (40 mL) に溶解した溶液を、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物を、水 (150 mL) 中に注入し、1/1 EtOAc/THF (200 mL) で抽出した。有機層を、水 (100 mL) およびブリン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、残留物 (0.22 g) が得られた。残留物を、THF (3 mL) に溶解し、シリカゲルの短いパッド上で、溶離剤として EtOAc を用いて濾過した。真空における蒸発の後に、残留物 (0.19 g) を高温 EtOAc (2 mL) 中で粉碎し、濾過し、EtOAc (1 mL) で洗浄して、真空における乾燥の後に、純粋な目的化合物 (100 mg、収率 63.7%) が得られた。

30

【表 177】

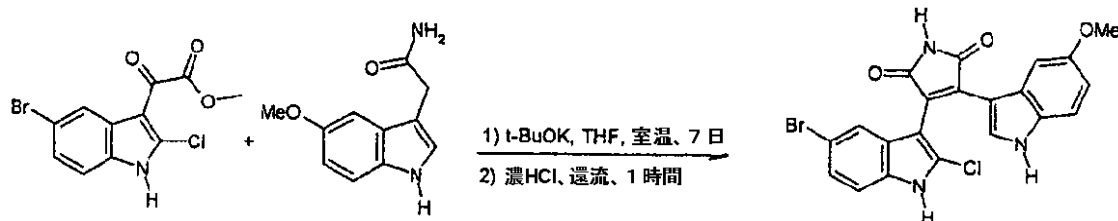
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.30 (1H, m, CH₂), 3.05 (1H, m, CH₂), 3.94 (1H, bs, OH), 4.22 (1H, d, OH), 5.15 (1H, s, OH), 5.23 (2H, dd, CH-OH), 5.37 (1H, m, CH-OH), 5.60 (1H, bq, CH-N), 7.08 (1H, dd, Harom), 7.37 (2H, t, Harom), 7.59 (1H, m, Harom), 7.63 (1H, m, Harom), 8.53 (1H, d, インドールH-4), 9.25 (1H, d, インドールH-4), 11.05 (1H, bs, イミド NH), 11.90 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) *m/z* 472 [M+H]⁺.

【0269】

例 74 - NAD 471

【化193】

74a)



40

カリウム *t*-ブトキシド (THF 中 1 M、150 mL、150 mmol) を、53a (10.22 g、32.3 mmol) および 49a (4.4 g、21.5 mmol) を乾燥 THF (25 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、室温で窒素雰囲気下で滴加した。反応

50

混合物を、7日間攪拌し、水(400 mL)中に注入し、EtOAc(400 mL)で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、粗製物(8 g)が得られた。残留物を、MeOH(80 mL)に溶解し、濃HCl(40 mL)を加えた。反応混合物を、還流において1時間加熱し、次に室温に冷却し、水(500 mL)上に注入し、EtOAc(400 mL)で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、固体残留物が得られ、これを、高温AcOEt(15 mL)中で粉碎した。濾過および真空における乾燥により、第1の群の純粋な目的化合物(2.1 g)が得られた。母液を濃縮し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離剤混合物としてPE/EtOAc 2/1)により精製して、第2の群の純粋な目的化合物(2.8 g、合計収率48.1%)が得られた。

10

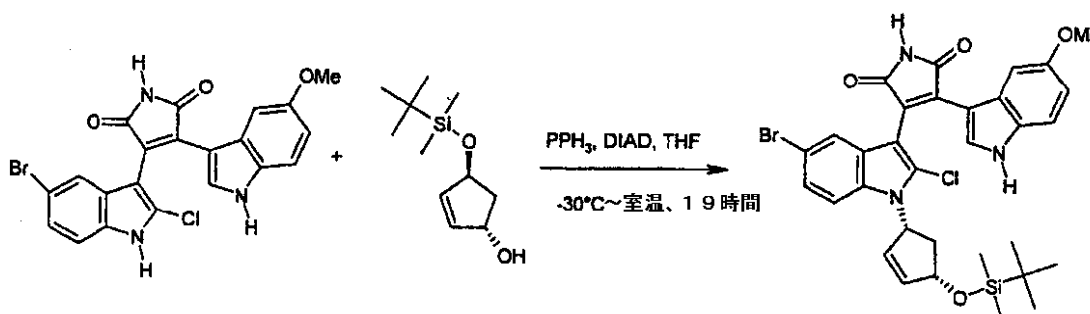
【表178】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.80 (3H, s, OCH₃), 6.50 (1H, dd, Harom), 7.30 (2H, d, Harom), 7.60 (1H, s, Harom), 7.39 (1H, d, Harom), 8.01 (1H, s, インドールH-2), 10.909 (1H, s, イミドNH), 11.73 (1H, s, インドールNH), 12.25 (1H, bs, 2-インドールNH). MS (APCI) m/z 470 [M+H]⁺.

【0270】

【化194】

74b)



20

74a(4.17 g、8.86 mmol)、62b(2.85 g、13.3 mmol)およびトリフェニルホスフィン(3.93 g、15 mmol)をTHF(80 mL)に溶解した溶液を、-30 に冷却した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル(2.9 mL、15 mmol)を加え、反応混合物を、ゆっくりと室温に加熱し、一晩攪拌した。溶媒を、真空において除去し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離剤混合物としてPE/EtOAc/NEt₃ 1/1/0.02)により精製して、オレンジ色泡(6.5 g)が得られた。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離剤混合物としてDCM/EtOAc 10/1)による第2の精製により、純粋な表題化合物(2.05 g、収率35.0%)が得られた。

30

【表179】

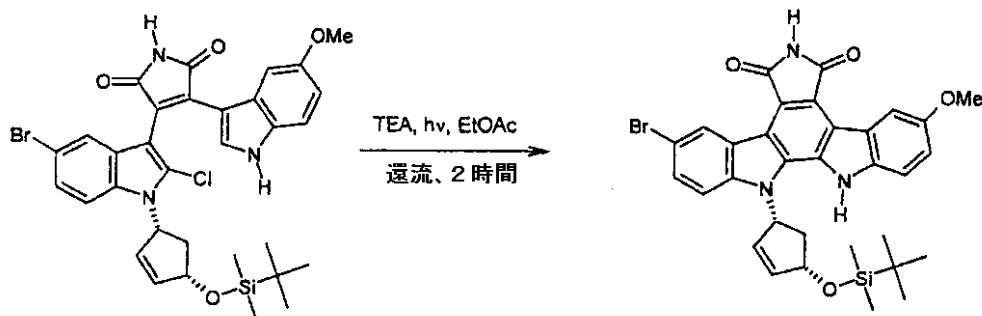
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.11 (6H, s, CH₃-Si), 0.89 (9H, s, tBu), 1.75 (1H, m, CH₂), 2.75 (3H, s, OCH₃), 2.65-2.95 (1H, dm, CH₂), 4.85 (1H, m, CH-O), 5.45 (1H, dm, CH-N), 5.60 (1H, dd, CH=), 6.10 (1H, dd, CH=), 6.60 (1H, m, Harom) 7.25 (2H, m, Harom), 7.70 (2H, m, Harom), 8.10 (1H, d, インドールHarom), 10.95 (1H, s, イミドNH), 11.75 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 666 [M+H]⁺.

40

【0271】

【化195】

74c)



10

74b (2.02 g、3.03 mmol) およびトリエチルアミン (30 mL) を EtOAc (350 mL) に溶解した溶液を、ハロゲンランプで照射した。2時間後、溶液を、室温に冷却し、水 (2 × 200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空において濃縮して、固体残留物 (1.91 g) が得られた。高温 MeOH (7 mL) 中での粉碎、濾過および MeOH (1 mL) での洗浄により、真空における乾燥の後に、純粋な目的化合物 (1.73 g、収率 91.0%) が得られた。

【表180】

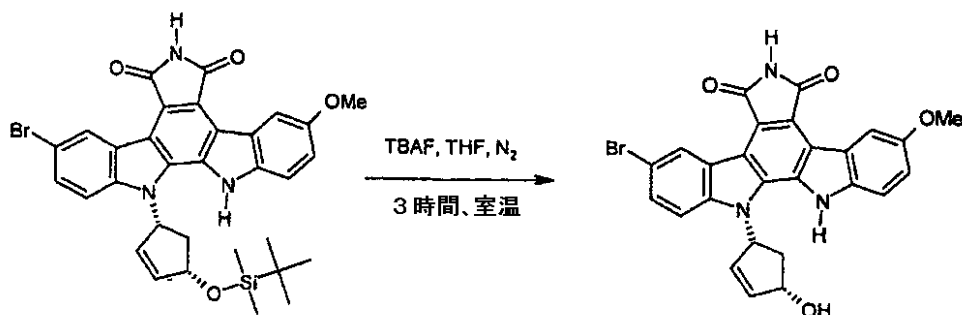
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.14 (3H, s, CH₃-Si), 0.21 (3H, s, CH₃-Si), 0.93 (9H, s, tBu), 2.15 (1H, m, CH₂), 3.25 (1H, m, CH₂), 3.90 (3H, s, OCH₃), 5.10 (1H, m, CH-O), 6.35 (3H, m, CH=CH + CH-N), 7.20 (1H, dd, Harom), 7.50 (1H, dd, Harom), 7.70 (1H, d, Harom), 7.95 (1H, d, Harom), 8.60 (1H, s, インドールH-4), 9.30 (1H, s, インドールH-4), 11.05 (1H, bs, イミドNH), 11.90 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 630 [M+H]⁺.

20

【0272】

【化196】

74) NAD 471



30

フッ化テトラブチルアンモニウム (THF 中 1 M、0.6 mL、0.6 mmol) を、74c (140 mg、0.22 mmol) を乾燥 THF (3 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、窒素雰囲気下で室温で滴加した。反応物を 3 時間攪拌し、次に AcOH (15 滴) および EtOAc (50 mL) を加えた。溶液を飽和 NaHCO₃ (20 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。残留物 (120 mg) を、高温 MeOH (2 × 1 mL) 中で粉碎し、濾過し、真空において乾燥して、純粋な目的化合物が、黄色固体 (100 mg、収率 88%) として得られた。

40

【表181】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.05 (1H, dd, CH₂), 3.15 (1H, m, CH₂), 3.90 (3H, s, OCH₃), 4.90 (1H, m, CH-OH), 5.55 (1H, bs, OH), 6.35 (3H, m, CH-N + CH=CH), 7.20 (1H, dd, Harom), 7.60 (2H, m, Harom), 7.70 (1H, d, Harom), 7.95 (1H, d, Harom), 8.65 (1H, s, インドールH-4), 9.30 (1H, s, インドールH-4), 11.05 (1H, bs, イミドNH), 11.90 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) m/z 516 [M+H]⁺.

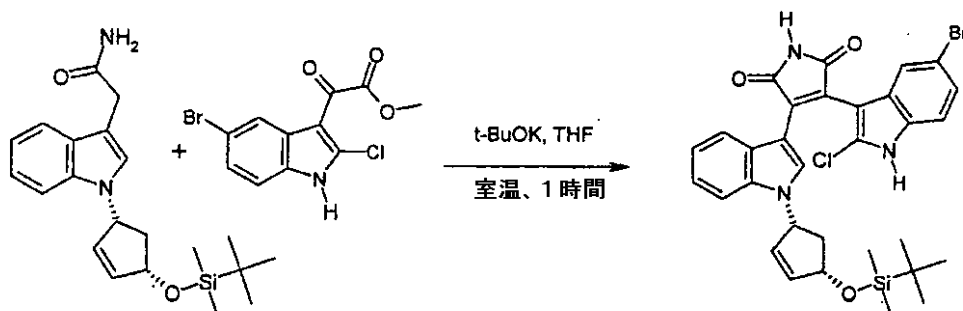
50

【 0 2 7 3 】

例 7 5 - N A D 4 6 0

【 化 1 9 7 】

75a)



10

カリウム *t*-ブトキシド (THF 中 1 M、80 mL、80 mmol) を、1 g (5.15 g、13.9 mmol) および 53a (6.6 g、20.8 mmol) を乾燥 THF (50 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、室温で窒素雰囲気下で滴加した。45 分後、反応物を、EtOAc (2 L) で希釈し、水 (1 L) およびブライン (500 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。粗製の残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE / EtOAc 2 / 1) により精製して、純粋な目的化合物 (5.06 g、収率 62.9%) が得られた。

20

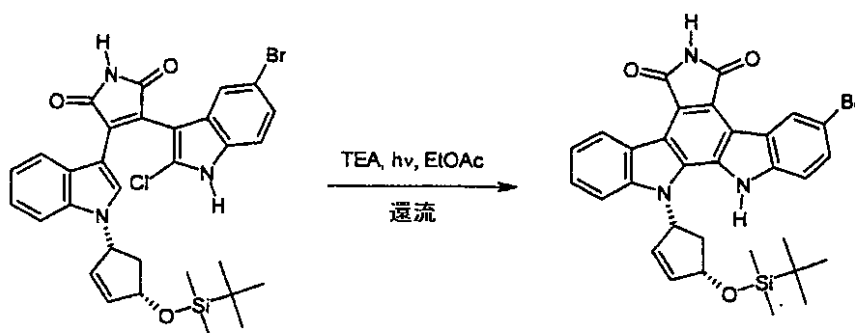
【 表 1 8 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.14 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.21 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.85 (9H, s, *t*Bu), 1.60 (1H, m, CH₂), 3.0 (1H, m, CH₂), 4.90 (1H, bs, CH-OSi), 6.10 (1H, d, CH=), 6.25 (1H, d, CH=), 6.40 (1H, bt, CH-N), 6.65 (1H, t, Harom), 7.00 (2H, t, Harom), 7.25 (3H, m, Harom), 7.70 (1H, d, Harom), 8.10 (1H, s, Harom), 11.05 (1H, s, イミド NH), 12.40 (1H, bs, インドール NH). MS (APCI) 636 [M+H]⁺.

【 0 2 7 4 】

【 化 1 9 8 】

75b)



30

40

75a (5.06 g、7.97 mmol) およびトリエチルアミン (2.3 mL、大過剰量) を EtOAc (250 mL) に溶解した溶液を、ハロゲンランプで照射した。1 時間後、溶液を、室温に冷却し、水 (2 × 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空において濃縮して、純粋な目的化合物 (4.69 g、収率 97.9%) が得られた。

。

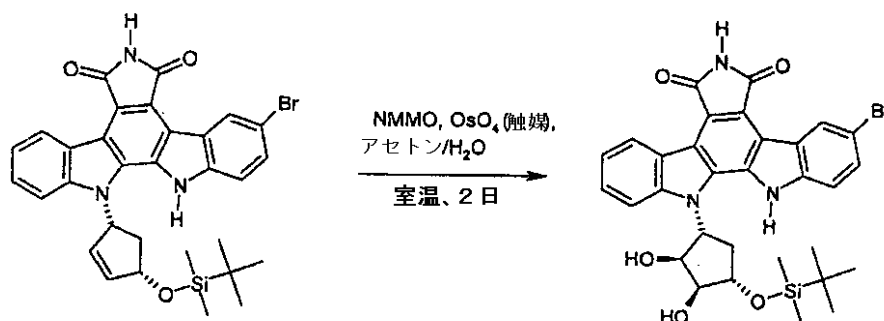
【表 183】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.14 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.21 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.90 (9H, s, *t*Bu), 2.20 (1H, m, CH₂), 3.25 (1H, m, CH₂), 5.15 (1H, bs, CH-OSi), 6.30 (2H, bt, CH=CH), 6.40 (1H, bt, CH-N), 7.40 (2H, m, Harom), 7.80 (2H, m, Harom), 8.10 (1H, d, Harom), 9.15 (1H, d, インドールH-4), 9.30 (1H, s, インドールH-4) 11.05 (1H, s, イミド NH), 12.30 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) 600 [M+H]⁺.

【0275】

【化199】

75c)



10

75b (2.4 mg, 4 mmol) をアセトン (200 mL) に溶解した溶液を、N-メチルモルホリン N-オキシド (1.41 g, 12 mmol)、四酸化オスミウム (tBuOH 中 2.5%、5 mL、触媒) および水 (5 滴) で処理した。懸濁液を、2 日間室温で激しく攪拌した。高温 THF (70 mL) を加え、反応混合物を、EtOAc (70 mL) で希釈し、10% NaHSO₃ (50 mL)、次に 1N の HCl (100 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物が得られた。高温 MeOH (25 mL) 中での粉碎、濾過および真空における乾燥により、純粋な目的化合物が、オレンジ色粉末 (1.65 g、収率 66.0%) として得られた。

20

【表 184】

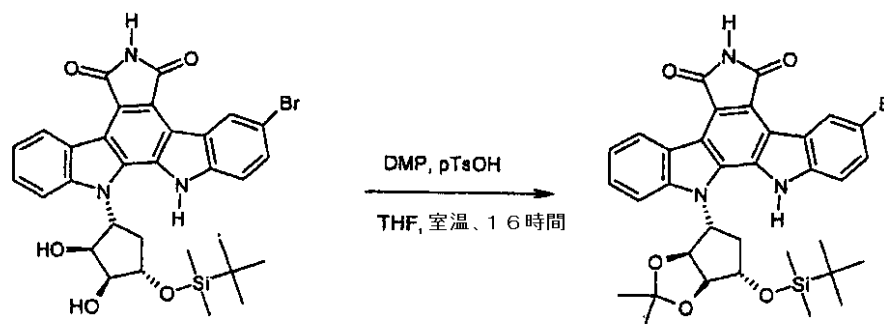
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.21 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.90 (9H, s, *t*Bu), 2.45 (1H, m, CH₂), 3.15 (1H, m, CH₂), 3.65 (1H, dd, CH-OH), 3.85 (1H, d, OH), 4.10 (1H, bt, CH-OH), 4.35 (1H, d, OH), 4.95 (1H, m, CH-OSi), 5.65 (1H, bt, CH-N), 7.40 (2H, m, Harom), 7.70 (1H, d, Harom), 7.80 (1H, d, Harom), 8.40 (1H, d, Harom), 9.25 (2H, m, Harom) 11.05 (1H, bs, イミド NH). MS (APCI) 634 [M+H]⁺.

30

【0276】

【化200】

75d)



40

2,2-ジメトキシプロパン (20 mL、大過剰量) および p-トルエンスルホン酸 (5 mg、触媒) を、75c (1.6 g, 2.5 mmol) を THF (100 mL) に溶解した溶液に加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を真空において除去した。残留物を、EtOAc (100 mL) 中に溶解させ、10% NaHCO₃ (50 mL)、水 (

50

50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮して、純粋な目的化合物 (1.6 g、収率 93.4%) が得られた。

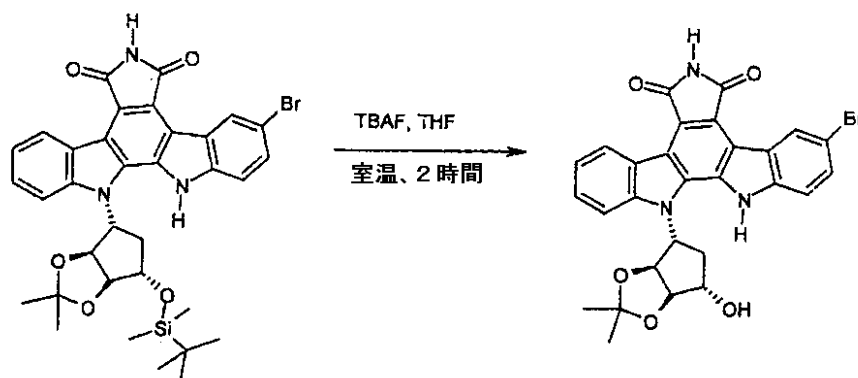
【表 185】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.21 (6H, d, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (9H, s, $t\text{Bu}$), 1.20 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.50 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)$), 2.75 (1H, m, CH_2), 3.05 (1H, m, CH_2), 4.50 (1H, bt, CH-OSi), 4.80 (1H, m, CH-O), 5.20 (1H, m, CH-O), 5.65 (1H, bt, CH-N), 7.40 (1H, t, Harom), 7.55 (1H, t, Harom), 7.70 (1H, d, Harom), 7.80 (2H, dd, Harom), 9.25 (2H, m, Harom), 11.05 (1H, s, イミド NH), 12.10 (1H, s, インドール NH). MS (APCI) 674 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0277】

【化201】

75) NAD 460



フッ化テトラブチルアンモニウム (THF 中 1 M、0.6 mL、0.6 mmol) を、75d (160 mg、0.22 mmol) を乾燥 THF (3 mL) に溶解した、攪拌した溶液に、窒素雰囲気下で室温で滴加した。反応物を、3時間攪拌し、次に AcOH (15 滴) および EtOAc (50 mL) を加えた。溶液を、飽和 NaHCO_3 (20 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。残留物 (120 mg) を、高温 MeOH (2 x 1 mL) 中で粉碎し、濾過し、真空において乾燥して、純粋な目的化合物が、黄色固体 (100 mg、収率 69.3%) として得られた。

【表 186】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.20 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.50 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)$), 2.70 (1H, m, CH_2), 3.25 (1H, m, CH_2), 4.50 (1H, bt, CH-OH), 4.80 (1H, m, CH-O), 5.25 (1H, m, CH-O), 5.65 (2H, m, $\text{CH-N} + \text{OH}$), 7.55 (1H, t, Harom), 7.70 (1H, t, Harom), 7.85 (2H, m, Harom), 8.00 (1H, d, Harom), 9.25 (2H, m, Harom), 11.05 (1H, s, イミド NH), 12.35 (1H, s, インドール NH). MS (APCI) 560 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

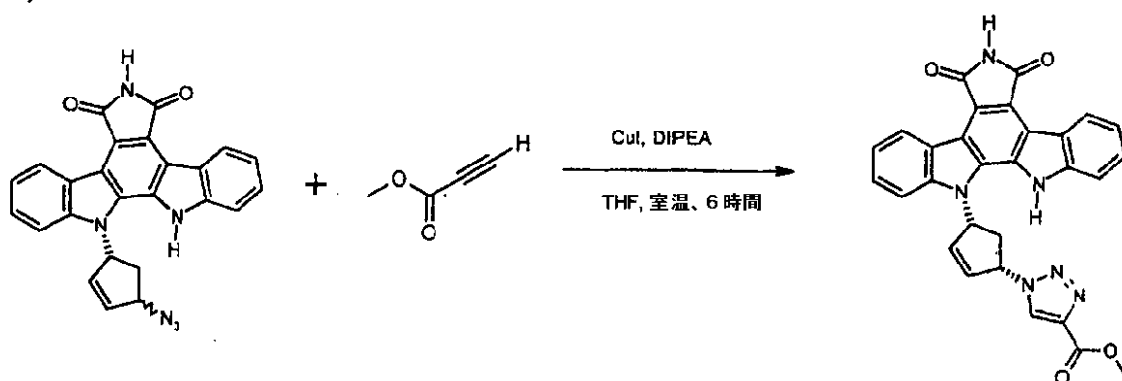
【0278】

例 76 - NAD 462

10

20

30

【化202】
76)

10

THF (40 mL) 中の 5 a (8/2 トランス/シス、432 mg、0.1 mmol) を、メチルアセチレンカルボキシレート (250 μ L、3 mmol)、ヨウ化銅 (I) (570 mg、3 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (8.5 mL、50 mmol) の THF (10 mL) 中の混合物に加えた。反応混合物を 6 時間室温で攪拌し、1 N の HCl (20 mL) を加えた。水相を、THF で抽出した。混ぜ合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 4/6) により精製し、純粋な目的化合物 (40 mg、収率 7.8%) が、主要でない成分として、トランス異性体と共に得られた。

20

【表187】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.70 (1H, m, CH₂), 3.60 (1H, m, CH₂), 3.95 (3H, s, COOMe), 6.10 (1H, bd, CH-Nind), 6.60 (1H, bd, CH-Ntriaz), 6.80 (2H, d, CH=CH), 7.40 (2H, m, Harom), 7.65 (2H, m, Harom), 7.85 (1H, d, Harom), 8.05 (1H, d, Harom), 9.10 (1H, s, トリアゾールCH), 9.15 (1H, d, インドールH-4), 9.25 (1H, d, インドールH-4) 11.05 (1H, s, イミドNH), 12.25 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) 517 [M+H]⁺.

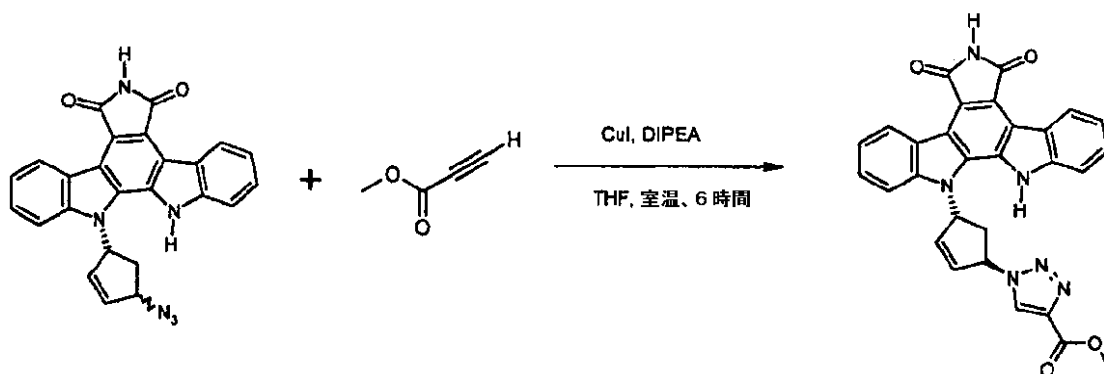
【0279】

例 77 - NAD 463

30

【化203】

77)



40

THF (40 mL) 中の 5 a (8/2 トランス/シス、432 mg、0.1 mmol) を、メチルアセチレンカルボキシレート (250 μ L、3 mmol)、ヨウ化銅 (I) (570 mg、3 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (8.5 mL、50 mmol) の THF (10 mL) 中の混合物に加えた。反応混合物を 6 時間室温で攪拌し、1 N の HCl (20 mL) を加えた。水相を、THF で抽出した。混ぜ合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空において濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤混合物として PE/EtOAc 4/6) により精

50

製し、純粋な目的化合物 (5 5 m g 、 収率 1 0 . 6 %) が、シス異性体と共に得られた。

【表 1 8 8】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.05 (2H, m, CH₂), 3.95 (3H, s, COOMe), 6.45 (1H, bd, CH-Nind), 6.55 (1H, d, CH=), 6.80 (1H, d, CH=), 7.00 (1H, bd, CH-Ntriaz), 7.40 (2H, m, Harom), 7.60 (2H, m, Harom), 7.75 (1H, d, Harom), 7.85 (1H, d, Harom), 9.00 (1H, s, トリアゾールCH), 9.15 (1H, d, インドールH-4), 9.25 (1H, d, インドールH-4), 11.05 (1H, s, イミドNH), 12.30 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) 517 [M+H]⁺.

【 0 2 8 0】

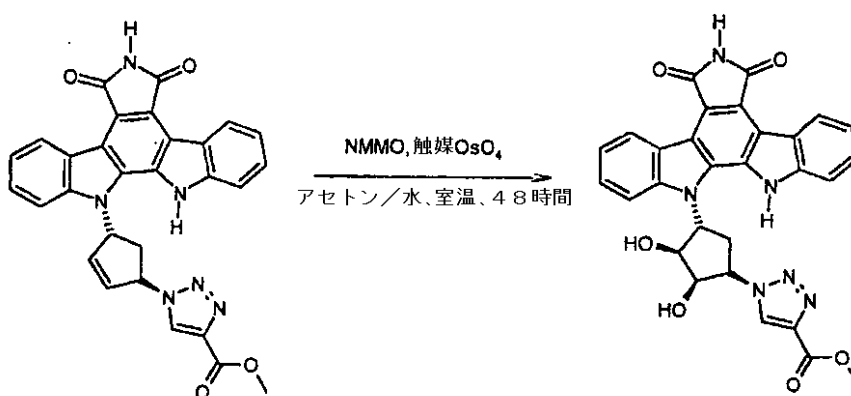
例 7 8 - N A D 4 7 3

【化 2 0 4】

78)

10

20



7 7 (1 1 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l) をアセトン (1 0 m L) に溶解した溶液を、N - メチルモルホリン N - オキシド (1 1 0 m g 、 0 . 9 m m o l) 、四酸化オスミウム (t B u O H 中 2 . 5 % 、 0 . 5 m L 、 触媒) および水 (5 滴) で処理した。懸濁液を、2 日間室温で激しく攪拌した。溶媒を真空において除去し、残留物を T H F (5 0 m L) および A c O E t (1 0 0 m L) で希釈し、1 0 % N a H S O ₃ (1 0 0 m L) 、次に 1 N の H C l (1 0 0 m L) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、固体残留物 (1 0 0 m g) が得られた。調製用 T L C (シリカゲル、溶離剤混合物として P E / E t O A c 4 / 6) による精製により、純粋な目的化合物 (3 5 m g 、 収率 3 0 . 4 %) が得られた。

30

【表 1 8 9】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.20 (2H, m, CH₂), 3.85 (3H, s, COOMe), 4.30 (1H, d, OH), 5.00 (1H, m, CH-OH), 5.55 (1H, m, CH-OH), 5.65 (1H, d, OH), 5.90 (1H, m, CH-Nind), 6.10 (1H, CH-Ntriaz), 7.40 (2H, m, Harom), 7.60 (2H, m, Harom), 7.85 (1H, d, Harom), 7.95 (1H, d, Harom), 9.10 (1H, s, トリアゾールCH), 9.15 (1H, d, インドールH-4), 9.25 (1H, d, インドールH-4), 11.05 (1H, s, イミドNH), 12.30 (1H, bs, インドールNH). MS (APCI) 549 [M+H]⁺.

【 0 2 8 1】

本発明の N - 単置換炭素環式インドロカルバゾールによる酵素活性の阻害を、例えば以下のアッセイを用いて決定することができる：

40

- 1 . 細胞外シグナル調節キナーゼ 2 阻害アッセイ (E R K 2)
- 2 . プロテインキナーゼ A 阻害アッセイ (P K A)
- 3 . プロテインキナーゼ C 阻害アッセイ (P K C)
- 4 . グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 阻害アッセイ (G S K 3) 。

【 0 2 8 2】

これらのアッセイの記載を、以下に示す。これにおいて得られた結果を、表 1 に報告する。結果は、例示的であることを意図し、本開示の範囲を限定するものとは考慮すべきではない。便宜のため、ある略語を、以下のように定義する：「 μ g 」はマイクログラム、「 m g 」はミリグラム、「 g 」はグラム、「 μ L 」はマイクロリットル、「 m L 」はミリ

50

リットル、「L」はリットル、「nM」はナノモル、「 μM 」はマイクロモル、「mM」はミリモル、および「M」はモルである。本発明の化合物は、好ましくは、本明細書中に記載したアッセイにおける測定可能な阻害を、約 $100\ \mu\text{M}$ ～約 $10\ \mu\text{M}$ の濃度において示す。一層好ましくは、本発明の化合物は、測定可能な阻害を、約 $10\ \mu\text{M}$ ～約 $1\ \mu\text{M}$ の濃度において示す。さらに一層好ましくは、本発明の化合物は、測定可能な阻害を、 $1\ \mu\text{M}$ より低い濃度において示す。

【0283】

細胞外シグナル調節キナーゼ2 (ERK2) 活性の阻害

ERK2キナーゼ活性アッセイは、放射活性読み取りを用いた96ウェルPCRプレートにおける放射活性に基づく方式を用いる。ERK2活性を、 $25\ \text{mM}$ のHEPES (pH 7.0)、 $250\ \mu\text{M}$ のATP、 $1\ \text{mM}$ の MgCl_2 、 $1\ \text{mM}$ のDTT、2%のDMSO、 $150\ \text{ng/mL}$ のミエリン塩基性タンパク質(MBP、シグマ(Sigma) M-1891)および $13.6\ \text{ng/mL}$ のHisタグERK2 (比活性 = $38.1\ \text{nmol}/\text{分}^* \text{mg}$)を含む、 $25\ \mu\text{L}$ のアッセイ混合物においてアッセイした。化合物を、ERK2キナーゼ活性の阻害について、 $10\ \mu\text{M}$ の濃度においてスクリーニングした。キナーゼ反応を、37 で30分間進行させ、次に、反応を、 $5\ \mu\text{L}$ の $0.5\ \text{M}$ のEDTA (pH 8)を加えることにより停止した。次に、各々の溶液の $15\ \mu\text{L}$ を、フィルターマット(8x12ガラス繊維マット、 $90 \times 120\ \text{mm}$ 、PE-Wallac 1450-421)の対応する正方形上に滴下した。

10

【0284】

フィルターマットを、乾燥させ、10%のTCA、2%のPPA、 $500\ \text{mM}$ のNaClで、各々30分間室温で1回洗浄した。10%のTCAおよび2%のPPAにおける、30分間の、さらに2回の洗浄を実施し、次に、室温での99%のEtOHにおける、最後の30分間の洗浄を実施し、フィルターマットを自然乾燥した。次に、乾燥したフィルターマットを、試料袋中に、メルチレックス(Meltilix)シート(フィルターマットAについて、溶融シンチレーターシート、 $73 \times 109\ \text{mm}$ 、PE-Wallac 1450-441)を用いて、フィルターマット上に配置した。この袋を切り取って、マイクロプレートヒートシーラー(PE-Wallac 1495-021)中に適合させた。ヒートシーラーを用いて、メルチレックスを、フィルターマット上で溶融させる。次に、フィルターマットおよび溶融したメルチレックスを含む袋を、フィルターカセット中に配置し、Microbeta Jet Scintillation and Luminescence Counter PE-Wallac 1450を用いてカウントした。試験した濃度において>50%阻害を示す化合物についての結果を、表1にまとめる。

20

30

【0285】

プロテインキナーゼA活性の阻害

PKAキナーゼ活性アッセイは、放射活性読み取りを用いた96ウェルPCRプレートにおける放射活性に基づく方式を用いる。PKA活性を、 $25\ \text{mM}$ のHEPES (pH 7.0)、 $250\ \mu\text{M}$ のATP、 $10\ \text{mM}$ の MgCl_2 、 $1\ \text{mM}$ のDTT、 $1\ \text{mM}$ のEDTA (pH 8)、2%のDMSO、 $250\ \text{ng/mL}$ のヒストンH2B (Roche 223 514)および $2\ \text{ng/mL}$ のPKA (触媒サブユニット、ウシ心臓、Calbiochem 539486、比活性 = $1170\ \text{pmol}/\text{分}^* \mu\text{g}$)を含む、 $25\ \mu\text{L}$ のアッセイ混合物においてアッセイした。化合物を、PKAキナーゼ活性の阻害について、 $10\ \mu\text{M}$ の濃度においてスクリーニングした。キナーゼ反応を、37 で30分間進行させ、次に、反応を、 $5\ \mu\text{L}$ の $0.5\ \text{M}$ のEDTA (pH 8)を加えることにより、停止した。残りのプロトコルは、ERK2について報告したものと同一である。試験した濃度において>50%阻害を示す化合物についての結果を、表1にまとめる。

40

【0286】

プロテインキナーゼC活性の阻害

PKCキナーゼ活性アッセイは、放射活性読み取りを用いた96ウェルPCRプレートにおける放射活性に基づく方式を用いる。PKC活性を、 $25\ \text{mM}$ のHEPES (pH 7.0)、 $250\ \mu\text{M}$ のATP、 $10\ \text{mM}$ の MgCl_2 、 $1\ \text{mM}$ のDTT、 $1\ \text{mM}$ のEDT

50

A (pH 8)、2 mMのCaCl₂、2%のDMSO、250 ng/mLのヒストンH1 (Roche 1 004 875)および165 ng/mLのPKC (ラット脳、Calbiochem 5 3 9 4 9 4、比活性 = 1 6 0 0 nmol / 分 * mg)を含む、25 μLのアッセイ混合物においてアッセイした。化合物を、PKCキナーゼ活性の阻害について、10 μMの濃度においてスクリーニングした。キナーゼ反応を、37 で30分間進行させ、次に、反応を、5 μLの0.5 MのEDTA (pH 8)を加えることにより、停止した。残りのプロトコルは、ERK2について報告したものと同一である。試験した濃度において > 50% 阻害を示す化合物についての結果を、表1にまとめる。

【0287】

グリコーゲンシンターゼキナーゼ3 活性の阻害

10

GSK3 キナーゼ活性アッセイは、放射活性読み取りを用いた96ウェルPCRプレートにおける放射活性に基づく方式を用いる。GSK3 活性を、8 mMのHEPES (pH 7.0)、250 μMのATP、0.2 mMのEDTA (pH 8)、2%のDMSO、250 ng/mLのミエリン塩基性タンパク質 (MBP、シグマM-1891)および12 ng/mLのGSK3 (Upstate Discovery、比活性 = 607 nmol / 分 * GS 2ペプチド、6.05 mg/mLの濃度)を含む、25 μLのアッセイ混合物においてアッセイした。化合物を、GSK3 キナーゼ活性の阻害について、10 μMの濃度においてスクリーニングした。キナーゼ反応を、37 で30分間進行させ、次に、反応を、5 μLの0.5 MのEDTA (pH 8)を加えることにより、停止した。

【0288】

20

図16に示した化合物を、製造し、特徴づけした。活性試験の結果を、表1にまとめる。試験した濃度において、プロテインキナーゼの > 50% 阻害を示すのに必要な、各々の化合物の濃度を示す。

【0289】

【表 190】

表 1

NAD 化合物	% 阻害 ^a			
	ERK2	PKA	PKC	GSK3 β
NAD003	NA ^b	NA	52,22	NA
NAD006	84,22	18,84	45,48	83,44
NAD018	NA	NA	52,77	NA
NAD040	97,85	98,02	81,34	69,76
NAD048	45,46	78,43	65,89	NA
NAD080	71,28	36,29	60,42	79,11
NAD085	57,19	43,43	41,98	52,17
NAD101	77,80	98,03	62,16	27,61
NAD102	44,11	74,99	87,55	NA
NAD106	53,38	17,15	52,00	25,41
NAD116	24,31	NA	67,47	18,37
NAD117	59,95	NA	68,74	24,97
NAD119	18,89	NA	73,20	NA
NAD130	NA	NA	85,20	NA
NAD131	NA	19,80	71,37	22,93
NAD132	NA	17,16	105,57	24,98
NAD133	NA	NA	102,77	NA
NAD135	43,17	17,27	84,32	60,75
NAD136	NA	NA	93,58	NA
NAD137	NA	NA	88,57	15,76
NAD148	41,61	26,47	111,91	54,09
NAD149	93,33	35,19	55,37	94,14
NAD154	NA	NA	58,82	15,90
NAD157	NA	NA	55,37	20,23
NAD160	23,27	NA	72,37	30,18
NAD161	NA	NA	85,69	20,33
NAD162	37,37	19,86	58,82	61,20

^a 10 μ M 化合物 ; ^b NA=活性ではない

【図面の簡単な説明】

【0290】

【図 1】合成を、一般式 (I) において示した化合物の一般的群の要素の製造のための例として詳細に記載した、化合物 I a ~ h の構造を示す。

【図 2】特に Z が二重結合であり、R₁₂ および R₁₄ が存在せず、R₁₅ および R₁₆ の 1 つが水素原子である際の、一般式 (I) で表される化合物の合成のために用いられた、重要な炭素環式中間体 V の合成を示す。

【図 3】特に R₆ - R₇ および R₈ - R₉ が共にカルボニル基であり、R₂ および R₃ の一方もしくは両方または R₄ および R₅ の一方もしくは両方が、水素原子である際の、一般式 (I) で表される化合物の合成のために用いられた、重要なインドール - 3 - アセトアミド中間体 IX の合成を示す。

10

20

30

40

50

【図4】特に $R_6 - R_7$ および $R_8 - R_9$ が共にカルボニル基であり、 R_2 および R_3 の一方もしくは両方または R_4 および R_5 の一方もしくは両方が、水素原子である際の、一般式(I)で表される化合物の合成のために用いられた、重要なインドール-3-グリオキシレート中間体XIIa~cの合成を示す。

【図5】特に $R_6 - R_7$ および $R_8 - R_9$ が共にカルボニル基であり、 R_2 および R_3 の一方もしくは両方または R_4 および R_5 の一方もしくは両方が、水素原子である際の、一般式(I)で表される化合物の合成のために用いられた、重要なインドリン-3-アセトアミド中間体XVの合成を示す。

【図6】特に $R_6 - R_7$ および $R_8 - R_9$ が共にカルボニル基であり、 R_{10} が水素原子ではない際の、一般式(I)で表される化合物の合成のために用いられた、重要なビス-ハロマレイミド中間体XVIa、bの合成を示す。

10

【図7】一般式(I)において示した化合物の一般的な群の要素の製造のための例としての、化合物IaおよびIcの合成のための他の詳細な経路を示す。

【図8】一般式(I)において示した化合物の一般的な群の要素の製造のための例としての、化合物IbおよびIdの合成のための他の詳細な経路を示す。

【0291】

【図9】一般式(I)において示した化合物の一般的な群の要素の製造のための例としての、化合物S-IaおよびS-Ibの合成のための他の詳細な経路を示す。

【図10】一般式(I)において示した化合物の一般的な群の要素の製造のための例としての、化合物S-IaおよびS-Ibの合成のための他の詳細な経路を示す。

20

【図11】一般式(I)において示した化合物の一般的な群の要素の製造のための例としての、化合物IaおよびIcの合成のための他の詳細な経路を示す。

【図12】一般式(I)において示した化合物の一般的な群の要素の製造のための例としての、化合物IaおよびIcの合成のための他の詳細な経路を示す。

【図13】一般式(I)において示した化合物の一般的な群の要素の製造のための例としての、化合物S-IaおよびS-Ibの合成のための他の詳細な経路を示す。

【図14】一般式(I)において示した化合物の一般的な群の要素の製造のための例としての、化合物S-Ic、IeおよびIfの合成のための他の詳細な経路を示す。

【図15】一般式(I)において示した化合物の一般的な群の要素の製造のための例としての、化合物S-Id、IgおよびIhの合成のための他の詳細な経路を示す。

30

【図16】本発明により製造され、特徴づけられた化合物のリストである。

【図16-2】図16の続きである。

【図16-3】図16-2の続きである。

【図16-4】図16-3の続きである。

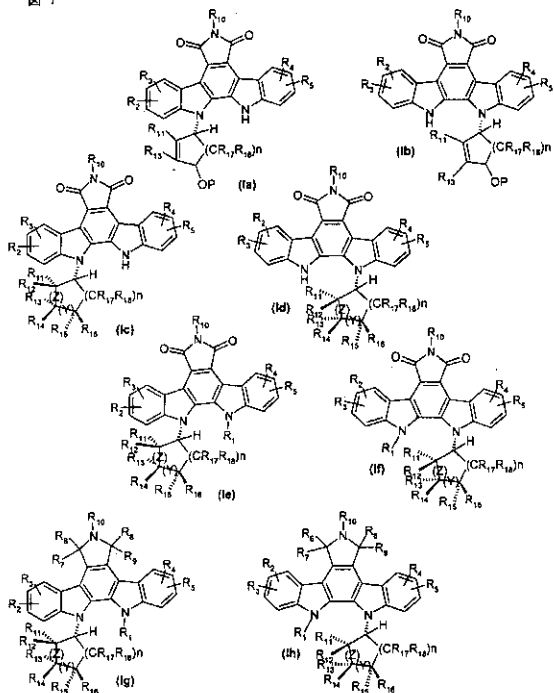
【図16-5】図16-4の続きである。

【図16-6】図16-5の続きである。

【図16-7】図16-6の続きである。

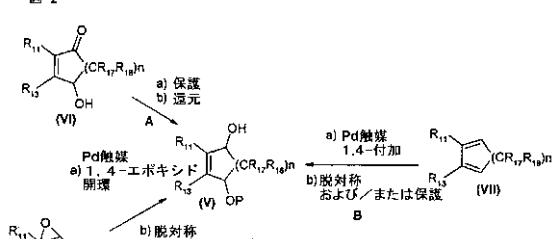
【 図 1 】

図 1



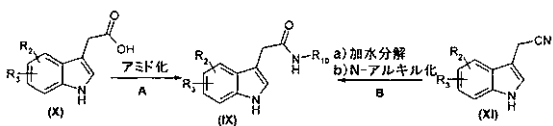
【 図 2 】

図 2



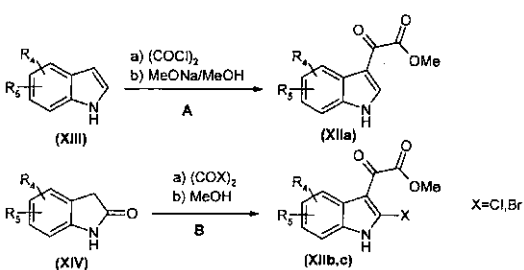
【 図 3 】

図 3



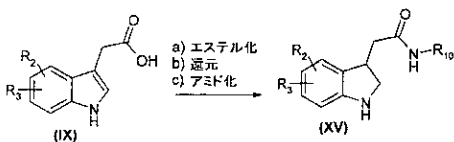
【 図 4 】

図 4



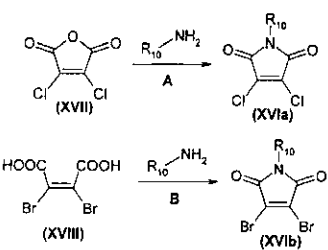
【 図 5 】

図 5



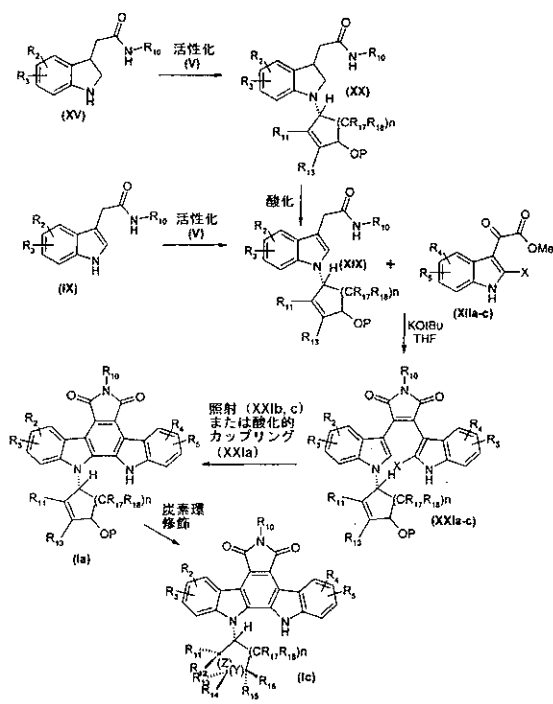
【 図 6 】

図 6



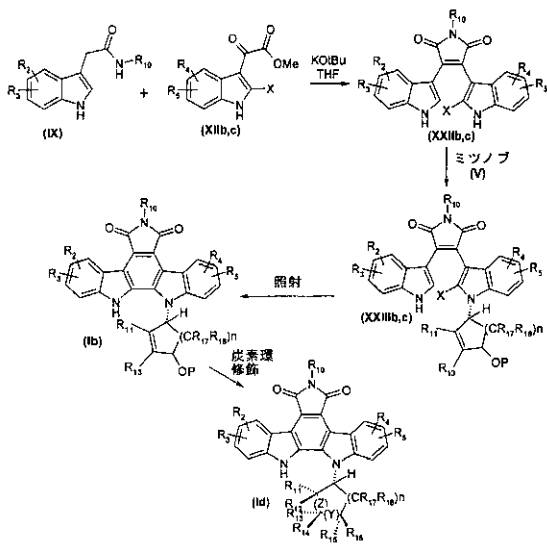
【 図 7 】

図 7



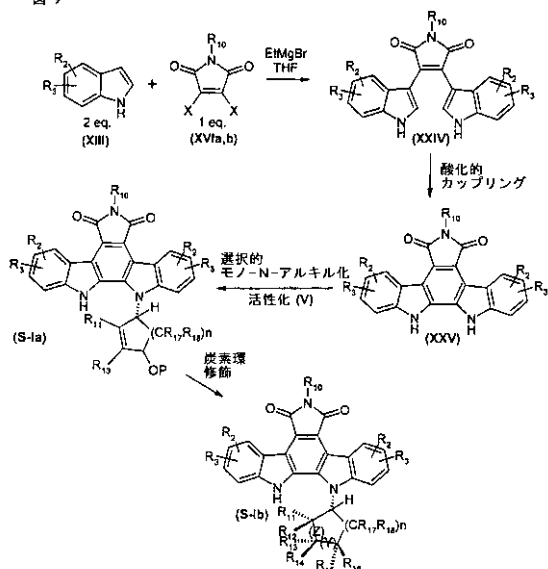
【 図 8 】

図 8



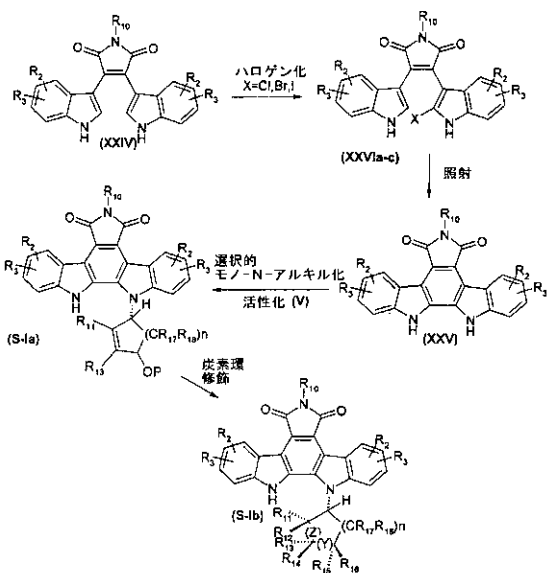
【 図 9 】

図 9



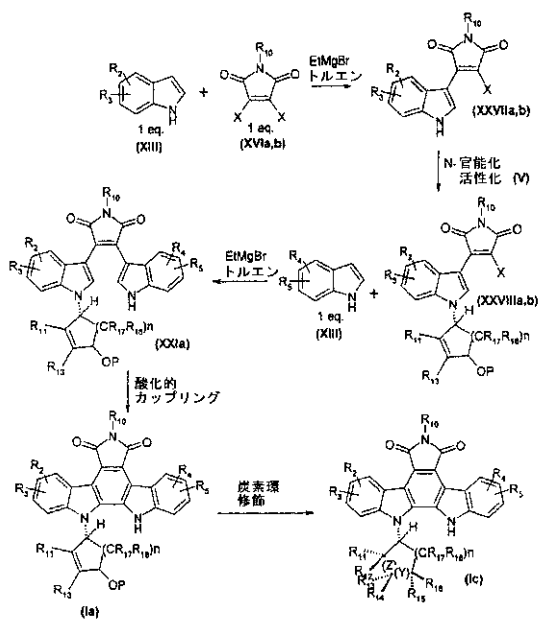
【 図 10 】

図 10



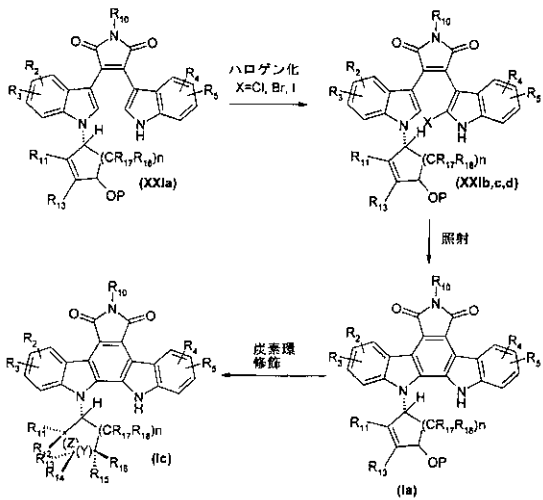
【 図 11 】

図 11



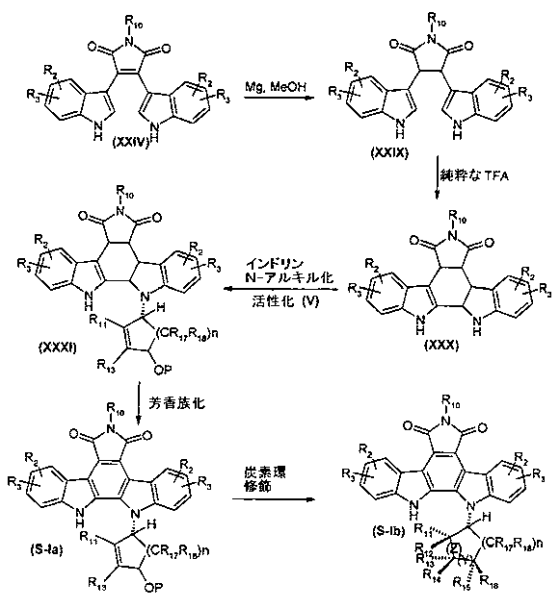
【 図 1 2 】

図 12



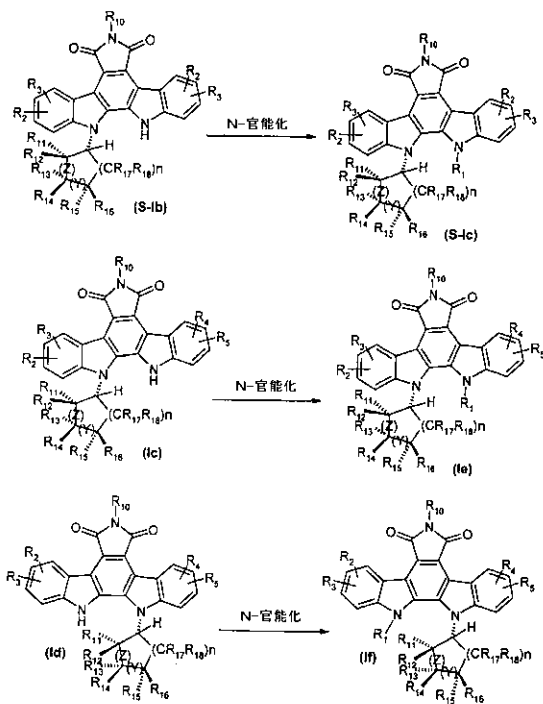
【 図 1 3 】

図 13



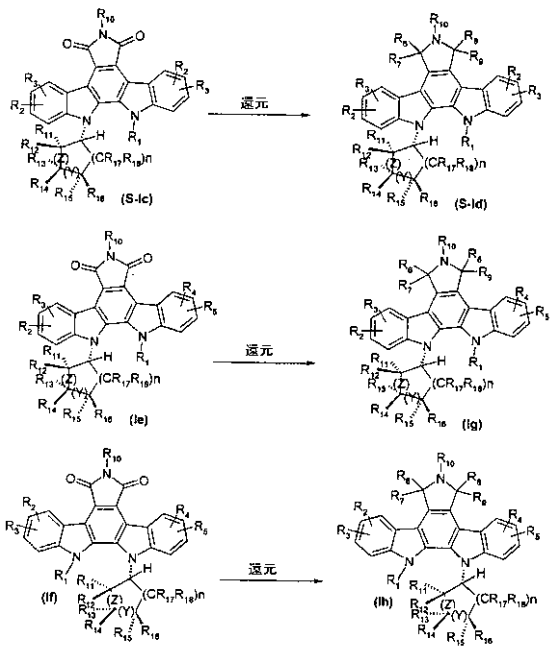
【 図 1 4 】

図 14



【 図 1 5 】

図 15



【 16 - 5 】

NAD421	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD422	H	5-OH	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD423	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD426	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD427	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD431	H	5-NO ₂	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD435	H	5-Br	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD437	H	5-Br	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD438	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD439	H	5-Br	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD440	H	5-OH	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD441	H	5-Br	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD442	H	5-Br	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD443	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	Acet	H	Acet	H	H	H	二重
NAD444	H	NO ₂	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD445	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD450	H	5-Br	H	O	1	H	存在せず	H	Acet	H	Acet	H	H	H	二重
NAD451	H	5-Br	H	O	1	H	存在せず	H	Acet	H	Acet	H	H	H	二重
NAD455	H	5-Br	H	O	1	H	存在せず	H	Acet	H	Acet	H	H	H	二重
NAD462	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD463	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD464	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD470	H	5-Br	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD471	H	5-Br	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD472	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重

【 16 - 6 】

NAD473	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD474	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD475	H	5-Br	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD476	H	5-Br	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD477	H	5-Br	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD480	H	5-OH	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD484	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD485	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD486	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD488	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD494	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD495	H	5-Br	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD500	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD501	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD502	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD503	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD504	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	Acet	H	Acet	H	H	H	二重
NAD507	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重

【 16 - 7 】

NAD508	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD509	H	5-OH	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重
NAD512	H	5-OMe	H	O	1	H	存在せず	H	OH	H	OH	H	H	H	二重

PBM: p-メトキシベンジル
Acet.: アセトニド

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP 02/13753
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D487/14 A61K31/404 A61P3/10 A61P35/00 A61P25/28		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 438 050 A (KLEINSCHROTH ET. AL.) 1 August 1995 (1995-08-01) column 15, line 12 - line 35; claims; examples	1-12
Y	US 5 883 114 A (KLEINSCHROTH ET. AL.) 16 March 1999 (1999-03-16) column 11, line 44 - column 14, line 49; claims; examples	1-12
Y	WO 99 33836 A (CEPHALON INC.) 8 July 1999 (1999-07-08) claims; examples	1-12
Y	WO 00 01699 A (BAYER) 13 January 2000 (2000-01-13) cited in the application page 6, line 15 - line 20; examples 1,2	1-12
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
E earlier document but published on or after the international filing date		*X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		*Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*&* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 24 February 2003		Date of mailing of the international search report 05/03/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Helps, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/13753

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	S. W. MCCOMBIE ET. AL. : "Indolocarbazoles. I. Total Synthesis and Protein Kinase Inhibiting Characteristics of Compounds Related to K-252c. " BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 3, no. 8, 1993, pages 1537-42, XP008003693 whole article -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/13753**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 10 and 12 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 02/13753

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
US 5438050	A	01-08-1995	DE 3803620 A1	17-08-1989			
			DE 3835842 A1	26-04-1990			
			AT 117304 T	15-02-1995			
			AU 2960789 A	10-08-1989			
			CA 1337767 A1	19-12-1995			
			CN 1035667 A	20-09-1989			
			DD 283394 A5	10-10-1990			
			DE 58908892 D1	02-03-1995			
			DK 51489 A	07-08-1989			
			EP 0328000 A2	16-08-1989			
			ES 2066798 T3	16-03-1995			
			GR 3015194 T3	31-05-1995			
			HU 203758 B	30-09-1991			
			IE 65256 B1	18-10-1995			
			JP 2149520 A	08-06-1990			
			JP 2866096 B2	08-03-1999			
			PT 89623 A , B	04-10-1989			
			ZA 8900861 A	29-11-1989			
			AT 70839 T	15-01-1992			
			DE 58900636 D1	06-02-1992			
			EP 0370236 A1	30-05-1990			
			ES 2038813 T3	01-08-1993			
			GR 3003452 T3	17-02-1993			
			JP 2174778 A	06-07-1990			
			JP 2983231 B2	29-11-1999			
			US 5883114	A	16-03-1999	DE 4217964 A1	02-12-1993
						AT 195315 T	15-08-2000
						AU 687350 B2	26-02-1998
						AU 4319493 A	30-12-1993
						CA 2135768 A1	01-12-1993
						CZ 9402953 A3	15-03-1995
						DE 59310085 D1	14-09-2000
						DK 642513 T3	02-01-2001
WO 9324491 A1	09-12-1993						
EP 0642513 A1	15-03-1995						
ES 2152252 T3	01-02-2001						
FI 945625 A	29-11-1994						
HU 71102 A2	28-11-1995						
JP 7508268 T	14-09-1995						
NO 944564 A	30-01-1995						
NZ 253090 A	24-02-1997						
RU 2126007 C1	10-02-1999						
SK 146394 A3	09-08-1995						
US 5945440 A	31-08-1999						
WO 9933836	A	08-07-1999	AU 1947499 A	19-07-1999			
			BR 9814543 A	10-10-2000			
			CA 2315953 A1	08-07-1999			
			CN 1285836 T	28-02-2001			
			EP 1044203 A1	18-10-2000			
			JP 2001527079 T	25-12-2001			
			NO 20003397 A	31-08-2000			
			WO 9933836 A1	08-07-1999			
			US 6093713 A	25-07-2000			
			US 6451786 B1	17-09-2002			
WO 0001699	A	13-01-2000	US 6013646 A	11-01-2000			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/13753

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0001699	A	AU 754399 B2	14-11-2002
		AU 4776699 A	24-01-2000
		CA 2336419 A1	13-01-2000
		WO 0001699 A1	13-01-2000
		EP 1091962 A1	18-04-2001
		JP 2002519425 T	02-07-2002

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 487/14	C 0 7 D 487/14	
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ティレー デュ ブレイ, ヴァレリー
ドイツ連邦共和国 8 5 2 4 7 シュヴァブハウゼン、アム ヴォーゲルベルク 1 3

(72) 発明者 カシラギ, ラウラ
ドイツ連邦共和国 8 0 6 8 7 ミュンヘン、シュトラウビンガー シュトラーセ 3

(72) 発明者 セネチ, ピエルファウスト
ドイツ連邦共和国 8 0 8 0 3 ミュンヘン、ヘルツォクシュトラーセ 9

(72) 発明者 クラフキ, ハンス - ヴォルフガング
ドイツ連邦共和国 8 0 6 8 7 ミュンヘン、アグネス - ベルナウアー - シュトラーセ 1 2 1

(72) 発明者 プラクスマイヤー, トビアス
ドイツ連邦共和国 8 0 3 3 9 ミュンヘン、ラントスベルガー シュトラーセ 1 0 7 / I I

(72) 発明者 ミュラー, シルヴィア
ドイツ連邦共和国 8 0 3 3 9 ミュンヘン、グラッサーシュトラーセ 1 0

(72) 発明者 フローネル, ヴォルフガング
ドイツ連邦共和国 8 1 3 7 5 ミュンヘン、ノイドリーデンハイマーシュトラーセ 6 9 アー

(72) 発明者 モンセ, バルバラ
ドイツ連邦共和国 8 5 2 5 8 ヴァイクス、シャフラーシュトラーセ 6

(72) 発明者 ゴードン, サンドラ
ドイツ連邦共和国 8 0 6 3 6 ミュンヘン、ヒブルシュトラーセ 1 1

(72) 発明者 ローダー, ハンノ
ドイツ連邦共和国 8 0 9 9 7 ミュンヘン、メンツィンガーシュトラーセ 1 6 0

F ターム (参考) 4C050 AA01 AA08 BB04 CC04 DD01 EE03 FF01 GG02 GG03 GG04
HH02 HH04
4C086 AA01 AA02 AA03 CB03 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA16 ZA36
ZB26 ZC20 ZC35