

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-527029

(P2008-527029A)

(43) 公表日 平成20年7月24日(2008.7.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 209/42 (2006.01)</b>	C O 7 D 209/42 C S P	4 C O 6 3
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 8 6
<b>A 6 1 P 11/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/06	4 C 2 0 4
<b>A 6 1 P 11/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00	
<b>A 6 1 P 1/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 112 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-551727 (P2007-551727)  
 (86) (22) 出願日 平成17年12月22日 (2005.12.22)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年9月19日 (2007.9.19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2005/004981  
 (87) 国際公開番号 W02006/077366  
 (87) 国際公開日 平成18年7月27日 (2006.7.27)  
 (31) 優先権主張番号 60/644, 558  
 (32) 優先日 平成17年1月19日 (2005.1.19)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

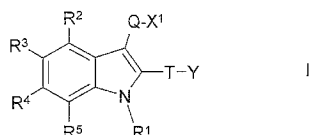
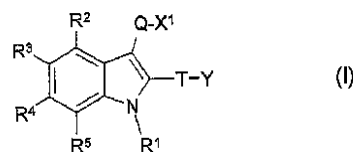
(71) 出願人 505347558  
 バイオリボックス エービー  
 スウェーデン国 エスイー-171 65  
 ソルナ, プラン 5, ベルセリウス  
 ヴェイ 3  
 (74) 代理人 100109726  
 弁理士 園田 吉隆  
 (74) 代理人 100101199  
 弁理士 小林 義教  
 (72) 発明者 ペルクマン, ペンジャミン  
 スウェーデン国 エス-171 65 ソ  
 ルナ, プラン 5, ベルセリウス ヴ  
 ェイ 3, バイオリボックス エービー

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炎症の治療に有用なインドール類

(57) 【要約】

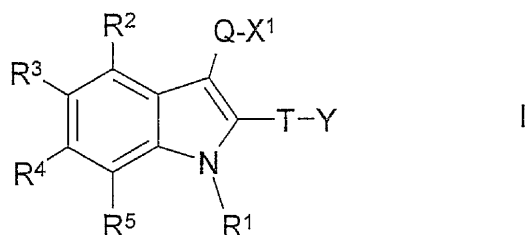
X<sup>1</sup>、Q、T、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が明細書に記載した意味を有する式(I)の化合物、及びその薬学的に許容可能な塩が提供されるもので、該化合物は、MAPEGファミリーメンバーの活性の阻害が所望され、及び/又は必要とされる疾患の治療において、特に炎症の治療において、有用である。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :



10

[上式中、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  基の一つは -D-E を表し、

a) 他の基は、水素、 $G^1$ 、アリール基、ヘテロアリール基（後者の二つの基は A から選択される一又は複数の置換基によって置換されていてもよい）、 $C_{1-8}$  アルキル及びヘテロシクロアルキル基（後者の二つの基は  $G^1$  及び / 又は  $Z^1$  から選択される一又は複数の置換基によって置換されていてもよい）から独立して選択され；及び / 又は

b) 互いに隣接している任意の二つの他の基は結合して、式 I の化合物における必須のベンゼン環の二つの原子と共に、1 から 3 のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 員から 8 員環を形成していてもよく、該環自体はハロ、 $-R^6$ 、 $-OR^6$  及び  $=O$  から選択される一又は複数の置換基によって置換されていてもよく；

D は単結合、 $-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-$ 、 $C_{2-4}$  アルキレン、 $-C(O)-$  又は  $-S(O)_m-$  を表し；

$R^1$  及び E は独立してアリール基又はヘテロアリール基で、その双方が A から選択される一又は複数の置換基によって置換されていてもよいものを表し；

$R^7$  及び  $R^8$  は独立して H、ハロ又は  $C_{1-6}$  アルキル（後者の基はハロによって置換されていてもよい）を表し、あるいは  $R^7$  及び  $R^8$  は互いに結合して、それらが結合している炭素原子と共に 3 員から 6 員環を形成してもよく、該環はヘテロ原子を含んでいてもよく、かつハロ及び  $C_{1-3}$  アルキル（後者の基は一又は複数のハロ置換基によって置換されていてもよい）から選択される一又は複数の置換基によって置換されていてもよく；

Q は、単結合、又は  $C_{1-8}$  アルキレン又は  $C_{2-8}$  ヘテロアルキレン鎖を表し、後者の二つの基の双方とも一又は複数の不飽和を含んでいてもよく、 $G^1$  及び / 又は  $Z^1$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

$X^1$  は、

(a)  $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-C(O)N(H)CN$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、 $-B(OR^{9y})_2$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$  又は Y が  $-C(O)OR^{9a}$  を表すとき T が単結合を表さないならば未置換のテトラゾリル；

(b) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が、 $X^2$  から選択される少なくとも一つの置換基と、A から選択される一又は複数の更なる任意置換基で置換されていてもよいもの；

(c)  $X^2$  から選択される少なくとも一つの置換基と、 $G^1$  及び / 又は  $Z^1$  から選択される一又は複数の更なる任意置換基で置換されているヘテロシクロアルキル基を表し；

$X^2$  は、 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-C(O)N(H)CN$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、 $-B(OR^{9y})_2$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$  又は未置換のテトラゾリルを表し；

T は、

50

(a) 単結合；

(b)  $C_{1-8}$  アルキレン又は  $C_{2-8}$  ヘテロアルキレン鎖で、後者の二つの基の双方が、

(i) 一又は複数の不飽和を含んでいてもよく；

(ii)  $G^1$  及び / 又は  $Z^1$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；及び / 又は

(iii)  $C_{1-8}$  アルキレン又は  $C_{2-8}$  ヘテロアルキレン鎖の任意の一又は複数のメンバーの間に形成された更なる3員から8員の環を含んでいてもよく、該環は1から3のヘテロ原子及び / 又は1から3の不飽和を含んでいてもよく、また該環自体が  $G^1$  及び / 又は  $Z^1$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく

10

(c) アリーレン基又はヘテロアリーレン基で、双方の基がAから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；又は

(d)  $-T^1-W^1-T^2-$

を表し；

$T^1$  と  $T^2$  の一方は  $C_{1-8}$  アルキレン又は  $C_{2-8}$  ヘテロアルキレン鎖を表し、後者の二つの基の双方は

(i) 一又は複数の不飽和を含んでいてもよく；

(ii)  $G^1$  及び / 又は  $Z^1$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；及び / 又は

20

(iii)  $C_{1-8}$  アルキレン又は  $C_{2-8}$  ヘテロアルキレン鎖の任意の一又は複数のメンバーの間に形成された更なる3員から8員の環を含んでいてもよく、該環は1から3のヘテロ原子及び / 又は1から3の不飽和を含んでいてもよく、また該環自体が  $G^1$  及び / 又は  $Z^1$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

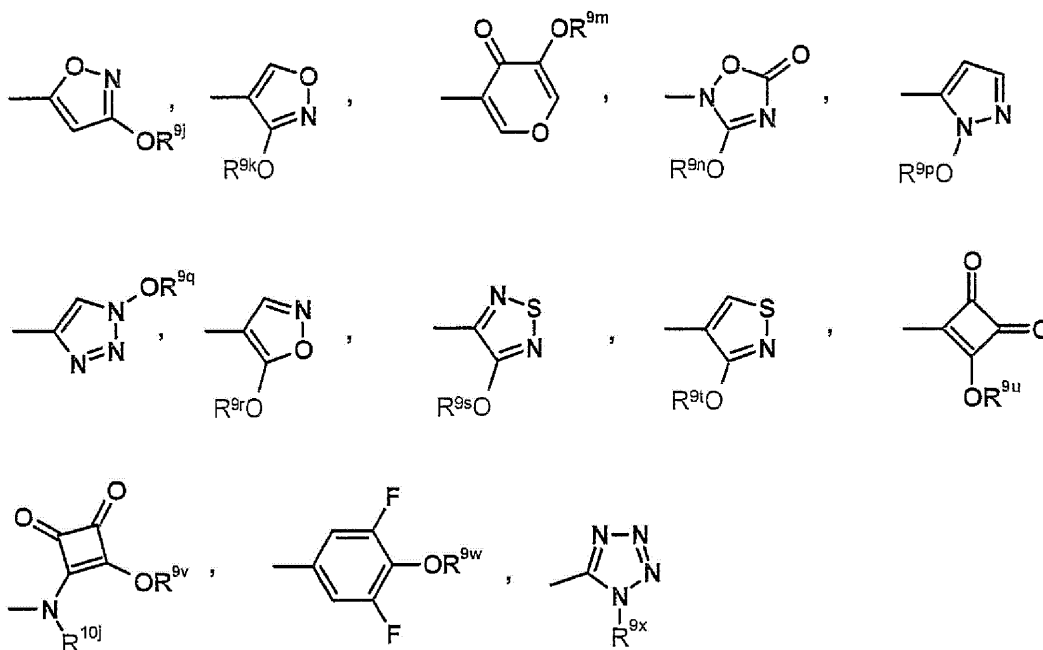
他方はアリーレン基又はヘテロアリーレン基を表し、双方の基がAから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

$W^1$  は、 $-O-$  又は  $-S(O)_m-$  を表し；

$m$  は0、1又は2を表し；

$Y$  は、 $-C(H)(CF_3)OH$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(OH)_2CF_3$ 、 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、 $-B(OR^{9y})_2$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、 $-S(O)_2N(R^{10z})R^{9z}$  又は次の基の任意のもの；

30



40

50

を表し；

$R^6$ 、 $R^9$  から  $R^9 z$ 、 $R^{10 b}$ 、 $R^{10 d}$ 、 $R^{10 h}$ 、 $R^{10 i}$ 、 $R^{10 j}$  及び  $R^{10 z}$  は独立して、

I) 水素；

II) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が B から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

III)  $C_{1-8}$  アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が、 $G^1$  及び / 又は  $Z^1$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの

を表し；あるいは

$R^9$  から  $R^9 y$  及び  $R^{10 b}$ 、 $R^{10 d}$ 、 $R^{10 h}$ 、 $R^{10 i}$  又は  $R^{10 j}$  の任意の対は互いに結合して、それらが結合している原子及び、又は基と共に、1~3のヘテロ原子及び / 又は1~3の二重結合を含んでいてもよく、 $G^1$  及び / 又は  $Z^1$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい3員環を形成してもよく；

$R^{11}$  は、

I) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が B から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

II)  $C_{1-8}$  アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が、 $G^1$  及び / 又は  $Z^1$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの

を表し；

A は、

I) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が B から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

II)  $C_{1-8}$  アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その両方が、 $G^1$  及び / 又は  $Z^1$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

III)  $G^1$  基

を表し；

$G^1$  は、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$  又は  $-A^1-R^{12 a}$  を表し；

ここで  $A^1$  は、単結合又は  $-C(O)A^2-$ 、 $-S(O)_2 A^3-$ 、 $-N(R^{13 a})A^4-$  又は  $-OA^5-$  から選択されるスペーサー基を表し；

$A^2$  は、単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{13 b})-$  又は  $-C(O)-$  を表し；

$A^3$  は、単結合、 $-O-$  又は  $-N(R^{13 c})-$  を表し；

$A^4$  及び  $A^5$  は独立して単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{13 d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$  又は  $-S(O)_2 N(R^{13 e})-$  を表し；

$Z^1$  は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{12 b}$ 、 $=NS(O)_2 N(R^{13 f})R^{12 c}$ 、 $=NCN$  又は  $=C(H)NO_2$  を表し；

B は、

I) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が  $G^2$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの、

II)  $C_{1-8}$  アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が、 $G^2$  及び / 又は  $Z^2$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；又は

III)  $G^2$  基

を表し；

$G^2$  は、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$  又は  $-A^6-R^{14 a}$  を表し；

ここで、 $A^6$  は、単結合又は  $-C(O)A^7-$ 、 $-S(O)_2 A^8-$ 、 $-N(R^{15 a})A^9-$  又は  $-OA^{10}$  から選択されるスペーサー基を表し；ここで、

$A^7$  は単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{15 b})-$  又は  $-C(O)-$  を表し；

$A^8$  は単結合、 $-O-$  又は  $-N(R^{15 c})-$  を表し；

$A^9$  及び  $A^{10}$  は独立して単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{15 d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$  又は  $-S(O)_2 N(R^{15 e})-$  を表し；

$Z^2$  は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{14 b}$ 、 $=NS(O)_2 N(R^{15 f})R^{14 c}$ 、 $=NCN$  又は =

10

20

30

40

50

$C(H)NO_2$  を表し；

$R^{12a}$ 、 $R^{12b}$ 、 $R^{12c}$ 、 $R^{13a}$ 、 $R^{13b}$ 、 $R^{13c}$ 、 $R^{13d}$ 、 $R^{13e}$ 、 $R^{13f}$ 、 $R^{14a}$ 、 $R^{14b}$ 、 $R^{14c}$ 、 $R^{15a}$ 、 $R^{15b}$ 、 $R^{15c}$ 、 $R^{15d}$ 、 $R^{15e}$  及び  $R^{15f}$  は、独立して

i) 水素；

ii) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が  $G^3$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

iii)  $C_{1-8}$  アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が、 $G^3$  及び / 又は  $Z^3$  で置換されていてもよいもの

から選択され；あるいは

$R^{12a}$  から  $R^{12c}$  及び  $R^{13a}$  から  $R^{13f}$ 、及び / 又は  $R^{14a}$  から  $R^{14c}$  及び  $R^{15a}$  から  $R^{15f}$  の任意の対は、互いに結合して、それら原子又は他の関連原子と共に、1~3のヘテロ原子及び / 又は1~3の二重結合を有していてもよい、更なる3員から8員環を形成してよく、該環は、 $G^3$  及び / 又は  $Z^3$  から選択される一又は複数の基で置換されていてもよく；

$G^3$  は、ハロ、シアノ、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$  又は  $-A^{11}-R^{16a}$  を表し；

ここで  $A^{11}$  は、単結合又は  $-C(O)A^{12}-$ 、 $-S(O)_2A^{13}-$ 、 $-N(R^{17a})A^{14}-$  又は  $-OA^{15}-$  から選択されるスペーサー基を表し；ここで、

$A^{12}$  は単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{17b})-$  又は  $-C(O)-$  を表し；

$A^{13}$  は単結合、 $-O-$  又は  $-N(R^{17c})-$  を表し；

$A^{14}$  及び  $A^{15}$  は独立して単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{17d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$  又は  $-S(O)_2N(R^{17e})-$  を表し；

$Z^3$  は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{16b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{17f})R^{16c}$ 、 $=NCN$  又は  $C(H)NO_2$  を表し；

$R^{16a}$ 、 $R^{16b}$ 、 $R^{16c}$ 、 $R^{17a}$ 、 $R^{17b}$ 、 $R^{17c}$ 、 $R^{17d}$ 、 $R^{17e}$  及び  $R^{17f}$  は、独立して

i) 水素；

ii)  $C_{1-6}$  アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方の基が、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-N(R^{18a})R^{19a}$ 、 $-OR^{18b}$  及び  $=O$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；及び

iii) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方がハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-N(R^{18c})R^{19b}$ 、 $-OR^{18d}$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの

から選択され；又は

$R^{16a}$  から  $R^{16c}$  及び  $R^{17a}$  から  $R^{17f}$  の任意の対は、互いに結合して、それら又は他の関連原子と共に、1~3のヘテロ原子及び / 又は1~3の二重結合を有していてもよい、更なる3員ないし8員環を形成してよく、該環はハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-N(R^{18e})R^{19c}$ 、 $-OR^{18f}$  及び  $=O$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

$R^{18a}$ 、 $R^{18b}$ 、 $R^{18c}$ 、 $R^{18d}$ 、 $R^{18e}$ 、 $R^{18f}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{19b}$  及び  $R^{19c}$  は、独立して水素及び  $C_{1-4}$  アルキルから選択され、その後者の基は一又は複数のハロ基によって置換されていてもよい]

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

Aが  $C_{4-5}$  ヘテロシクロアルキル基、 $G^1$  又は一又は複数の  $G^1$  基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルを表す請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Aが  $G^1$  又は一又は複数の  $G^1$  基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルを表す請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

10

20

30

40

50

G<sup>1</sup> が、シアノ、フルオロ、クロロ又は -A<sup>1</sup>-R<sup>1 2 a</sup> を表す請求項 1 から 3 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

G<sup>1</sup> が、フルオロ、クロロ又は -A<sup>1</sup>-R<sup>1 2 a</sup> を表す請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

A<sup>1</sup> が、-S(O)<sub>2</sub>-、-C(O)A<sup>2</sup>-、-N(R<sup>1 3 a</sup>)A<sup>4</sup>-又は-OA<sup>5</sup>-を表す請求項 1 から 5 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

A<sup>1</sup> が、-C(O)A<sup>2</sup>-、-N(R<sup>1 3 a</sup>)A<sup>4</sup>-又は-OA<sup>5</sup>-を表す請求項 6 に記載の化合物。

10

【請求項 8】

A<sup>2</sup> が、-N(R<sup>1 3 a</sup>)-又は-O-を表す請求項 1 から 7 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

A<sup>2</sup> が-O-を表す請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

A<sup>4</sup> が、単結合又は-C(O)-を表す請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

A<sup>4</sup> が、-C(O)-を表す請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

A<sup>5</sup> が単結合を表す請求項 1 から 11 の何れか一項に記載の化合物。

20

【請求項 13】

T が単結合、C<sub>1-3</sub> アルキレン又はフェニレンを表す請求項 1 から 12 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

Y が、-C(O)OR<sup>9 a</sup> を表す請求項 1 から 13 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

Q が、単結合、直鎖状 C<sub>1-4</sub> アルキレン、分枝状 C<sub>2-4</sub> アルキレン又は環状 C<sub>3-7</sub> アルキレンで、全て一又は複数の G<sup>1</sup> 基で置換されていてもよいアルキレン基、又は C<sub>2-3</sub> ヘテロシクロアルキレンで、C<sub>2-3</sub> アルキレン鎖に介在するヘテロ原子が-N(R<sup>2 0</sup>)- (ここで、R<sup>2 0</sup> は C<sub>1-3</sub> アルキルを表す) であるものを表す請求項 1 から 14

30

【請求項 16】

D が単結合又は-O-を表す請求項 1 から 15 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R<sup>1</sup>、X<sup>1</sup> (X<sup>1</sup> がアリール又はヘテロアリール基を表す場合) 及びノ又はEが、置換されていてもよいカルバゾリル、フェニル、ナフチル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、インダゾリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、キノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、キノリジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、ベンゾチエニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、1, 3-ベンゾジオキサソリル、テトラゾリル、ベンゾチアゾリル、及びノ又はベンゾジオキサニル基を表す請求項 1 から 16 の何れか一項に記載の化合物。

40

【請求項 18】

R<sup>1</sup>、X<sup>1</sup> 及びノ又はEが、置換されていてもよいフェニル、ナフチル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、インダゾリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、キノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、キノリジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル

50

、ベンゾチエニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、テトラゾリル、ベンゾチアゾリル、及び/又はベンゾジオキサニル基を表す請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

R<sup>1</sup>が、置換されていてもよいカルバゾリル、ベンゾジオキサソリル、フェニル、ピリジル又はイミダゾリルを表す請求項17又は18に記載の化合物。

【請求項20】

Eが、置換されていてもよいナフチル、キノリニル、フェニル、ピリジル又はイミダゾリルを表す請求項17から19の何れか一項に記載の化合物。

10

【請求項21】

R<sup>1</sup>及びEが、置換されていてもよいフェニル、ピリジル又はイミダゾリルを表す請求項19又は20に記載の化合物。

【請求項22】

任意置換基が、-C(O)OR<sup>2 1</sup>-、-C(O)N(R<sup>2 1</sup>)R<sup>2 2</sup>-、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2 1</sup>-、ハロ、シアノ、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル(該アルキル基は直鎖状又は分枝状、環状、部分環状、不飽和であってもよく、及び/又は一又は複数のハロ基で置換されていてもよい)、ヘテロシクロアルキル(該ヘテロシクロアルキル基はC<sub>1-3</sub>アルキル及び=Oから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい)、-OR<sup>2 1</sup>及び-N(R<sup>2 1</sup>)R<sup>2 2</sup>から選択され、ここで、R<sup>2 1</sup>及びR<sup>2 2</sup>は独立してH又はC<sub>1-6</sub>アルキル(該アルキル基は一又は複数のハロ基で置換されていてもよい)を表す請求項17から21の何れか一項に記載の化合物。

20

【請求項23】

任意置換基が、ハロ、シアノ、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル(該アルキル基は直鎖状又は分枝状、環状、部分環状、不飽和であってもよく、及び/又は一又は複数のハロ基で置換されていてもよい)、ヘテロシクロアルキル(該ヘテロシクロアルキル基はC<sub>1-3</sub>アルキル及び=Oから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい)、-OR<sup>2 1</sup>及び-N(R<sup>2 1</sup>)R<sup>2 2</sup>から選択され、ここで、R<sup>2 1</sup>及びR<sup>2 2</sup>は独立してH又はC<sub>1-6</sub>アルキル(該アルキル基は一又は複数のハロ基で置換されていてもよい)を表す請求項22に記載の化合物。

30

【請求項24】

X<sup>1</sup>が、未置換のテトラゾリル、-C(O)OR<sup>9 a</sup>、-P(O)(OR<sup>9 f</sup>)、又はX<sup>2</sup>で置換されたテトラゾリル基、フェニル又はピリジル基を表す請求項1から23の何れか一項に記載の化合物。

【請求項25】

R<sup>4</sup>とR<sup>3</sup>の一方が-D-Eを表し、他方がHを表す請求項1から24の何れか一項に記載の化合物。

【請求項26】

R<sup>3</sup>が-D-Eを表す請求項25に記載の化合物。

【請求項27】

R<sup>2</sup>及び/又はR<sup>5</sup>がHを表す請求項1から26の何れか一項に記載の化合物。

40

【請求項28】

X<sup>2</sup>が、-C(O)OR<sup>9 a</sup>を表す請求項1から27の何れか一項に記載の化合物。

【請求項29】

R<sup>9 a</sup>からR<sup>9 z</sup>がH又はC<sub>1-4</sub>アルキルを表す請求項1から28の何れか一項に記載の化合物。

【請求項30】

R<sup>1 2 a</sup>、R<sup>1 2 b</sup>及びR<sup>1 2 c</sup>が独立してH又はC<sub>1-5</sub>アルキルを表す請求項1から29の何れか一項に記載の化合物。

【請求項31】

50

R<sup>13a</sup>、R<sup>13b</sup>、R<sup>13c</sup>、R<sup>13d</sup>、R<sup>13e</sup> 及び R<sup>13f</sup> が独立して H 又は C<sub>1-2</sub> アルキルを表す請求項 1 から 30 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 32】

医薬として使用するための、請求項 1 から 31 の何れか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 33】

請求項 1 から 31 の何れか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合して含む医薬製剤。

【請求項 34】

MAPEG ファミリーメンバーの活性阻害が所望され及び / 又は必要とされる疾患の治療のための医薬の製造のための、請求項 1 から 31 の何れか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

10

【請求項 35】

MAPEG ファミリーメンバーが、ミクロソームプロスタグランジン E シンターゼ-1、ロイコトリエン C<sub>4</sub> 及び / 又は 5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質である請求項 34 に記載の使用。

【請求項 36】

MAPEG ファミリーメンバーが、ミクロソームプロスタグランジン E シンターゼ-1 である請求項 35 に記載の使用。

【請求項 37】

疾患が炎症である請求項 34 から 36 の何れか一項に記載の使用。

20

【請求項 38】

疾患が、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、炎症性痛覚、発熱、偏頭痛、頭痛、腰痛、線維筋痛、筋膜障害、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、月経困難症、火傷、外科又は歯科処置、悪性腫瘍、高プロスタグランジン E 症候群、古典的パーター症候群、アテローム性動脈硬化症、痛風、関節炎、骨関節炎、若年性関節炎、関節リウマチ、リウマチ熱、強直性脊椎炎、ホジキン病、全身性エリテマトーデス、脈管炎、腓炎、腎炎、滑液包炎、結膜炎、虹彩炎、強膜炎、ブドウ膜炎、創傷治癒、皮膚炎、湿疹、乾癬、発作、真性糖尿病、神経変性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、鼻炎、潰瘍、冠状動脈性心臓病、サルコイドーシス、炎症要素を伴う任意の他の疾患、骨粗鬆症、骨関節炎、パジェット病又は歯周病である請求項 34 から 37 の何れか一項に記載の使用。

30

【請求項 39】

MAPEG ファミリーメンバーの活性阻害が所望され及び / 又は必要とされる疾患の治療方法であって、請求項 1 から 31 の何れか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の治療的有効量を、そのような症状を患っているか、又はそのような症状に罹りやすい患者に投与することを含む方法。

【請求項 40】

MAPEG ファミリーメンバーが、ミクロソームプロスタグランジン E シンターゼ-1、ロイコトリエン C<sub>4</sub> 及び / 又は 5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質である請求項 39 に記載の方法。

40

【請求項 41】

MAPEG ファミリーメンバーが、ミクロソームプロスタグランジン E シンターゼ-1 である請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

(A) 請求項 1 から 31 の何れか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と ;

(B) 炎症の治療に有用な他の治療剤、

を含む組み合わせ品であって、成分 (A) 及び (B) の各々が薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合されて製剤化されている組み合わせ品。

50



## 【請求項 4 3】

請求項 1 から 3 1 の何れか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、炎症の治療に有用な他の治療剤、及び薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体を含む医薬製剤を含む、請求項 4 2 に記載の組み合わせ品。

## 【請求項 4 4】

( a ) 請求項 1 から 3 1 の何れか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合して含む医薬製剤と；

( b ) 炎症の治療に有用な他の治療剤を、薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合して含む医薬製剤、

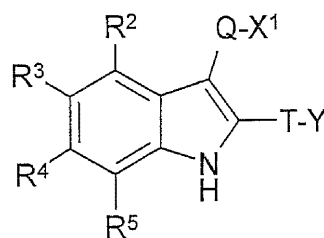
の成分を含むパーツのキットを含み、成分 ( a ) 及び ( b ) がそれぞれ他方と併用して投与するのに適した形態で提供される請求項 4 2 に記載の組み合わせ品。

10

## 【請求項 4 5】

請求項 1 に記載の化合物の製造方法であって、

( i ) 式 I I



II

20

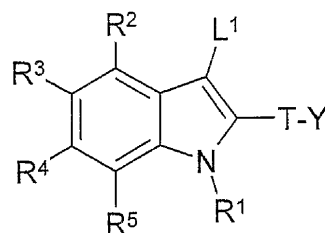
( 上式中、Q、X<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、T 及び Y は、請求項 1 で定義した通りである ) の化合物を、式 I I I



( 上式中、L<sup>1</sup> は適切な離脱基を表し、R<sup>1</sup> は請求項 1 で定義した通りである ) の化合物と反応させ；

( i i ) 式 I V

30



IV

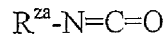
( 上式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、T 及び Y は、請求項 1 で定義した通りであり、L<sup>1</sup> は上で定義した通りである ) の化合物を、式 V

40



( 上式中、L<sup>2</sup> は適切な離脱基を表し、Q と X<sup>1</sup> は請求項 1 で定義した通りである ) の化合物と反応させ；

( i i a ) X<sup>1</sup> が、-C(O)N(H)C(=NR<sup>9c</sup>)N(R<sup>10d</sup>)R<sup>9d</sup>、-C(O)N(H)C N 又は -C(O)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup> を表す式 I の化合物に対して、X<sup>1</sup> が H を表すが式 I の化合物に対応する化合物か、又は L<sup>1</sup> 基が活性化されている式 I V の化合物の何れかを、式 V A

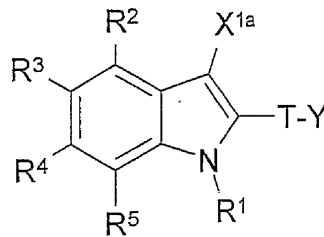


VA

(上式中、 $R^{2a}$ は、 $-C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-CN$ 又は $-S(O)_2R^{11}$ を表す)の化合物と反応させ、ついで適切なプロトン源で停止させ;

(iii) Qが $C_{2-8}$ ヘテロアルキレン( $G^1$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい)であって、アルキレン鎖に介在するヘテロ原子含有基が $-N(R^{20})-$ で、 $R^{20}$ が一又は複数のハロ基で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルを表すものを表し、 $X^1$ が請求項1に定義した通りであるか、あるいはQが $C_{1-8}$ アルキレン( $G^1$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい)を表し、 $X^1$ が $X^2$ で置換された窒素含有ヘテロシクロアルキル基であり、該基はその基の窒素原子を介してQに結合している式Iの化合物に対して、式VI

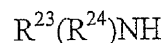
10



VI

20

(上式中、 $X^{1a}$ は、(a) Qが置換されていてもよく、アルキレン鎖に介在するヘテロ原子含有基が $-N(R^{20})-$ である $C_{2-8}$ ヘテロアルキレンを表す式Iの化合物の生成の場合には、 $G^1$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい、 $-CHO$ 基で置換された $C_{1-7}$ アルキル基か;又は(b) Qが $C_{1-8}$ アルキレンを表し、 $X^1$ が上で定義された窒素含有ヘテロシクロアルキル基である式Iの化合物の生成の場合には、 $G^1$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい、 $Z^1$ 基(ここで $Z^1$ は $=O$ である)で置換された $C_{1-8}$ アルキルの何れかを表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、T及びYが請求項1に定義された通りである)の化合物を、式VII



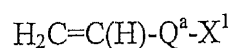
VII

30

(上式中、(a)  $R^{24}$ が $G^1$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい $C_{1-7}$ アルキルを表し、但し、 $X^{1a}$ と $R^{24}$ の組合せにおける炭素原子の全数が2から8であり、 $R^{23}$ が上で定義された $R^{20}$ を表すか;又はb)  $R^{23}$ 及び $R^{24}$ とそれらが共に結合する窒素原子が、 $X^2$ から選択された少なくとも一の置換基と $G^1$ から選択される一又は複数の更なる任意置換基で置換された窒素含有ヘテロシクロアルキル基を表す)の化合物の存在下で、還元性アミノ化条件下で反応させ;

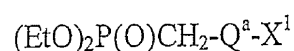
(iv) Qが置換されていてもよい $C_{2-8}$ アルケニレン又は $C_{2-8}$ ヘテロアルケニレン(ここで不飽和の点はインドール環に対して及びである炭素原子間にある)を表す式Iの化合物に対して、 $L^1$ がハロを表す式IVの対応化合物を、式VIII A

40



VIII A

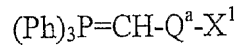
の化合物と反応させるか、又は $X^{1a}$ が $-CHO$ を表す式VIの化合物を、式VIII B



VIII B

の化合物等か、式VIII C

50

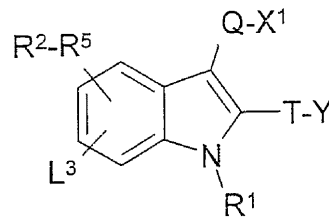


VIII C

の化合物等と反応させ、ここで、それぞれの場合、 $\text{Q}^a$  は単結合、 $\text{C}_{1-6}$  アルキレン又はヘテロ原子が介在していてもよい  $\text{C}_{1-6}$  ヘテロアルキレンを表し、該アルキレン又はヘテロアルキレン基は、 $\text{G}^1$  及び / 又は  $\text{Z}^1$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく、 $\text{X}^1$ 、 $\text{G}^1$  及び  $\text{Z}^1$  は請求項 1 で定義した通りであり；

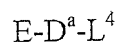
(v)  $\text{Q}$  が置換されていてもよい飽和  $\text{C}_{2-8}$  アルキレン、飽和シクロアルキレン、飽和  $\text{C}_{2-8}$  ヘテロアルキレン、飽和ヘテロシクロアルキレン、 $\text{C}_{2-8}$  アルケニレン、シクロアルケニレン、 $\text{C}_{2-8}$  ヘテロアルケニレン又はヘテロシクロアルケニレンを表す式 I の化合物に対して、 $\text{Q}$  が置換されていてもよい  $\text{C}_{2-8}$  アルケニレン、シクロアルケニレン、 $\text{C}_{2-8}$  ヘテロアルケニレン、ヘテロシクロアルケニレン、 $\text{C}_{2-8}$  アルキニレン、シクロアルキニレン、 $\text{C}_{2-8}$  ヘテロアルキニレン又はヘテロシクロアルキニレン（必要ならば）を表す式 I の対応化合物を還元し；

(vi)  $\text{D}$  が単結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-$ 、 $\text{C}_{2-4}$  アルキレン又は  $-\text{S}(\text{O})_2-$  を表す式 I の化合物に対して、式 I X



IX

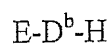
(上式中、 $\text{L}^3$  は上で定義した  $\text{L}^1$  又は  $\text{L}^2$  を表し、該基はインドールのベンゼノイド環の炭素原子の一又は複数に結合し、 $\text{R}^2 - \text{R}^5$  はその環に既に存在しているベンゼノイド環上の 3 つの他の置換基の何れかを表し、 $\text{Q}$ 、 $\text{X}^1$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{T}$  及び  $\text{Y}$  は請求項 1 で定義した通りである) の化合物を、式 X



X

(上式中、 $\text{D}^a$  は単結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-$ 、 $\text{C}_{2-4}$  アルキレン又は  $-\text{S}(\text{O})_2-$  を表し、 $\text{L}^4$  は  $\text{L}^1$  ( $\text{L}^3$  が  $\text{L}^2$  のとき) 又は  $\text{L}^2$  ( $\text{L}^3$  が  $\text{L}^1$  のとき) を表し、 $\text{E}$ 、 $\text{R}^7$  及び  $\text{R}^8$  は請求項 1 で定義された通りであり、 $\text{L}^1$  及び  $\text{L}^2$  が上で定義された通りである) の化合物と反応させ；

(vii)  $\text{D}$  が  $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$  又は  $\text{C}_{2-4}$  アルキニレン（ここで、三重結合は  $\text{E}$  に隣接する）を表す式 I の化合物に対して、 $\text{L}^3$  が上で定義した  $\text{L}^2$  を表す上で定義した式 I X の化合物を、式 X I

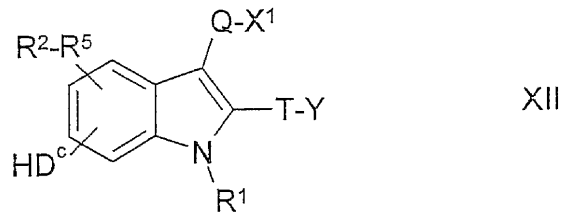


XI

(上式中、 $\text{D}^b$  は  $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$  又は  $\text{C}_{2-4}$  アルキニレン（ここで、三重結合は  $\text{E}$  に隣接する）を表し、 $\text{E}$  は請求項 1 で定義した通りである) の化合物と反応させ；

(viii)  $\text{D}$  が  $-\text{S}(\text{O})-$  又は  $-\text{S}(\text{O})_2-$  を表す式 I の化合物に対して、 $\text{D}$  が  $-\text{S}-$  を表す式 I の対応化合物を酸化し；

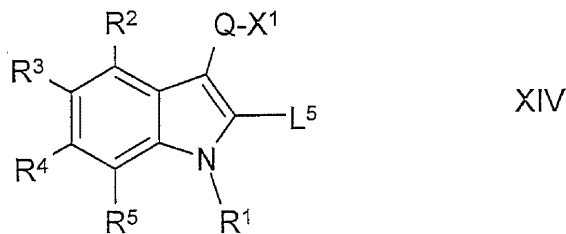
(ix)  $\text{D}$  が  $-\text{O}-$  又は  $-\text{S}-$  を表す式 I の化合物に対して、式 X I I



(上式中、 $-D^c-H$ 基はインドールのベンゼノイド環の炭素原子の一又は複数に結合し、 $D^c$ は $-O-$ 又は $-S-$ を表し、 $Q$ 、 $X^1$ 、 $R^1$ 、 $T$ 及び $Y$ は請求項1で定義した通りであり、 $R^2-R^5$ は上で定義した通りである)の化合物を、式XIII



(上式中、 $L^2$ は上で定義した通りである)の化合物と反応させ；  
 (x)  $T$ 及び $Y$ は請求項1で定義した通りであるが、但し、 $Y$ が、 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、 $-B(OR^{9y})_2$ 、又は $-S(O)_2N(R^{10z})R^{9z}$ を表すとき、 $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ から $R^{9i}$ 、 $R^{9y}$ 、 $R^{9z}$ 、 $R^{10h}$ 、 $R^{10i}$ 及び $R^{10z}$ がH以外である式Iの化合物に対して、式XIV



(上式中、 $L^5$ は適切な基を表し、 $Q$ 、 $X^1$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、請求項1で定義した通りである)の化合物を、式XV



(上式中、 $Y^a$ は $Y$ を表し、 $Y$ が、 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、 $-B(OR^{9y})_2$ 、又は $-S(O)_2N(R^{10z})R^{9z}$ を表すとき、 $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ から $R^{9i}$ 、 $R^{9y}$ 、 $R^{9z}$ 、 $R^{10h}$ 、 $R^{10i}$ 及び $R^{10z}$ がH以外であり、 $L^6$ は適切な離脱基を表し、 $T$ は請求項1で定義した通りである)の化合物と反応させ；

(xi)  $T$ が単結合を表し、 $Y$ が $-C(O)OR^{9a}$ を表し、 $R^{9a}$ がHを表す式Iの化合物に対して、 $L^5$ が

(I) アルカリ金属；又は

(II)  $-Mg-$ ハライド

の何れかを表す上で定義された式XIVの化合物を、二酸化炭素と反応させ、ついで酸性化させ；

(xii)  $T$ が単結合を表し、 $Y$ が $-C(O)OR^{9a}$ を表す式Iの化合物に対して、 $L^5$ が適切な離脱基である式XIVの対応化合物を、 $CO$ (又は $CO$ の適切な供給源である試薬)と、式XVA

$R^{9a}OH$ 

XVA

(上式中、 $R^{9a}$ が請求項1で定義した通りである)の化合物と適切な触媒系の存在下で反応させ;

(xiii) Tが単結合を表し、Yが $-B(OR^{9y})_2$ を表し、 $R^{9y}$ がHを表す式Iの化合物に対して、上で定義した式XIVの化合物を、ボロン酸又はその保護誘導体と適切な触媒系と反応させ、(必要に応じて)脱保護し;

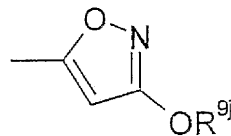
(xiv) Tが単結合を表し、Yが $-S(O)_3R^{9e}$ を表す式Iの化合物に対して、上で定義した式XIVの化合物を、

10

(A)  $R^{9e}$ がHを表す該化合物に対しては、 $SO_3$ 又は $SO_2$ の何れかと反応させた後、N-クロロスクシンイミドで処理し、次に加水分解し;

(B)  $R^{9e}$ がH以外である該化合物に対しては、クロロスルホン酸と反応させた後、以下に定義する式XX(ここで $R^{9z}$ が $R^{9e}$ である)の化合物と反応させ;

(xv) Tが単結合を表し、Yが



20

(上式中、 $R^{9j}$ が水素を表す)を表す式Iの化合物に対して、Tが、インドール環系に結合した炭素原子に $Z^1$ (ここで $Z^1$ は=Oを表す)が置換されている $C_2$ アルキレン基を表し、Yが $-C(O)OR^{9a}$ (ここで $R^{9a}$ が $C_{1-6}$ アルキルを表す)を表す式Iの対応化合物を、ヒドロキシルアミン又はその酸付加塩と反応させ;

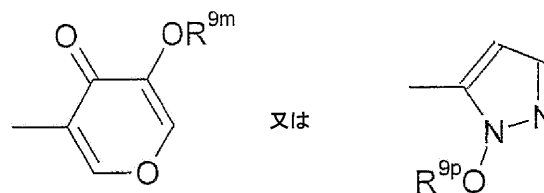
(xvi) Tが単結合を表し、Yが



30

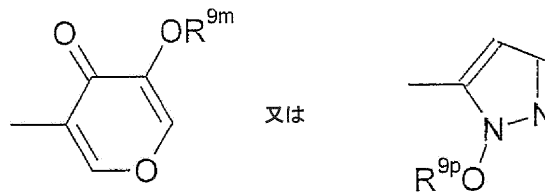
(上式中、 $R^{9k}$ と $R^{9r}$ は水素を表す)を表す式Iの化合物に対して、Tが $G^1$ で置換された $C_1$ アルキレン基を表し、 $G^1$ が $-A^1-R^{12a}$ を表し、 $A^1$ が $-C(O)A^2-$ を表し、 $A^2$ が単結合を表し、 $R^{12a}$ がHを表し、Yが $-C(O)OR^{9a}$ (ここで $R^{9a}$ がメチル又はエチルを表す)をそれぞれ表す式Iの対応化合物を、ヒドロキシルアミン又はその酸付加塩と反応させ;

(xvii) Tが単結合を表し、Yが



40

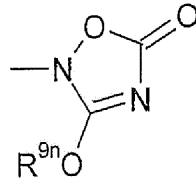
(上式中、 $R^{9m}$ と $R^{9p}$ は水素を表す)を表す式Iの化合物に対して、Tが単結合を表し、Yが $-B(OR^{9y})_2$ を表し、 $R^{9y}$ がHを表す式Iの対応化合物を、Tが単結合を表し、 $Y^a$ が



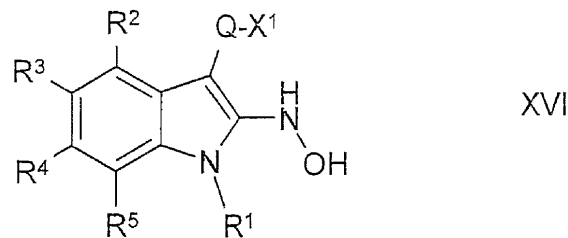
(ここで  $R^{9m}$  と  $R^{9p}$  が水素を表す) をそれぞれ表す式 X V の化合物又は何れかの化合物の保護された誘導体と反応させ;

(x v i i i) T が単結合を表し、Y が

10



(上式中、 $R^{9n}$  は水素を表す) を表す式 I の化合物に対して、式 X V I

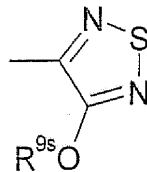


20

(上式中、Q、 $X^1$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は請求項 1 で定義した通りである) の化合物を、適切な溶媒の存在下でイソシアン酸エトキシカルボニルと反応させた後、トリトン B とアルコール性溶媒の存在下で還流させ;

(x i x) T が単結合を表し、Y が

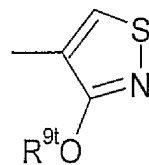
30



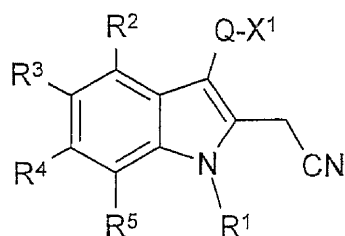
(上式中、 $R^{9s}$  は水素を表す) を表す式 I の化合物に対して、T が単結合を表し、Y が  $-C(O)OR^{9a}$  (ここで  $R^{9a}$  は H を表す) を表す式 I の化合物を、塩化トリメチルシリル(等)と反応させた後、得られた中間体を  $N_4S_4$  と反応させ;

(x x) T が単結合を表し、Y が

40



(上式中、 $R^{9t}$  は水素を表す) を表す式 I の化合物に対して、式 X V I I

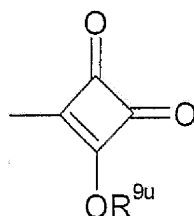


XVII

(上式中、Q、X<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は請求項1で定義した通りである)の化合物を、適切な溶媒の存在下で塩基及びCS<sub>2</sub>と反応させ、得られた中間体を酸化させ、最後に得られた中間体を強酸の存在下で加熱し；

10

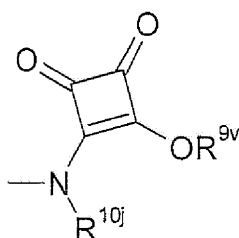
(x x i) Tが単結合を表し、Yが



(上式中、R<sup>9u</sup>は水素を表す)を表す式Iの化合物に対して、TがC<sub>1</sub>アルキレンを表し、Yが-C(O)OR<sup>9a</sup>(ここでR<sup>9a</sup>はHを表す)を表す式Iの化合物又はその活性化誘導体を、1,1,2,2-テトラエトキシエテンと反応させ；

20

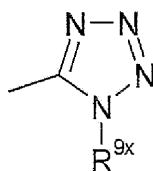
(x x i i) Tが単結合を表し、Yが



30

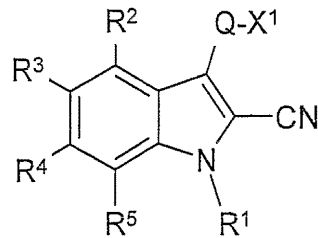
(ここでR<sup>9v</sup>とR<sup>10j</sup>が独立して水素を表す)を表す式Iの化合物に対して、上で定義された式XVIの化合物を、3,4-ジメトキシシクロブテン-1,2-ジオンと、ついで酸と反応させ；

(x x i i i) Tが単結合を表し、Yが



40

(上式中、R<sup>9x</sup>は水素を表す)を表す式Iの化合物に対して、式XVII I

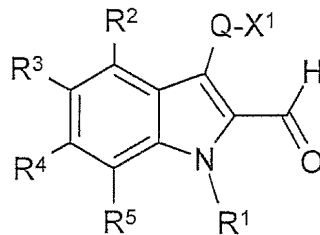


XVIII

(上式中、Q、X<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は請求項1で定義した通りである)の化合物をNaN<sub>3</sub>と反応させ;

10

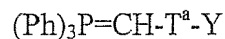
(xxiv) Tが置換されていてもよいC<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルケニレン又はC<sub>2</sub>-<sub>8</sub>ヘテロアルキレン(ここで不飽和点はインドール環に対してと炭素原子の間にある)を表す式Iの化合物に対して、式XIX



XIX

20

(上式中、Q、X<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は請求項1で定義した通りである)の化合物を、式XIXA



XIXA

等の化合物(ここで、T<sup>a</sup>は単結合又は置換されていてもよいC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキレン又はC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>ヘテロアルキレンを表し、Yは請求項1に定義された通りである)と反応させ;

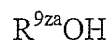
(xxv) Tが置換されていてもよい飽和C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルキレン、飽和シクロアルキレン、飽和C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>ヘテロアルキレン、飽和ヘテロシクロアルキレン、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルケニレン、シクロアルケニレン、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>ヘテロアルケニレン又はヘテロシクロアルキレンを表す式Iの化合物に対して、Tが置換されていてもよいC<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルケニレン、シクロアルケニレン、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>ヘテロアルケニレン、ヘテロシクロアルケニレン、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>アルキニレン、シクロアルキニレン、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>ヘテロアルキニレン又はヘテロシクロアルキニレン(適切な場合)を表す式Iの対応化合物を還元し;

30

(xxvi) Yが-C(O)OR<sup>9a</sup>、-S(O)<sub>3</sub>R<sup>9e</sup>、-P(O)(OR<sup>9f</sup>)<sub>2</sub>又は-B(OR<sup>9y</sup>)<sub>2</sub>を表し、R<sup>9a</sup>、R<sup>9e</sup>、R<sup>9f</sup>及びR<sup>9y</sup>がHを表す式Iの化合物に対しては、R<sup>9a</sup>、R<sup>9e</sup>、R<sup>9f</sup>又はR<sup>9y</sup>(適切な場合)がHを表さない式Iの対応化合物を、又はYが-P(O)(OR<sup>9f</sup>)<sub>2</sub>又は-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9e</sup>を表す式Iの化合物に対しては、-P(O)(OR<sup>9g</sup>)N(R<sup>10h</sup>)R<sup>9h</sup>、-P(O)(N(R<sup>10i</sup>)R<sup>9i</sup>)<sub>2</sub>又は-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10z</sup>)R<sup>9z</sup>(適切な場合)を表す式Iの対応化合物を加水分解し;

40

(xxvii) Yが-C(O)OR<sup>9a</sup>、-S(O)<sub>3</sub>R<sup>9e</sup>、-P(O)(OR<sup>9f</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>9g</sup>)N(R<sup>10h</sup>)R<sup>9h</sup>、又は-B(OR<sup>9y</sup>)<sub>2</sub>を表し、R<sup>9a</sup>、R<sup>9e</sup>、R<sup>9f</sup>、R<sup>9g</sup>及びR<sup>9y</sup>がHを表さない式Iの化合物に対して、R<sup>9za</sup>がR<sup>9a</sup>、R<sup>9e</sup>、R<sup>9f</sup>、R<sup>9g</sup>又はR<sup>9y</sup>を表し、但しそれがHを表さない式XX



XX

の化合物の存在下で、

50

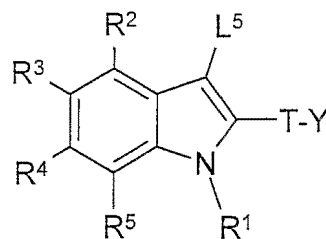


(A)  $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 、 $R^{9g}$  及び  $R^{9y}$  が H を表す式 I の対応化合物をエステル化し；又は

(B)  $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 、 $R^{9g}$  及び  $R^{9y}$  が H を表さず（かつ調製される式 I の化合物と同じ  $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 、 $R^{9g}$  及び  $R^{9y}$  基を表さない）式 I の対応化合物をエステル交換し；

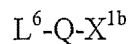
(x x v i i i) T が  $G^1$  で置換された  $C_1$  アルキレン基を表し、 $G^1$  が  $-A^1-R^{12a}$  を表し、 $A^1$  が  $-C(O)A^2-$  を表し、 $A^2$  が単結合を表し、 $R^{12a}$  が H を表し、Y が  $-C(O)OR^{9a}$ （ここで、 $R^{9a}$  が H 以外である）を表す式 I の化合物に対して、T が表す  $C_1$  アルキレン基が未置換である式 I の対応化合物を、適切な塩基の存在下でギ酸  $C_1-6$  アルキルと反応させ；

(x x i x) Q と  $X^1$  が請求項 1 で定義した通りであるが、但し、 $X^1$  又は  $X^2$ （適切な場合）が  $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、又は  $-B(OR^{9y})_2$  を表す場合、 $R^{9a}$  から  $R^{9i}$ 、 $R^{9y}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{10d}$ 、 $R^{10h}$  及び  $R^{10i}$  は H 以外である式 I の化合物に対して、式 X X I



XXI

(上式中、T、Y、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は請求項 1 で定義した通りであり、 $L^5$  は上で定義された通りである) の化合物を、式 X X I I



XXII

(上式中、 $X^{1b}$  は  $X^1$  を表し、但し、 $X^1$  又は  $X^2$ （適切な場合）が  $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、又は  $-B(OR^{9y})_2$  を表す場合、 $R^{9a}$  から  $R^{9i}$ 、 $R^{9y}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{10d}$ 、 $R^{10h}$  及び  $R^{10i}$  は H 以外であるか、又はその保護された誘導体であり、Q は請求項 1 に定義された通りであり、 $L^6$  は上で定義された通りである) の化合物と反応させ；

(x x x) Q が単結合を表し、 $X^1$  が  $-C(O)OR^{9a}$  を表し、 $R^{9a}$  が H を表す式 I の化合物に対して、 $L^5$  が

- (I) アルカリ金属；又は  
(II) -Mg-ハライド

の何れかを表す上で定義された式 X X I の化合物を、二酸化炭素と反応させ、ついで酸性化させ；

(x x x i) Q が単結合を表し、 $X^1$  が  $-C(O)OR^{9a}$  又は  $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$  を表す式 I の化合物に対して、 $L^5$  が適切な離脱基である式 X X I の対応化合物を、CO（又は CO の適切な供給源である試薬）と、上で定義した式 X V A の化合物又は以下で定義する式 X X I I I の化合物と適切な触媒系の存在下で反応させ；

(x x x i i) Q が単結合を表し、 $X^1$  が  $-B(OR^{9y})_2$  を表し、 $R^{9y}$  が H を表す式 I の化合物に対して、上で定義した式 X X I の化合物を、ボロン酸又はその保護誘導体と適切な触媒系と反応させ、（必要に応じて）脱保護し；

( x x x i i i ) Q が単結合を表し、 $X^1$  が  $-S(O)_3 R^{9e}$  を表す式 I の化合物に対して、上で定義した式 X X I の化合物を、

( A )  $R^{9e}$  が H を表す該化合物に対しては、 $SO_3$  ( 又は  $SO_3^*$  ピリジン又は  $SO_3^* Et_3 N$  錯体のような  $SO_3$  の適切な供給源 ) 又は  $SO_2$  の何れかと反応させた後、N-クロロスクシンイミドで処理し、次に加水分解し；

( B )  $R^{9e}$  が H 以外である該化合物に対しては、クロロスルホン酸と反応させた後、以下に定義する式 X X ( ここで  $R^{9za}$  が  $R^{9e}$  である ) の化合物と反応させ；

( x x x i v )  $X^1$  又は  $X^2$  ( 適切な場合 ) が  $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3 R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$  又は  $-B(OR^{9y})_2$  を表し、 $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$  及び  $R^{9y}$  が H を表す式 I の化合物に対しては、 $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$  又は  $R^{9y}$  ( 適切な場合 ) が H を表さない式 I の対応化合物を加水分解し、又は  $X^1$  又は  $X^2$  ( 適切な場合 ) が  $-C(O)OR^{9a}$  又は  $-P(O)(OR^{9f})_2$  を表し、 $R^{9a}$  及び  $R^{9f}$  が H を表す式 I の化合物に対しては、 $X^1$  又は  $X^2$  ( 適切な場合 ) が  $-C(O)N(H)S(O)_2 R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$  又は  $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$  ( 適切な場合 ) を表す式 I の対応化合物を加水分解し；

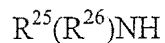
( x x x v )  $X^1$  又は  $X^2$  ( 適切な場合 ) が  $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3 R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$  又は  $-B(OR^{9y})_2$  を表し、 $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 、 $R^{9g}$  及び  $R^{9y}$  が H を表さない式 I の化合物に対して、上で定義された式 X X の適切なアルコールの存在下で、

( A )  $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 、 $R^{9g}$  及び  $R^{9y}$  が H を表す式 I の対応化合物をエステル化し；又は

( B )  $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 、 $R^{9g}$  及び  $R^{9y}$  が H を表さず ( かつ調製される式 I の化合物の対応の  $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 、 $R^{9g}$  及び  $R^{9y}$  基と同じ基を表さない ) 式 I の対応化合物をエステル交換し；

( x x x v i ) Q が  $G^1$  で置換された  $C_1$  アルキレン基を表し、 $G^1$  が  $-A^1-R^{12a}$  を表し、 $A^1$  が  $-C(O)A^2-$  を表し、 $A^2$  が単結合を表し、 $R^{12a}$  が H を表し、 $X^1$  が  $-C(O)OR^{9a}$  ( ここで、 $R^{9a}$  が H 以外である ) を表す式 I の化合物に対して、Q が表す  $C_1$  アルキレン基が未置換である式 I の対応化合物を、適切な塩基の存在下でギ酸  $C_1-6$  アルキルと反応させ；

( x x x v i i )  $X^1$  又は  $X^2$  ( 適切な場合 ) が  $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-C(O)N(H)CN$  又は  $-C(O)N(H)S(O)_2 R^{11}$  を表す式 I の化合物に対しては、 $X^1$  が  $-C(O)OR^9$  を表す式 I の対応化合物を、式 X X I I I



XXIII

( 上式中、 $R^{25}$  及び  $R^{26}$  は、 $X^1$  又は  $X^2$  ( 適切な場合 ) が

( 1 )  $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $R^{9b}$  及び  $R^{10b}$ ；

( 2 )  $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$  及び H；

( 3 )  $-C(O)N(H)CN$ 、 $-CN$  及び H；又は

( 4 )  $-C(O)N(H)S(O)_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_2 R^{11}$  及び H

をそれぞれ表す式 I の化合物となるようなもの、

を表し、 $R^{9b}$  から  $R^{9d}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{10d}$  及び  $R^{11}$  が請求項 1 で定義した通りである ) と反応させる；

ことを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の開示】

【0001】

( 発明の分野 )

10

20

30

40

50

本発明は、エイコサノイド及びグルタチオンの代謝における膜結合タンパク質(MAPEG)ファミリーに属する酵素の阻害剤として有用な化合物である新規な薬学的に有用な化合物に関する。MAPEGファミリーのメンバーには、ミクロソームプロスタグランジンEシンターゼ-1(mPGES-1)、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)、ロイコトリエンC<sub>4</sub>シンターゼ及びミクロソームグルタチオンS-トランスフェラーゼ(MGST1、MGST2及びMGST3)が含まれる。本化合物は呼吸器疾患を含む炎症疾患の治療において潜在的有用性がある。また本発明は、このような化合物の医薬としての使用、それらを含む薬学的組成物、及びその製造のための合成経路にも関する。

#### 【0002】

(発明の背景)

その性質が炎症性である多くの疾患/障害がある。炎症症状の現在の治療に伴う主要な問題の一つは効能の欠如及び/又は副作用(実際の又はそのように思われているもの)の発生である。

人々に影響を与える炎症疾患には、喘息、炎症性大腸炎、関節リウマチ、変形性関節症、鼻炎、結膜炎及び皮膚炎が含まれる。

炎症はまた痛覚の一般的な原因でもある。炎症性痛覚は多くの理由、例えば感染、外科処置又は他の外傷によっても生じるおそれがある。更に、悪性腫瘍及び循環器疾患を含む幾つかの疾患は、患者の総合的症状に加えて、炎症性要素も有することが知られている。

#### 【0003】

喘息は炎症と気管支収縮の双方の要素を含む気道の疾患である。喘息の治療法は症状の重症度に基づいている。軽い症例では、治療しないか、又は気管支収縮の要素に影響する-アゴニストの吸入で治療されるだけであり、より重症の喘息は典型的には大方は性質が抗炎症性であるコルチコステロイドを定期的に吸入させることで治療される。

炎症性及び気管支収縮成分を伴う気道の他の一般的な疾患は慢性閉塞性肺疾患(COPD)である。該疾患は潜在的に致命的であり、症状の罹患率及び死亡率はかなりである。現在のところ、該疾患の進行を変えることができる既知の薬理的治療法はない。

#### 【0004】

シクロオキシゲナーゼ(COX)酵素には2つの形態があり、一つは、多くの細胞及び組織で構成的に発現するもの(COX-1)で、もう一つは、炎症反応中、サイトカイン類等の炎症誘導刺激物により誘発されるもの(COX-2)である。

COXはアラキドン酸を不安定な中間プロスタグランジンH<sub>2</sub>(PGH<sub>2</sub>)に代謝する。PGH<sub>2</sub>は、PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2</sub>、PGD<sub>2</sub>、プロスタサイクリン及びトロンボキサンA<sub>2</sub>を含む他のプロスタグランジン類に更に代謝される。これらのアラキドン酸代謝産物は、炎症誘発作用を含む明白な生理学的及び病態生理学的活性を有することが知られている。

特に、PGE<sub>2</sub>は強力な炎症誘発媒介物であること、更には発熱や痛覚を誘発することが知られている。従って、「NSAIDs」(非ステロイド性抗炎症剤)及び「コキシブ(coxibs)」(選択的COX-2阻害剤)を含む多くの薬剤が、PGE<sub>2</sub>の形成を阻害する観点から開発されている。これらの薬剤は、COX-1及び/又はCOX-2を阻害し、それによってPGE<sub>2</sub>の形成を低減させることにより、主として作用する。

#### 【0005】

しかしながら、COXを阻害することで、アラキドン酸の全ての代謝産物の形成が低減してしまう結果になり、該代謝産物の幾つかは有益な効果を有していることが知られているために、不具合を有する。この点を考慮し、COXを阻害することにより作用する薬剤は、有害な生物学的効果を引き起こす原因となることが知られ、及び/又は推察される。例えば、NSAIDにより、COXを非選択的に阻害すると、胃腸に副作用が生じ、血小板及び腎機能に影響を与えるおそれがある。そのような胃腸での副作用を低減させながら、コキシブによりCOX-2を選択的に阻害する場合でさえ、心臓血管に問題が生じると考えられている。

#### 【0006】

10

20

30

40

50

よって、上述したような副作用を生じることのない炎症疾患の代替治療は、病院においてはまさに有益である。特に、 $PGH_2$ の炎症誘導媒介物 $PGE_2$ への変換を(好ましくは選択的に)阻害する薬剤により、他の有益なアラキドン酸代謝産物の形成を低減させることなく、炎症反応が低下すると期待される。従って、このような阻害により、上述した所望しない副作用が軽減すると期待される。

$PGH_2$ は、プロスタグランジンEシンターゼ( $PGES$ )により、 $PGE_2$ に変換され得る。二つのミクロソームプロスタグランジンEシンターゼ( $mPGES-1$ 及び $mPGES-2$ )と、一つの細胞質プロスタグランジンEシンターゼ( $cPGES$ )が記載されている。

#### 【0007】

ロイコトリエン類( $LTs$ )は $COX/PGES$ 経路におけるものとは異なる酵素群によってアラキドン酸から生成される。ロイコトリエン $B_4$ は強い前炎症性メディエーターであることが知られている一方、システニル含有ロイコトリエン類 $C_4$ 、 $D_4$ 及び $E_4$ ( $CysLTs$ )が主として非常に強い気管支収縮剤であり、よって喘息の病理生物学に関与している。 $CysLTs$ の生物学的活性は $CysLT_1$ 及び $CysLT_2$ と命名された二つのレセプターを通して媒介される。ステロイド類の代替物として、ロイコトリエンレセプターアンタゴニスト( $LTRas$ )が喘息の治療において開発されている。これらの薬剤は経口的に投与できるが、炎症を満足には調節しない。現在使用されている $LTRas$ は $CysLT_1$ に対して高度に選択的である。喘息とおそらくはまた $COPD$ の良好な管理は、 $CysLT$ レセプターの双方の活性が低減されるならば達成できるとの仮説を立てることができる。これは、非選択的な $LTRas$ を開発することにより達成することができるが、また $CysLTs$ の合成に関与する例えば酵素のようなタンパク質の活性を阻害することによっても達成することができる。これらのタンパク質のなかで、5-リポキシゲナーゼ、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質( $FLAP$ )及びロイコトリエン $C_4$ シンターゼを挙げることができる。 $FLAP$ 阻害剤はまた前炎症性 $LTB_4$ の生成を減少させるであろう。

#### 【0008】

$mPGES-1$ 、 $FLAP$ 及びロイコトリエン $C_4$ シンターゼは、エイコサノイド及びグルタチオンの代謝における膜結合タンパク質( $MAPEG$ )ファミリーに属する。このファミリーの他のメンバーには、ミクロソームグルタチオンS-トランスフェラーゼ( $MGST1$ 、 $MGST2$ 及び $MGST3$ )が含まれる。概説には、P.-J. Jacobsson等 *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161, S20 (2000)を参照のこと。MAPEGsの一つに対するアンタゴニストとして調製された化合物はまた他のファミリーメンバーに対して阻害活性を示しうる。J. H Hutchinson等 *J. Med. Chem.* 38, 4538 (1995)及びD. Claveau等 *J. Immunol.* 170, 4738 (2003)を参照のこと。前者の論文は、そのような化合物が例えば5-リポキシゲナーゼのようなMAPEGファミリーには属さないアラキドン酸カスケードにおけるタンパク質と顕著な交差反応性を示しうることを記述している。

よって、 $mPGES-1$ の作用を阻害することができ、よって特定のアラキドン酸代謝産物 $PGE_2$ の生成を低減することができる薬剤は、炎症の治療に有益であると思われる。更に、ロイコトリエン類の合成に関与するタンパク質の作用を阻害することができる薬剤はまた喘息及び $COPD$ の治療に有益であると思われる。

#### 【0009】

(従来技術)

インドール系化合物は、国際特許出願国際公開第96/03377号、同第01/00197号、同第03/044014号及び同第03/057670号、米国特許第5189054号、同第5294722号及び同第4960786号及び欧州特許出願公開第429257号、同第483881号、同第547556号、同第639573号及び同第1314733号に開示されている。特に、欧州特許出願公開第488532号及び米国特許第5236916号及び同第5374615号は、抗高血圧剤及び化学中間体として1(N)-フェニルインドール-2-カルボキシレート類を開示している。しかしながら、こ

10

20

30

40

50

これらの文献の何れにも、炎症の治療におけるかかる化合物の使用については、開示も示唆もされていない。

【0010】

インドール類は、また、国際特許出願国際公開第99/43672号、同第98/08818号、同第99/43654号、同第99/43651号、同第99/05104号及び同第03/029212号、欧州特許出願公開第986666号及び米国特許第6500853号及び同第6630496号において潜在的な用途が開示されている。しかしながら、これらの文献の何れにも、芳香族基がインドール窒素を介して直接結合しているインドール-2-カルボキシレート類は開示されていない。

国際特許出願国際公開第01/30343号及び欧州特許出願公開第186367号はまたそれぞれPPAR-結合剤としてと炎症の治療における潜在的用途についてインドール類を記述している。しかしながら、これらの文献も、インドールのベンゼノイド部分が芳香環で置換されている化合物を開示も示唆もしていない。

【0011】

様々な1(N)-ベンジルインドール-2-カルボキシレート類及びその誘導体は、Xa因子インヒビターとして国際特許出願国際公開第99/33800号から；MCP-1インヒビターとして国際公開第99/07678号、同第99/07351号、同第00/46198号、同第00/46197号、同第00/46195号及び同第00/46199号から；IL-8インヒビターとして国際公開第96/18393号から；ロイコトリエン合成インヒビターとして国際特許出願国際公開第93/25546号及び同第94/13662号、欧州特許出願公開第535924号及び米国特許第5081138号から；PPAR-結合剤として国際特許出願国際公開第02/30895号から；そしてプロスタグランジンアンタゴニストとして欧州特許出願公開第166591号から、知られている。更に、国際特許出願国際公開第2005/005415号は、mPGESインヒビターとして、よって炎症の治療において使用されるかかる化合物を開示している。しかしながら、これらの文献の何れにも、芳香族基がインドール窒素を介して直接結合しているインドール-2-カルボキシレート類について特定の開示はない。

【0012】

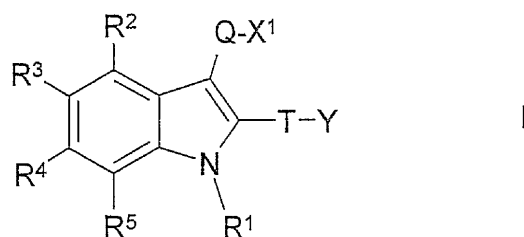
更に、未公開国際特許出願第PCT/GB2005/002404号、同第PCT/GB2005/002391号及び同第PCT/GB2005/002396号は、mPGESインヒビターとして、よって炎症の治療において使用されるインドール類を開示している。しかしながら、インドールの3位がカルボン酸又はそれに等価な基で置換されているインドール類について示唆はない。

最後に、国際特許出願国際公開第94/14434号は、エンドセリンレセプターアンタゴニストとしての構造的に類似しているインドール類を開示している。この文献には、芳香族基がインドール窒素を介して直接結合しているインドール-2-カルボキシレート類についても、芳香族及びヘテロ芳香族部分が、インドールのベンゼノイド部分に、連結基を介して結合している化合物についても、特定の開示はない。

【0013】

(発明の開示)

本発明によれば、式I：



[上式中、

10

20

30

40

50

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  基の一つは -D-E を表し、

a) 他の基は、水素、 $G^1$ 、アリール基、ヘテロアリール基（後者の二つの基は A から選択される一又は複数の置換基によって置換されていてもよい）、 $C_{1-8}$  アルキル及びヘテロシクロアルキル基（後者の二つの基は  $G^1$  及び / 又は  $Z^1$  から選択される一又は複数の置換基によって置換されていてもよい）から独立して選択され；及び / 又は

b) 互いに隣接している任意の二つの他の基は結合して、式 I の化合物における必須のベンゼン環の二つの原子と共に、1 から 3 のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 員から 8 員環を形成していてもよく、該環自体は八口、 $-R^6$ 、 $-OR^6$  及び  $=O$  から選択される一又は複数の置換基によって置換されていてもよく；

D は単結合、 $-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-$ 、 $C_{2-4}$  アルキレン、 $-C(O)-$  又は  $-S(O)_m-$  を表し；

$R^1$  及び E は独立してアリール基又はヘテロアリール基で、その双方が A から選択される一又は複数の置換基によって置換されていてもよいものを表し；

$R^7$  及び  $R^8$  は独立して H、八口又は  $C_{1-6}$  アルキル（後者の基は八口によって置換されていてもよい）を表し、あるいは  $R^7$  及び  $R^8$  は互いに結合して、それらが結合している炭素原子と共に 3 員から 6 員環を形成してもよく、該環はヘテロ原子を含んでいてもよく、かつ八口及び  $C_{1-3}$  アルキル（後者の基は一又は複数の八口置換基によって置換されていてもよい）から選択される一又は複数の置換基によって置換されていてもよく；

Q は、単結合、又は  $C_{1-8}$  アルキレン又は  $C_{2-8}$  ヘテロアルキレン鎖を表し、後者の二つの基の双方とも一又は複数の不飽和（例えば二重又は三重結合）を含んでいてもよく、 $G^1$  及び / 又は  $Z^1$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

$X^1$  は、

(a)  $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-C(O)N(H)CN$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、 $-B(OR^{9y})_2$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$  又は Y が  $-C(O)OR^{9a}$  を表すとき T が単結合を表さなければ未置換のテトラゾリル；

(b) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が、 $X^2$  から選択される少なくとも一つの置換基と、A から選択される一又は複数の更なる任意置換基で置換されていてもよいもの；

(c)  $X^2$  から選択される少なくとも一つの置換基と、 $G^1$  及び / 又は  $Z^1$  から選択される一又は複数の更なる任意置換基で置換されているヘテロシクロアルキル基を表し；

$X^2$  は、 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-C(O)N(H)CN$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、 $-B(OR^{9y})_2$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$  又は未置換のテトラゾリルを表し；

T は、

(a) 単結合；

(b)  $C_{1-8}$  アルキレン又は  $C_{2-8}$  ヘテロアルキレン鎖で、後者の二つの基の双方が

(i) 一又は複数の不飽和（例えば二重又は三重結合）を含んでいてもよく；

(ii)  $G^1$  及び / 又は  $Z^1$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；及び / 又は

(iii)  $C_{1-8}$  アルキレン又は  $C_{2-8}$  ヘテロアルキレン鎖の任意の一又は複数（例えば一又は二）のメンバーの間に形成された更なる 3 員から 8 員の環を含んでいてもよく、該環は 1 から 3 のヘテロ原子及び / 又は 1 から 3 の不飽和（例えば二重又は三重結合）を含んでいてもよく、また該環自体が  $G^1$  及び / 又は  $Z^1$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく

(c) アリーレン基又はヘテロアリーレン基で、双方の基が A から選択される一又は複数

10

20

30

40

50

の置換基で置換されていてもよいもの；又は

(d) -T<sup>1</sup>-W<sup>1</sup>-T<sup>2</sup>-

を表し；

T<sup>1</sup>とT<sup>2</sup>の一方はC<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキレン又はC<sub>2</sub>-<sub>8</sub>ヘテロアルキレン鎖を表し、後者の二つの基の双方は

(i) 一又は複数の不飽和を含んでいてもよく；

(ii) G<sup>1</sup>及び/又はZ<sup>1</sup>から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；及び/又は

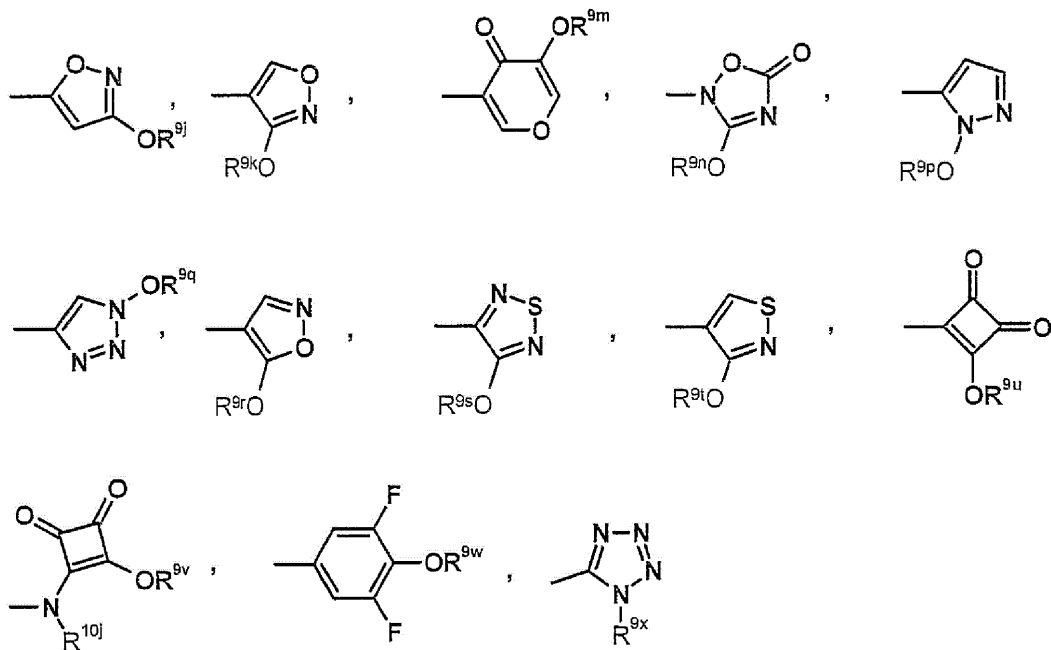
(iii) C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキレン又はC<sub>2</sub>-<sub>8</sub>ヘテロアルキレン鎖の任意の一又は複数のメンバーの間に形成された更なる3員から8員の環を含んでいてもよく、該環は1から3のヘテロ原子及び/又は1から3の不飽和を含んでいてもよく、また該環自体がG<sup>1</sup>及び/又はZ<sup>1</sup>から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

他方はアリーレン基又はヘテロアリーレン基を表し、双方の基がAから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

W<sup>1</sup>は、-O-又は-S(O)<sub>m</sub>-を表し；

mは0、1又は2を表し；

Yは、-C(H)(CF<sub>3</sub>)OH、-C(O)CF<sub>3</sub>、-C(OH)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-C(O)OR<sup>9a</sup>、-S(O)<sub>3</sub>R<sup>9e</sup>、-P(O)(OR<sup>9f</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>9g</sup>)N(R<sup>10h</sup>)R<sup>9h</sup>、-P(O)(N(R<sup>10i</sup>)R<sup>9i</sup>)<sub>2</sub>、-B(OR<sup>9y</sup>)<sub>2</sub>、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10z</sup>)R<sup>9z</sup>又は次の基の任意のもの；



を表し；

R<sup>6</sup>、R<sup>9a</sup>からR<sup>9z</sup>、R<sup>10b</sup>、R<sup>10d</sup>、R<sup>10h</sup>、R<sup>10i</sup>、R<sup>10j</sup>及びR<sup>10z</sup>は独立して、

I) 水素；

II) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方がBから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

III) C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が、G<sup>1</sup>及び/又はZ<sup>1</sup>から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの

を表し；あるいは

R<sup>9a</sup>からR<sup>9y</sup>及びR<sup>10b</sup>、R<sup>10d</sup>、R<sup>10h</sup>、R<sup>10i</sup>又はR<sup>10j</sup>の任意の対は互いに結合して、それらが結合している原子及び、又は基と共に、1~3のヘテロ原

10

20

30

40

50

子及び/又は1~3の二重結合を含んでいてもよく、 $G^1$ 及び/又は $Z^1$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい3員から8員環を形成してもよく；

$R^{11}$ は、

I) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方がBから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

II)  $C_{1-8}$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が、 $G^1$ 及び/又は $Z^1$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの

を表し；

Aは、

I) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方がBから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

II)  $C_{1-8}$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その両方が、 $G^1$ 及び/又は $Z^1$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

III)  $G^1$ 基

を表し；

$G^1$ は、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 又は $-A^1-R^{12a}$ を表し；

ここで $A^1$ は、単結合又は $-C(O)A^2-$ 、 $-S(O)_2A^3-$ 、 $-N(R^{13a})A^4-$ 又は $-OA^5-$ から選択されるスペーサー基を表し；

$A^2$ は、単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{13b})-$ 又は $-C(O)-$ を表し；

$A^3$ は、単結合、 $-O-$ 又は $-N(R^{13c})-$ を表し；

$A^4$ 及び $A^5$ は独立して単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{13d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-S(O)_2N(R^{13e})-$ を表し；

$Z^1$ は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{12b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{13f})R^{12c}$ 、 $=NCN$ 又は $=C(H)NO_2$ を表し；

Bは、

I) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が $G^2$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの、

II)  $C_{1-8}$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が、 $G^2$ 及び/又は $Z^2$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；又は

III)  $G^2$ 基

を表し；

$G^2$ は、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 又は $-A^6-R^{14a}$ を表し；

ここで、 $A^6$ は、単結合又は $-C(O)A^7-$ 、 $-S(O)_2A^8-$ 、 $-N(R^{15a})A^9-$ 又は $-OA^{10}$ から選択されるスペーサー基を表し；ここで、

$A^7$ は単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{15b})-$ 又は $-C(O)-$ を表し；

$A^8$ は単結合、 $-O-$ 又は $-N(R^{15c})-$ を表し；

$A^9$ 及び $A^{10}$ は独立して単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{15d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-S(O)_2N(R^{15e})-$ を表し；

$Z^2$ は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{14b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{15f})R^{14c}$ 、 $=NCN$ 又は $=C(H)NO_2$ を表し；

$R^{12a}$ 、 $R^{12b}$ 、 $R^{12c}$ 、 $R^{13a}$ 、 $R^{13b}$ 、 $R^{13c}$ 、 $R^{13d}$ 、 $R^{13e}$ 、 $R^{13f}$ 、 $R^{14a}$ 、 $R^{14b}$ 、 $R^{14c}$ 、 $R^{15a}$ 、 $R^{15b}$ 、 $R^{15c}$ 、 $R^{15d}$ 、 $R^{15e}$ 及び $R^{15f}$ は、独立して

i) 水素；

ii) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が $G^3$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

iii)  $C_{1-8}$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が、 $G^3$ 及び/又は $Z^3$ で置換されていてもよいもの

から選択され；あるいは

$R^{12a}$ から $R^{12c}$ 及び $R^{13a}$ から $R^{13f}$ 、及び/又は $R^{14a}$ から $R^{14c}$ 及

10

20

30

40

50



び  $R^{15a}$  から  $R^{15f}$  の任意の対は、互いに結合して、それら原子又は他の関連原子と共に、1~3のヘテロ原子及び/又は1~3の二重結合を有していてもよい、更なる3員から8員環を形成してよく、該環は、 $G^3$  及び/又は  $Z^3$  から選択される一又は複数の基で置換されていてもよく；

$G^3$  は、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$  又は  $-A^{11}-R^{16a}$  を表し；

ここで  $A^{11}$  は、単結合又は  $-C(O)A^{12}$ 、 $-S(O)_2A^{13}$ 、 $-N(R^{17a})A^{14}$  又は  $-OA^{15}$  から選択されるスペーサー基を表し；ここで、

$A^{12}$  は単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{17b})-$  又は  $-C(O)-$  を表し；

$A^{13}$  は単結合、 $-O-$  又は  $-N(R^{17c})-$  を表し；

$A^{14}$  及び  $A^{15}$  は独立して単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{17d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$  又は  $-S(O)_2N(R^{17e})-$  を表し；

$Z^3$  は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{16b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{17f})R^{16c}$ 、 $=NCN$  又は  $=C(H)NO_2$  を表し；

$R^{16a}$ 、 $R^{16b}$ 、 $R^{16c}$ 、 $R^{17a}$ 、 $R^{17b}$ 、 $R^{17c}$ 、 $R^{17d}$ 、 $R^{17e}$  及び  $R^{17f}$  は、独立して

i) 水素；

ii)  $C_{1-6}$  アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方の基が、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-N(R^{18a})R^{19a}$ 、 $-OR^{18b}$  及び  $=O$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；及び

iii) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方がハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-N(R^{18c})R^{19b}$ 、 $-OR^{18d}$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの

から選択され；又は

$R^{16a}$  から  $R^{16c}$  及び  $R^{17a}$  から  $R^{17f}$  の任意の対は、互いに結合して、それら又は他の関連原子と共に、1~3のヘテロ原子及び/又は1~3の二重結合を有していてもよい、更なる3員ないし8員環を形成してよく、該環はハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-N(R^{18e})R^{19c}$ 、 $-OR^{18f}$  及び  $=O$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

$R^{18a}$ 、 $R^{18b}$ 、 $R^{18c}$ 、 $R^{18d}$ 、 $R^{18e}$ 、 $R^{18f}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{19b}$  及び  $R^{19c}$  は、独立して水素及び  $C_{1-4}$  アルキルから選択され、その後者の基は一又は複数のハロ基によって置換されていてもよい]

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供され、この化合物と塩は以下「本発明の化合物」と称される。

#### 【0014】

薬学的に許容可能な塩には、酸付加塩及び塩基付加塩が含まれる。そのような塩は、一般的な手段、例えば、場合によっては溶媒中、又は塩が不溶性である媒質中において、式 I の化合物の遊離酸又は遊離塩基形態と、適切な酸又は塩基の一又は複数の等価物とを反応させ、続いて標準的な技術(例えば真空中、凍結乾燥又は濾過)を使用して、上記溶媒又は上記媒質を除去することによって生成させることができる。また塩は、塩の形態の本発明の化合物の対イオンを、例えば適切なイオン交換樹脂を使用して、他の対イオンと交換することによって調製することもできる。

本発明の化合物は二重結合を含んでいてもよく、よって各個々の二重結合について E (entgegen 反対側) 及び Z (zusammen 同じ側) 幾何異性体として存在しうる。全てのそのような異性体とその混合物が本発明の範囲に含まれる。

更に本発明の化合物はまた互変異性を示しうる。全ての互変異性形態とその混合物が本発明の範囲に含まれる。

#### 【0015】

本発明の化合物はまた一又は複数の不斉炭素原子を含んでいてもよく、従って光学及び/又はジアステレオ異性を示しうる。ジアステレオ異性体は、一般的な技術、例えばクロマトグラフィー又は分別晶出を使用して分離することができる。様々な立体異性体は、例

10

20

30

40

50

えば分別晶出又はHPLCのような一般的な技術を使用して化合物のラセミ又は他の混合物の分離によって単離することができる。あるいは、所望の光学異性体は、ラセミ化又はエピマー化を引き起こさない条件下で適切な光学的に活性な出発材料を反応させ(すなわち「キラルプール」法)、続いて適切な段階で除去可能な「キラル補助基」と適切な出発材料とを反応させ、例えばホモキラル酸で誘導体化させ(すなわち、動力学的分割を含む分割)、その後一般的な手段、例えばクロマトグラフィーにより、もしくは全て当業者に既知の条件下で、適切なキラル試薬又はキラル触媒と反応させることによりジアステレオ異性体誘導体が分離され得る。全ての立体異性体とその混合物が本発明の範囲に含まれる。

#### 【0016】

特段の特定がなされない限り、ここで定義される $C_{1-q}$ アルキル及び $C_{1-q}$ アルキレン基(ここで、 $q$ は範囲の上限である)は直鎖状鎖であり得、あるいは炭素原子の数が十分な場合(つまり、適当な場合は最小2又は3個)は分枝状鎖であり得、及び/又は環状(よって、 $C_{3-q}$ シクロアルキル基、又はアルキレンの場合は $C_{3-q}$ シクロアルキレンを形成)であり得る。更に、炭素原子の数が十分な場合(つまり、最小4個)、そのような基はまた部分的な環状でありうる。 $R^2$ から $R^5$ 基の一つが-D-Eを表し、他の基の何れか一つが $C_{1-8}$ アルキルである場合、そのようなアルキル基は環状ではないことが好ましい。そのようなアルキル及びアルキレン基はまた飽和していてもよく、あるいは炭素原子の数が十分な場合(つまり、最小2個)不飽和であってもよい(例えばアルキレンの場合、 $C_{2-q}$ アルケニル又は $C_{2-q}$ アルキニル基、あるいはアルキレンの場合、 $C_{2-q}$ アルケニレン又は $C_{2-q}$ アルキニレン基を形成)。

挙げることができる $C_{3-q}$ シクロアルキル基(ここで、 $q$ は範囲の上限である)は単環式又は二環式アルキル基であり得、そのシクロアルキル基は更に架橋していてもよい(よって、例えば縮合環系、例えば三縮合シクロアルキル基)。そのようなシクロアルキル基は飽和でも一又は複数の二重又は三重結合を含む不飽和でもよい(例えば $C_{3-q}$ シクロアルケニル又は $C_{8-q}$ シクロアルキニル基を形成)。置換基はシクロアルキル基の何れの点に結合されてもよい。更に、置換基が他の環状化合物である場合には、環状置換基は単原子を介してシクロアルキル基に結合されてもよく、いわゆる「スピロ」化合物を形成する。

$C_{2-8}$ ヘテロアルキレン鎖には、-O-、-S-又は-N( $R^{20}$ )- (ここで $R^{20}$ は一又は複数のハロ(例えばフルオロ)基で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルを表す)から選択される一又は複数のヘテロ原子基が介在されている $C_{2-8}$ ヘテロアルキレン鎖が含まれる。

#### 【0017】

「ハロ」という用語は、ここで使用される場合は、フルオロ、クロロ、プロモ及びヨードを含む。

挙げることができるヘテロシクロアルキル基には、環系の原子の少なくとも一つ(例えば1~4)が炭素以外(つまりヘテロ原子)であり、環系の全原子数が3から12の間(例えば5から10の間)である非芳香族単環及び二環ヘテロシクロアルキル基(該基は更に架橋していてもよい)が含まれる。更に、そのようなヘテロシクロアルキル基は飽和していても、一又は複数の二重及び/又は三重結合を含む不飽和であってもよく、例えば $C_{2-q}$ ヘテロシクロアルケニル(ここで $q$ は範囲の上限である)又は $C_{3-q}$ ヘテロシクロアルキニル基を形成するものであってもよい。挙げることができる $C_{2-q}$ ヘテロシクロアルキル基には、7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、6-アザピシクロ[3.1.1]ヘプタニル、6-アザピシクロ[3.2.1]オクタニル、8-アザピシクロ[3.2.1]オクタニル、アジリジニル、アゼチジニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピロリル(2,5-ジヒドロピロリルを含む)、ジオキサニル(1,3-ジオキサニルを含む)、ジオキサニル(1,3-ジオキサニル及び1,4-ジオキサニルを含む)、ジチアニル(1,4-ジチアニルを含む)、ジチオラニル(1,3-ジチオラニルを含む)、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、モルホリニル、7-オキサピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、6-

10

20

30

40

50

オキサビシクロ[3.2.1]オクタニル、オキセタニル、オキシラニル、ピペラジニル、ペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、スルホラニル、3-スルホレニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピリジル（例えば1,2,3,4-テトラヒドロピリジル及び1,2,3,6-テトラヒドロピリジル）、チエタニル、チイラニル、チオラニル、チオモルホリニル、トリチアニル（1,3,5-トリチアニルを含む）、トロパニル等々が含まれる。ヘテロシクロアルキル基上の置換基は、適切ならば、ヘテロ原子を含む環系の任意の原子上に位置し得る。更に、他の置換基が他の環状化合物である場合は、環状化合物は単一原子を介してヘテロシクロアルキル基に結合し、いわゆる「スピロ」化合物を形成してもよい。ヘテロシクロアルキル基の結合点は、（適切ならば）ヘテロ原子（例えば窒素原子）を含む環系の任意の原子、又は環系の一部として存在し得る任意の縮合炭素環上の原子を介するものであり得る。ヘテロシクロアルキル基はまたN-又はS-酸化形態であってもよい。

10

## 【0018】

疑念を避けるために、「二環」という用語は、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基において用いられる場合、第二の環が第一の環の二個の隣接する原子間に形成されているような基を意味する。「架橋」という用語は、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル基において用いられる場合、二個の隣接する原子がアルキレン又はヘテロアルキレン鎖（適切な場合）の何れかによって結合している単環又は二環基を意味する。

挙げることができるアリール基は $C_{6-14}$ （例えば $C_{6-13}$ （例えば $C_{6-10}$ ））アリール基を含む。そのような基は単環、二環又は三環であってもよく、6~14の環炭素原子を有し、その少なくとも一つの環が芳香族性である。 $C_{6-14}$ アリール基には、フェニル、ナフチル等々、例えば1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニル及びフルオレニルが含まれる。アリール基の結合点は環系の任意の原子を介する。しかしながら、アリール基が二環又は三環である場合、それらは芳香環を介して分子の残りに結合している。

20

## 【0019】

挙げることができるヘテロアリール基には、5~14（例えば10）員のもが含まれる。そのような基は単環、二環又は三環であり得、但し、環の少なくとも一つが芳香族性であり、環系の原子の少なくとも一個（例えば1~4）が炭素以外（つまりヘテロ原子）である。挙げることができる複素環基には、ベンゾチアジアゾリル（2,1,3-ベンゾチアジアゾリルを含む）、イソチオクロマニル、より好ましくは、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキセピニル、ベンゾジオキサソリル（1,3-ベンゾジオキサソリルを含む）、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル（2,1,3-ベンゾオキサジアゾリルを含む）、ベンゾオキサジニル（3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジニルを含む）、ベンゾオキサゾリル、ベンゾモルホリニル、ベンゾセレナジアゾリル（2,1,3-ベンゾセレナジアゾリルを含む）、ベンゾチエニル、カルバゾリル、クロマニル、シノリニル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、インダゾリル、インドリニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアジアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル（1,6-ナフチリジニル又は好ましくは1,5-ナフチリジニル及び1,8-ナフチリジニルを含む）、オキサジアゾリル（1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル及び1,3,4-オキサジアゾリルを含む）、オキサゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノリジニル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル（1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル及び5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリニルを含む）、テトラヒドロキノリニル（1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル及び5,6,7,8-テトラヒドロキノリニルを含む）、テトラゾリル、チアジアゾリル（1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル及び1,3,4-チアジアゾリルを含む）、

30

40

50

チアゾリル、チオクロマニル、チエニル、トリアゾリル（1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル及び1, 3, 4-トリアゾリルを含む）等々が含まれる。ヘテロアリール基上の置換基は適切ならばヘテロ原子を含む環系の任意の原子上に位置しうる。ヘテロアリール基の結合点は、（適切ならば）ヘテロ原子（例えば窒素原子）を含む環系の任意の原子、又は環系の一部として存在しうる任意の縮合炭素環上の原子を介するものであり得る。ヘテロアリール基はまたN-又はS-酸化形態であってもよい。

【0020】

挙げることができるヘテロ原子にはリン、ケイ素、ホウ素、テルル、セレン、好ましくは酸素、窒素及び硫黄が含まれる。

疑念を避けるために、ここで定義される「ヘテロシクロアルキレン」、「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」及び「シクロアルキレン」基は、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はシクロアルキル基（それぞれ上で定義している）が、アルキレン基が「結合」（つまり二価）アルキル基を構成すると言することができるのと全く同じく、本発明の化合物の二つの異なった部分を結合する目的に供する「結合」基を含む。よって、例えば、本発明の化合物内、又はその一部内の二つの置換基を結合させる目的に供するフェニル基は本発明の文脈では「フェニレン」基として分類されうる。

疑念を避けるために、本発明の化合物における2又はそれ以上の置換基が同一でありうる場合には、各置換基の実際の同一性は決して互いに依存しない。例えば、 $R^1$ とEが共に一又は複数の $C_{1-8}$ アルキル基によって置換されたアリール基である状況では、問題のアルキル基は同一でも又は異なってもよい。同様に、基がここで定義された一を越える置換基によって置換されている場合は、個々の置換基の同一性は相互に依存しているとは見なされることはない。例えば、E及び/又は $R^1$ が、例えば $G^1$ で置換されている $C_{1-8}$ アルキルに加えて、 $G^1$ で置換されたアリール基を表す場合、2つの $G^1$ 基の同一性は相互に依存しているとは見なされることはない。

【0021】

疑念を避けるために、「 $R^{9a}$ から $R^{9z}$ 」のような用語がここで用いられる場合、これは $R^{9a}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 、 $R^{9d}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 、 $R^{9g}$ 、 $R^{9h}$ 、 $R^{9i}$ 、 $R^{9j}$ 、 $R^{9k}$ 、 $R^{9m}$ 、 $R^{9n}$ 、 $R^{9p}$ 、 $R^{9q}$ 、 $R^{9r}$ 、 $R^{9s}$ 、 $R^{9t}$ 、 $R^{9u}$ 、 $R^{9v}$ 、 $R^{9w}$ 、 $R^{9x}$ 、 $R^{9y}$ 、及び $R^{9z}$ を含むことを意味すると当業者には理解されるであろう。

上に述べたように、 $R^{9a}$ から $R^{9z}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{10d}$ 、 $R^{10h}$ 、 $R^{10i}$ 、 $R^{10j}$ 及び $R^{10z}$ の任意の対は上で定義されたように結合しうる。よって、 $R^{9a}$ から $R^{9z}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{10d}$ 、 $R^{10h}$ 、 $R^{10i}$ 、 $R^{10j}$ 及び $R^{10z}$ 基は、環の一部をまた形成する単一の窒素原子に結合されうるか、又は二つの $R^{9a}$ から $R^{9z}$ 基（例えば二つの $R^{9f}$ ）が、その全てが環の一部を形成しうる異なった酸素原子（例えば1, 3-関係にある）に結合しうる。

【0022】

挙げることができる本発明の化合物には、 $X^1$ が、

(a)  $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-C(O)N(H)CN$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、 $-B(OR^{9y})_2$ 、又は $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$ ；

(b) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が、 $X^2$ から選択される少なくとも一つの置換基と、Aから選択される一又は複数の更なる任意置換基で置換されているもの；又は

(c)  $X^2$ から選択される少なくとも一つの置換基と、 $G^1$ 及び/又は $Z^1$ から選択される一又は複数の更なる任意置換基で置換されているヘテロシクロアルキル基を表し；及び/又は

$X^2$ が、 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})$

10

20

30

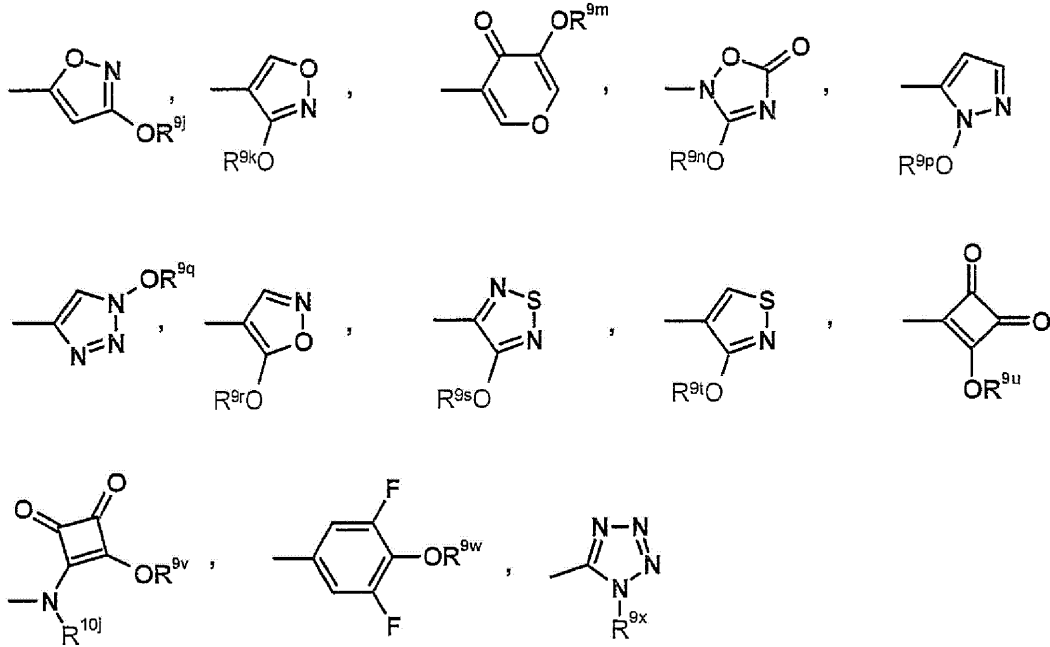
40

50

$N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-C(O)N(H)CN$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、 $-B(OR^{9y})_2$   
又は $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$   
を表すものが含まれる。

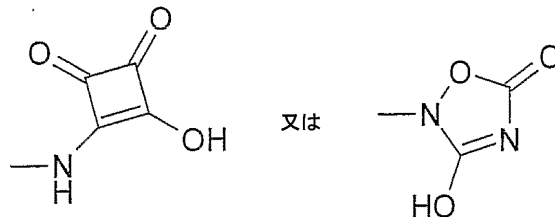
## 【0023】

挙げることができる本発明の更なる化合物には、Yが、 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、 $-B(OR^{9y})_2$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、 $-S(O)_2N(R^{10z})R^{9z}$   
又は次の基の任意のもの：



を表すものが含まれる。

挙げることができる本発明の更なる化合物には、Yが



の何れかを表す場合に、Tが $C_{1-8}$ アルキレン又は $C_{2-8}$ ヘテロアルキレンを表し、その双方がYに隣接する炭素原子が $Z^1$ で置換されている場合、 $Z^1$ が $=S$ 、 $=NOR^{12b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{13f})R^{12c}$ 、 $=NCN$ 又は $=C(H)NO_2$ を表すものが含まれる。

## 【0024】

挙げることができる本発明の更なる化合物には、Yが、 $-C(O)OR^{9a}$ を表す場合、Tが、

(a)  $C_{1-8}$ アルキレン又は $C_{2-8}$ ヘテロアルキレン鎖で、後者の二つの基の双方が、

(i) 一又は複数の不飽和(例えば二重又は三重結合)を含んでいてもよく；

(ii)  $G^1$ 及び/又は $Z^1$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；及び/又は

(iii)  $C_{1-8}$ アルキレン又は $C_{2-8}$ ヘテロアルキレン鎖の任意の一又は複数(

10

20

30

40

50

一又は二)のメンバーの間に形成された更なる3員から8員の環を含んでいてもよく、該環は1から3のヘテロ原子及び/又は1から3の不飽和(例えば二重又は三重結合)を含んでいてもよく、また該環自体が $G^1$ 及び/又は $Z^1$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく

(c)アリーレン基又はヘテロアリーレン基で、双方の基がAから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいものが含まれる。

挙げることができる本発明の更なる化合物には、

$R^1$ が好ましくは、例えば4位がAによって置換されたフェニルであり、

Aが $G^1$ を表し；

$G^1$ が $-A^1-R^{12a}$ を表し；

$A^1$ が $-N(R^{13a})A^4-$ を表し；

$A^4$ が単結合を表し；

$R^{12a}$ と $R^{13a}$ が独立して $C_{1-6}$ アルキル(例えば $C_{1-3}$ アルキル(例えばメチル))で、場合によっては(例えば八口原子によって)置換されていてもよく、又は好ましくは未置換であるものを表すものが含まれる。

#### 【0025】

本発明の好ましい化合物には、

Tが単結合又は直鎖状又は分枝状の $C_{1-3}$ アルキレン(該後者の基は一又は複数の $Z^1$ 置換基で置換されていてもよい)を表し；

Yが、 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $B(OR^{9y})_2$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、

又は上に定義したテトラゾリル基を表し；

Qが、単結合、 $C_{1-8}$ アルキレン又は窒素含有 $C_{2-6}$ ヘテロアルキレンを表し、後者の二つの基の一又は複数の $G^1$ 基で置換されていてもよく；

$X^1$ が、 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、又はアリール基、ヘテロアリール基又はヘテロシクロアルキル基を表し、後者の3つの基は上で定義されたように置換されており；

$X^2$ が、 $-C(O)OR^{9a}$ 又は $-P(O)(OR^{9f})_2$ を表し；

Aが、 $G^1$ 又は一又は複数の $G^1$ 基で置換されていてもよい $C_{1-7}$ アルキルを表し；

$G^1$ が、シアノ、 $-NO_2$ 、又はより好ましくは八口又は $-A^1-R^{12a}$ を表し；

$A^1$ が、単結合、 $-C(O)A^2-$ 、 $-N(R^{13a})A^4-$ 又は $-OA^5-$ を表し；

$A^4$ 及び $A^5$ は独立して $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{13d})-$ 、 $-C(O)O-$ 又は単結合を表し；

$R^{12a}$ 、 $R^{12b}$ 及び $R^{12c}$ は独立して水素、アリール基、ヘテロアリール基(例えばテトラゾリル(例えば5-テトラゾリル)、イミダゾリル(例えば、4-イミダゾリル又は2-イミダゾリル)又はピリジル(例えば、3-ピリジル、4-ピリジル、又は特にピリジ-2-イル)、ヘテロシクロアルキル基(例えば一つの酸素原子と好ましくは窒素原子と、場合によっては更なる窒素又は酸素原子を含む $C_{4-8}$ ヘテロシクロアルキル)、又は、より好ましくは $C_{1-6}$ アルキルで、後者の4つの基は場合によっては一又は複数の $G^3$ 基及び/又は(アルキル及びヘテロシクロアルキルの場合には) $Z^3$ 基で置換されていてもよいものを表し；

$Z^1$ は、 $=NOR^{12b}$ 、 $=N-CN$ 、又は好ましくは $=O$ を表し；

$G^2$ は、シアノ、 $-N_3$ 、又はより好ましくは八口、 $-NO_2$ 又は $-A^6-R^{14a}$ を表し；

$A^6$ は、 $-N(R^{15a})A^9-$ 又は $-OA^{10}-$ を表し；

$A^9$ は、 $-C(O)N(R^{15b})-$ 、 $-C(O)O-$ 、又はより好ましくは単結合又は $-C(O)-$ を表し；

$A^{10}$ は、単結合を表し；

$Z^2$ は、 $=NOR^{14b}$ 又は $=N-CN$ 、又はより好ましくは $=O$ を表し；

$G^3$ は、八口、 $-NO_2$ 又は $-A^{11}-R^{16a}$ を表し；

$A^{11}$ は、 $N(R^{17a})-$ 又は $-O-$ を表し；

10

20

30

40

50

Z<sup>3</sup> は、=Oを表し；

R<sup>1 6 a</sup>、R<sup>1 6 b</sup>、R<sup>1 6 c</sup>、R<sup>1 7 a</sup>、R<sup>1 7 b</sup>、R<sup>1 7 c</sup>、R<sup>1 7 d</sup>、R<sup>1 7 e</sup>及びR<sup>1 7 f</sup>の何れか一つが、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルを表す場合、任意置換基は一又は複数のハロ基であり；

R<sup>1 8 a</sup>、R<sup>1 8 b</sup>、R<sup>1 8 c</sup>、R<sup>1 8 d</sup>、R<sup>1 8 e</sup>、R<sup>1 8 f</sup>、R<sup>1 9 a</sup>、R<sup>1 9 b</sup>及びR<sup>1 9 c</sup>が置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルを表す場合、任意置換基は一又は複数のフルオロ基であるものが含まれる。

【0026】

R<sup>1</sup>、X<sup>1</sup>（X<sup>1</sup>がアリアル又はヘテロアリアル基を表す場合に）及びEが表しうる好ましいアリアル及びヘテロアリアル基には、置換されていてもよいカルバゾイル、又は好ましくはフェニル、ナフチル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル（例えば1-イミダゾリル、2-イミダゾリル又は4-イミダゾリル）、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジル（例えば2-ピリジル、3-ピリジル又は4-ピリジル）、インダゾリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、キノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、キノリジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、ベンゾチエニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、テトラゾリル、ベンゾチアゾリル、及び/又はベンゾジオキサニル基が含まれる。

R<sup>1</sup>の好ましい基には、置換されていてもよいカルバゾリル（例えば3-カルバゾリル）、ベンゾジオキサソリル、好ましくはフェニル、ピリジル（例えばピリジ-2-イル）又はイミダゾリルが含まれる。

Eの好ましい基には、置換されていてもよいナフチル（例えば2-ナフチル）、キノリニル（例えば4-キノリニル）、好ましくはフェニル、ピリジル（例えばピリジ-2-イル）又はイミダゾリルが含まれる。

【0027】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、X<sup>1</sup>及びE基上の任意置換基は、好ましくは、

-C(O)OR<sup>2 1</sup>；

-C(O)N(R<sup>2 1</sup>)R<sup>2 2</sup>；

-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2 1</sup>；より好ましくは

ハロ（例えばフルオロ、クロロ又はプロモ）；

シアノ；

-NO<sub>2</sub>；

C<sub>1-6</sub>アルキルで、該アルキル基は直鎖状又は分枝状（例えばC<sub>1-4</sub>アルキル（エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、又は好ましくはメチル又はt-ブチルを含む）、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル又はイソヘキシル）、環状（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル）、部分環状（例えばシクロプロピルメチル）、不飽和（例えば1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル又は5-ヘキセニル）であり得、及び/又は一又は複数の-C(O)OR<sup>2 1</sup>基又は好ましくはハロ（例えばクロロ、又は好ましくはフルオロ）基（よって例えばクロロメチル、又は好ましくはフルオロメチル、ジフルオロメチル、又は好ましくはトリフルオロメチルを形成）で置換されていてもよいもの；

ヘテロシクロアルキル、例えば、好ましくは窒素原子と場合によっては更なる窒素又は酸素原子を含む、C<sub>4-5</sub>ヘテロシクロアルキル基で、よって例えばモルホリニル（例えば4-モルホリニル）、ピペラジニル（例えば4-ピペラジニル）又はピペリジニル（例えば1-ピペリジニル及び4-ピペリジニル）又はピロリジニル（例えば1-ピロリジニル）を形成し、C<sub>1-3</sub>アルキル（例えばメチル）及び=Oから選択される一又は複数（例えば一又は二）の置換基によって置換されていてもヘテロシクロアルキル基；

-OR<sup>2 1</sup>；

10

20

30

40

50

$-N(R^{21})R^{22}$  ;

から選択され、ここで、 $R^{21}$  及び  $R^{22}$  は、上述のそれぞれの場合において、独立して、H又は $C_{1-6}$ アルキル、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、又は好ましくは、イソプロピル又はシクロペンチル（該アルキル基は一又は複数のハロ（例えばフルオロ）基によって置換され（例えばトリフルオロメチル基を形成し）ていてもよい）を表す。

$R^{9a}$  から  $R^{9z}$  の好ましい基には $C_{1-4}$ アルキル（例えばエチル）と特にHが含まれる。 $R^{10b}$ 、 $R^{10d}$ 、 $R^{10h}$ 、 $R^{10i}$ 、 $R^{10j}$  及び  $R^{10z}$  の好ましい基には、 $C_{1-6}$ （例えば $C_{1-3}$ ）アルキル及びHが含まれる。

【0028】

本発明のより好ましい化合物には、

$R^4$  とより好ましくは  $R^3$  の一つが -D-E を表し、他のものが（より好ましくは）Hを表し；

Dが単結合又は-O-を表し、

$R^2$  及び / 又は  $R^5$  がHを表し；

Tが単結合、 $C_{1-3}$ アルキレン（例えばシクロプロピレン（例えば1-シクロプロピレン）、イソプロピレン（例えば1-イソプロピレン）、エチレン（例えば1-エチレン）又はより好ましくはメチレン）又はフェニレン（例えば4-フェニレン）を表し；

Yが、 $-C(O)OR^{9a}$  を表し；

Qが、単結合、直鎖状 $C_{1-4}$ アルキレン（例えばメチレン、エチレン又はプロピレン）、分枝状 $C_{2-4}$ アルキレン（例えば1,1-ジメチルメチレン）又は環状 $C_{3-7}$ アルキレン（例えばシクロプロピレン又はシクロヘキシレン）であって、そのアルキレン基の全てが場合によっては一又は複数の $G^1$ 基で置換されていてもよいもの、又は $C_{2-3}$ （例えば $C_2$ ）ヘテロシクロアルキレンで、 $C_{2-3}$ アルキレン鎖に介在するヘテロ原子基が $-N(R^{20})-$ （ここで、 $R^{20}$  は $C_{1-3}$ アルキル（例えばメチル）を表す）であるものを表し；

$X^1$  が未置換のテトラゾリル（例えばテトラゾール-5-イル）又は好ましくは $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$  又はテトラゾリル基（例えば1H-テトラゾール-5-イル基）、フェニル又は $X^2$  で置換されているピリジル基を表し；

$X^2$  が $-C(O)OR^{9a}$  を表し；

Aが、上に定義された $C_{4-5}$ ヘテロシクロアルキル基、又は好ましくは $G^1$  又は一又は複数の $G^1$ 基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例えばエチル、イソプロピル、又は好ましくはメチル又は*t*-ブチル）を表し；

$G^1$  が、シアノ、好ましくはフルオロ、クロロ又は $-A^1-R^{12a}$  を表し；

$A^1$  が、 $-S(O)_2A^3$  又は好ましくは $-C(O)A^2-$ 、 $-N(R^{13a})A^4-$  又は $-OA^5-$  を表し；

$A^2$  が、 $-N(R^{13b})-$  又は好ましくは-O-を表し；

$A^3$  が、単結合を表し；

$A^4$  が、単結合、又は好ましくは $-C(O)-$ を表し；

$A^5$  が、単結合を表し；

$R^{12a}$ 、 $R^{12b}$  及び  $R^{12c}$  が独立してH又は $C_{1-5}$ アルキル（例えばエチル、又は好ましくはメチル、イソプロピル又はシクロペンチル）を表し；

$R^{13a}$ 、 $R^{13b}$ 、 $R^{13c}$ 、 $R^{13d}$ 、 $R^{13e}$  及び  $R^{13f}$  が独立してH又は $C_{1-2}$ アルキル（例えばメチル又はエチル）を表し；

$R^{12a}$  から  $R^{12c}$  と  $R^{13a}$  から  $R^{13f}$  の任意の対が、更なるヘテロ原子（例えば酸素）を含んでいてもよい5員又は6員環を形成し、よって例えばピペリジニル又はモルホリニル基を形成し、

$G^3$  がハロ（例えばフルオロ）を表すものが含まれる。

【0029】

-Q- $X^1$  の好ましい基には、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_2H_5$ 、テトラゾール-5-イル

10

20

30

40

50



、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2CH(N(H)C(O)CH_3)C(O)OH$ 、 $-CH_2N(CH_3)CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2((2-C(O)OH)ピペリジン-1-イル)$ 及び $-C_2H_4C(O)OH$ が含まれる。

T-Yの好ましい基には、 $-C(O)OC_2H_5$ 、 $-CH_2C(O)OC_2H_5$ 、(4-C(O)OH)フェニル、 $-C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-シクロプロピル-C(O)OH$ (例えば $-C(CH_2-CH_2)C(O)OH$ 、つまり必須のインドール環に対するT基の結合点に対して $-C(O)OH$ が置換したシクロプロピル基)、 $-C(CH_3)_2C(O)OH$ 、 $-CH(CH_3)C(O)OH$ が含まれる。

R<sup>1</sup>は好ましくは未置換のフェニル、4-シクロプロポキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-ジエチルアミノフェニル、クロロフェニル(例えば3-又は4-クロロフェニル)、メトキシフェニル(例えば2-、3-又は4-メトキシフェニル)、ベンゾジオキソリル(例えば、未置換の1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)、4-カルボキシメチルフェニル、4-イソプロピルフェニル、(9-エチル)カルバゾール-3-イル、4-ジメチルアミノフェニル、4-(ピペリジン-1-イル)フェニル、4-(モルホリン-4-イル)フェニル、5-メトキシピリジ-2-イル、好ましくは4-シクロペントキシフェニル及び4-イソプロポキシフェニルを表す。

【0030】

Eの好ましい基には、トリフルオロメチルフェニル(例えば3-又は4-トリフルオロメチルフェニル)、4-イソプロポキシフェニル、トリフルオロメトキシフェニル(例えば3-又は4-トリフルオロメトキシフェニル)、3-シアノ-6-メチルピリジ-2-イル、3-カルボキシ-6-メチルピリジ-2-イル、3-アミド-6-メチルピリジ-2-イル、3-アミドピリジ-2-イル、5-カルボキシピリジ-2-イル、5-クロロメチルピリジ-2-イル、5-アミノピリジ-2-イル、3-カルボキシピリジ-2-イル、3-カルボキシフェニル、3-メチルスルホニルフェニル、3,5-ジトリフルオロメチルフェニル、ジクロロフェニル(例えば3,4-ジクロロフェニル)、3-クロロ-5-メチルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-ナフチル、7-クロロキノリン-4-イル、好ましくは4-tert-ブチルフェニル、クロロフェニル(例えば3-又は4-クロロフェニル)、5-トリフルオロメチルピリジ-2-イルが含まれる。

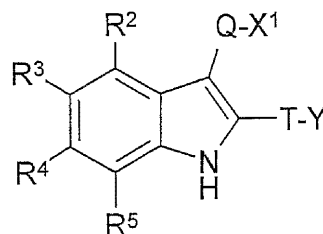
【0031】

本発明の特に好ましい化合物には、以下に記載される実施例のものが含まれる。

本発明の化合物は、例えば以下に記載されるような、当業者によく知られている技術に従い製造することができる。

本発明の更なる側面では、式Iの化合物の調製方法が提供され、該方法は以下を含む：

(i) 式I I



II

(上式中、Q、X<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、T及びYは、上で定義した通りである)の化合物と、式I I I

R<sup>1</sup>L<sup>1</sup>

III

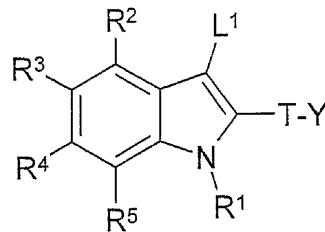
(上式中、L<sup>1</sup>は適切な離脱基、例えばクロロ、ブロモ、ヨード、スルホネート基(例えば $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-OS(O)_2CH_3$ 、 $-OS(O)_2PhMe$ 又はノナフレート類(nonaflates))、又は $-B(OH)_2$ を表し、R<sup>1</sup>は上で定義したものである)の化合物との、

例えば場合によっては適切な金属触媒（又は塩又はその錯体）、例えばCu、Cu(OAc)<sub>2</sub>、CuI（又はCuI/ジアミン錯体）、Pd(OAc)<sub>2</sub>、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>又はNiCl<sub>2</sub>、及び任意成分の添加剤、例えばPh<sub>3</sub>P、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフル、キサントホス(xantphos)、NaI又は適切なクラウンエーテル、例えば18-クラウン-6-ベンゼンの存在下、適切な塩基、例えばNaH、Et<sub>3</sub>N、ピリジン、N,N'-ジメチルエチレンジアミン、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、t-BuONa又はt-BuOK（又はその混合物）の存在下、適切な溶媒（例えばジクロロメタン、ジオキサソ、トルエン、エタノール、イソプロパノール、ジメチルホルムアミド、エチレングリコール、エチレングリコールジメチルエーテル、水、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン又はその混合物）下、又は試薬自体が溶媒となりうる場合（例えばR<sup>1</sup>がフェニルを表し、L<sup>1</sup>がプロモを表す場合、つまりプロモベンゼンの場合）は更なる溶媒の不在下での反応。この反応は室温又はそれ以上で（例えば用いられる溶媒系の還流温度のような高温で）又はマイクロ波照射を使用して実施することができる；

10

## 【0032】

(ii) X<sup>1</sup>が、上で定義された通りであり、好ましくは-C(O)N(H)C(=NR<sup>9c</sup>)N(R<sup>10d</sup>)R<sup>9d</sup>、-C(O)N(H)CN又は-C(O)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>以外である式Iの化合物に対して、式IV



IV

20

(上式中、L<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、T及びYは、上で定義した通りである)の化合物と、式V



30

(ここで、L<sup>2</sup>は適切な離脱基、例えばクロロ、プロモ、ヨード、-B(OH)<sub>2</sub>又はその保護誘導体、例えば4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル基、9-ボラピシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBN)、-Sn(アルキル)<sub>3</sub>(例えば-SnMe<sub>3</sub>又は-SnBu<sub>3</sub>)、又は当業者に知られた類似の基を表し、Q及びX<sup>1</sup>は、上で定義された通りであり(例えば、X<sup>1</sup>は好ましくは-C(O)N(H)C(=NR<sup>9c</sup>)N(R<sup>10d</sup>)R<sup>9d</sup>、-C(O)N(H)CN又は-C(O)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>以外である)の化合物との反応。当業者であるならば、L<sup>1</sup>とL<sup>2</sup>とが、互いに互換性があることは理解するであろう。この点、QがC<sub>1-8</sub>アルキレン又はC<sub>2-8</sub>ヘテロシクロアルキレンである式Vの化合物に対する好適な離脱基にはクロロ又はプロモ基が含まれ、Qが単結合である式Vの化合物に対する好適な離脱基には、-B(OH)<sub>2</sub>、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル、9-ボラピシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBN)又は-Sn(アルキル)<sub>3</sub>が含まれる。この反応は、例えばジオキサソ、トルエン、エタノール、ジメチルホルムアミド、エチレングリコールジメチルエーテル、水、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン又はそれらの混合物中、適切な塩基、例えばNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、KOH、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、CsF、Et<sub>3</sub>N、(i-Pr)<sub>2</sub>NEt、t-BuONa又はt-BuOK（又はそれらの混合物）と共に、例えば適切な触媒系、例えば金属（又はその塩もしくは錯体）、例えばCuI、Pd/C、PdCl<sub>2</sub>、Pd(OAc)<sub>2</sub>、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>又はNiCl<sub>2</sub>、及び配位子

40

50

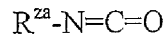
、例えば  $t\text{-Bu}_3\text{P}$ 、 $(\text{C}_6\text{H}_{11})_3\text{P}$ 、 $\text{Ph}_3\text{P}$ 、 $\text{AsPh}_3$ 、 $\text{P}(\text{o-Tol})_3$ 、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、2, 2'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、1, 1'-ビス(ジフェニル-ホスフィノフェロセン)、1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、キサントフォス(xantphos)、又はその混合物の存在下で実施することができる。この反応は室温又はそれ以上で(例えば用いられる溶媒系の還流温度のような高温で)又はマイクロ波照射を使用して実施することができる。式IVのある種の化合物(特に $\text{L}^1$ が $\text{-B(OH)}_2$ を表すもの)はまた式Iの化合物でもあり、よって本発明の化合物であることが当業者には分かるであろう。

(I) Qが $\text{C}_{2-8}$ アルケニレン又は $\text{C}_{2-8}$ ヘテロシクロアルケニレンを表し、 $\text{X}^1$ が上で定義した通りであるか; 又は 10

(II) Qが単結合を表し、 $\text{X}^1$ がヘテロシクロアルケニルを表し、それぞれにおいて、二重結合が $\text{L}^2$ に対して及びの炭素原子間にある場合、当業者であれば、二重結合が式Iの化合物の生成時に移動し、インドール環に対して及びである炭素原子間に存在する二重結合を形成することを理解するであろう;

【0033】

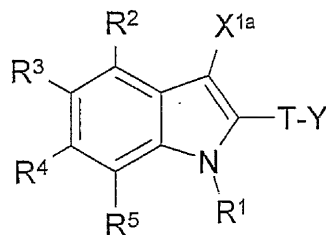
(iia)  $\text{X}^1$ が、 $\text{-C(O)N(H)C(=NR}^9\text{)}\text{N(R}^1\text{)}\text{R}^9$ 、 $\text{-C(O)N(H)CN}$ 又は $\text{-C(O)N(H)S(O)}_2\text{R}^1$ を表す式Iの化合物に対して、 $\text{X}^1$ がHを表す式Iの化合物か、又は $\text{L}^1$ 基が活性化されている(例えばプロセス(vi)について以下に記載され、よって-Mg-ハライド又は-Li基を形成する)式IVの化合物と、式VA 20



(上式中、 $\text{R}^{\text{Za}}$ は $\text{-C(=NR}^9\text{)}\text{N(R}^1\text{)}\text{R}^9$ 、 $\text{-CN}$ 又は $\text{-S(O)}_2\text{R}^1$ を表す)の化合物と反応させた後、適切なプロトン源(例えば水又は飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液)で停止。この反応は、不活性雰囲気下、室温以下の温度(例えば0 から -78 )にて適切な溶媒、例えば極性非プロトン溶媒(例えばテトラヒドロフラン又はジエチルエーテル)の存在下で実施されうる。

【0034】

(iii) Qが( $\text{G}^1$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい) $\text{C}_{2-8}$ ヘテロアルキレンを表し、そこでアルキレン鎖に介在するヘテロ原子含有基が $\text{-N(R}^2\text{)}\text{-}$ であり、 $\text{X}^1$ が上で定義した通りであり、又はQが( $\text{G}^1$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい) $\text{C}_{1-8}$ アルキレンであり、 $\text{X}^1$ が $\text{X}^2$ で置換された窒素含有ヘテロシクロアルキル基であり、該基がその基の窒素原子を介してQに結合している式Iの化合物に対して、式VI 30



VI

(上式中、 $\text{X}^1$ は、(a) Qがアルキレン鎖に介在するヘテロ原子含有基が $\text{-N(R}^2\text{)}\text{-}$ である $\text{C}_{2-8}$ ヘテロアルキレンを表す式Iの化合物の生成の場合には、 $\text{G}^1$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい、 $\text{-CHO}$ 基で置換された $\text{C}_{1-7}$ アルキル基か; 又は(b) Qが $\text{C}_{1-8}$ アルキレンを表し、 $\text{X}^1$ が上で定義された窒素含有ヘテロシクロアルキル基である式Iの化合物の生成の場合には、 $\text{G}^1$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい、 $\text{Z}^1$ 基(ここで $\text{Z}^1$ は $\text{=O}$ である)で置換された $\text{C}_{1-8}$ アルキルの何れかを表し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、T及びYが上で定 40

10

20

30

40

50

義された通りである)の化合物の、式VII

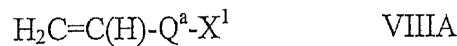


(上式中、(a)  $R^{24}$  が  $G^1$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-7}$  アルキルを表し、但し、 $X^{1a}$  と  $R^{24}$  の組合せにおける炭素原子の全数が2から8であり、 $R^{23}$  が上で定義された  $R^{20}$  を表すか；又は(b)  $R^{23}$  及び  $R^{24}$  とそれらが共に結合する窒素原子が、 $X^2$  から選択された少なくとも一の置換基と上で定義された  $G^1$  から選択される一又は複数の更なる任意置換基で置換された窒素含有ヘテロシクロアルキル基を表す)の化合物の存在下で、当業者によく知られた条件での還元性アミノ化条件下での反応；

10

【0035】

(iv) Q が置換されていてもよい  $C_{2-8}$  アルケニレン又は  $C_{2-8}$  ヘテロアルケニレン(ここで不飽和の点はインドール環に対して及びである炭素原子間にある)を表す式Iの化合物に対して、 $L^1$  がハロ(例えばヨード)を表す式IVの対応化合物と、式VIIIA



20

の化合物との反応、又は二重結合の幾何に応じて、 $X^{1a}$  が  $-CHO$  を表す式VIの化合物と、式VIIIB



の化合物等か、又は式VIIIC



30

の化合物等との反応で、ここで、それぞれの場合、 $Q^a$  は単結合、 $C_{1-6}$  アルキレン又は  $C_{1-6}$  ヘテロアルキレンを表し、該アルキレン又はヘテロアルキレン基は、 $G^1$  及び/又は  $Z^1$  から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく、 $X^1$ 、 $G^1$  及び  $Z^1$  は上で定義した通りであり、例えば式VIIIAの化合物との式IVの化合物の反応の場合、反応は、適切な触媒(例えば  $PdCl_2(PPh_3)_2$ )、適切な塩基(例えば  $NaOAc$  及び/又はトリエチルアミン)及び有機溶媒(例えばDMF)の存在下、式VIIIB又はVIIICの何れかの化合物との式VIの化合物の反応の場合にはそれぞれ標準的なHorner-Wadsworth-Emmons又はウィッティヒ反応条件下でなされる；

40

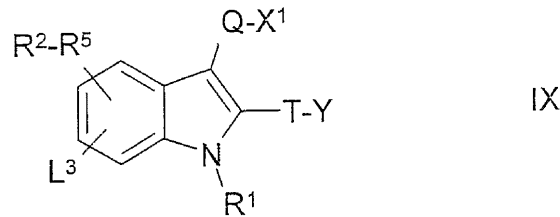
【0036】

(v) Q が置換されていてもよい飽和  $C_{2-8}$  アルキレン、飽和シクロアルキレン、飽和  $C_{2-8}$  ヘテロアルキレン、飽和ヘテロシクロアルキレン、 $C_{2-8}$  アルケニレン、シクロアルケニレン、 $C_{2-8}$  ヘテロアルケニレン又はヘテロシクロアルケニレンを表す式Iの化合物に対して、Q が置換されていてもよい  $C_{2-8}$  アルケニレン、シクロアルケニレン、 $C_{2-8}$  ヘテロアルケニレン、ヘテロシクロアルケニレン、 $C_{2-8}$  アルキニレン、シクロアルキニレン、 $C_{2-8}$  ヘテロアルキニレン又はヘテロシクロアルキニレン(必要ならば)を表す式Iの対応化合物の、当業者に知られた条件下での還元(例えば水素化)。例えば、アルキニル基がアルケニル基に転化される場合は、適切な毒性触媒(例えばリンドラー触媒)の存在下でなされる；

50

【0037】

(v i) Dが単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-$ 、 $C_{2-4}$ アルキレン又は $-S(O)_2-$ を表す式 I の化合物に対して、式 I X



10

(上式中、 $L^3$ は上で定義した $L^1$ 又は $L^2$ を表し、該基はインドールのベンゼノイド環の炭素原子の一又は複数に結合し、 $R^2-R^5$ はその環に既に存在しているベンゼノイド環上の3つの他の置換基、つまり $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ の何れかを表し、 $Q$ 、 $X^1$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $T$ 及び $Y$ が上で定義した通りである)の化合物と、式 X



(上式中、 $D^a$ は単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-$ 、 $C_{2-4}$ アルキレン又は $-S(O)_2-$ を表し、 $L^4$ は $L^1$ ( $L^3$ が $L^2$ のとき)又は $L^2$ ( $L^3$ が $L^1$ のとき)を表し、 $L^1$ 、 $L^2$ 、 $E$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ が上で定義された通りである)の化合物との反応。例えば、 $D^a$ が単結合、 $-C(O)-$ 又は $C_{2-4}$ アルキレンを表す場合は、反応は、例えば上のプロセス工程(i i)について上に記載したものと同様の条件下で実施することができる。更に、 $D^a$ が $-C(O)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-$ 、 $C_{2-4}$ アルキレン又は $-S(O)_2-$ を表す場合、反応は、式 I X の化合物を最初に活性化させることによって実施することができる。当業者であれば、式 I X の化合物は、 $L^3$ がハロゲンを表す場合、

20

(I) 当業者に知られた標準的な条件下で(例えば $C_{1-6}$ アルキル-Mg-ハライド及び $ZnCl_2$ 又は $LiCl$ の混合物のような適切な試薬又はマグネシウムを用いて)対応するグリニャール試薬を形成し、続いて場合によっては触媒(例えば $FeCl_3$ )の存在下で当業者に知られた条件下で式 X の化合物と反応させ;あるいは

30

(II) (適切な溶媒(例えばTHFのような極性非プロトン性溶媒)の存在下で $n-BuLi$ 又は $t-BuLi$ を用いて)当業者に知られているハロゲン-リチウム交換反応条件下で対応するリチオ化された化合物を形成し、続いて式 X の化合物と反応させる、ことによって活性化されることが理解される。

グリニャール試薬のマグネシウム又はリチオ化種のリチウムを異なった金属(つまり金属交換反応をさせうる)、例えば亜鉛(例えば $ZnCl_2$ を使用)に交換し、そのようにして形成された中間体をついで例えば上のプロセス(i i)について上述したような当業者に知られている条件下で式 X の化合物と反応させることができることを当業者であればまた理解できるであろう;

40

【0038】

(v i i) Dが $-S-$ 、 $-O-$ 又は $C_{2-4}$ アルキニレン(ここで、三重結合はEに隣接する)を表す式 I の化合物に対して、 $L^3$ が上で定義した $L^2$ を表す(例えば $-B(OH)_2$ )上で定義した式 I X の化合物と、式 X I



(上式中、 $D^b$ は $-S-$ 、 $-O-$ 又は $C_{2-4}$ アルキニレン(ここで、三重結合はEに隣接する)を表し、Eは上で定義した通りである)の化合物との反応。このような反応は、例えば $Cu(OAc)_2$ のような適切な触媒系、トリエチルアミン又はピリジンのような適切な

50

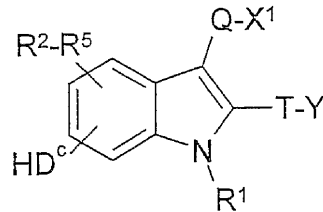
塩基、及びDMF又はジクロロメタンのような適切な有機溶媒の存在下で、上のプロセス工程(i i)について上に記載したものと同様の条件下で実施することができる；

【0039】

(v i i i) Dが-S(O)-又は-S(O)<sub>2</sub>-を表す式Iの化合物に対して、Dが-S-を表す式Iの対応化合物の、当業者に知られた適切な酸化条件での酸化；

【0040】

(i x) Dが-O-又は-S-を表す式Iの化合物に対して、式X I I



XII

10

(上式中、-D<sup>c</sup>-H基はインドールのベンゼノイド環の炭素原子の一又は複数に結合し、D<sup>c</sup>は-O-又は-S-を表し、Q、X<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>、T及びYは上で定義した通りである)の化合物と、式X I I I

E-L<sup>2</sup>

XIII

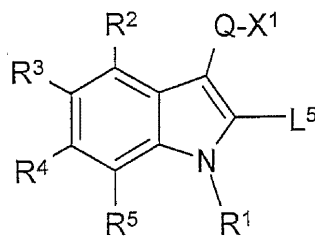
20

(上式中、L<sup>2</sup>は上で定義した通りであり(例えば-B(OH)<sub>2</sub>、クロロ、プロモ又はヨード)、Eは上で定義した通りである)の化合物の、例えば上のプロセス工程(i i)について上に記載したもののような条件下での反応；

【0041】

(x) T及びYが上で定義した通りであるが、但し、Yが、-C(O)OR<sup>9a</sup>、-S(O)<sub>3</sub>R<sup>9e</sup>、-P(O)(OR<sup>9f</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>9g</sup>)N(R<sup>10h</sup>)R<sup>9h</sup>、-P(O)(N(R<sup>10i</sup>)R<sup>9i</sup>)<sub>2</sub>、-B(OR<sup>9y</sup>)<sub>2</sub>、又は-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10z</sup>)R<sup>9z</sup>を表すとき、R<sup>9a</sup>、R<sup>9e</sup>からR<sup>9i</sup>、R<sup>9y</sup>、R<sup>9z</sup>、R<sup>10h</sup>、R<sup>10i</sup>及びR<sup>10z</sup>がH以外である式Iの化合物に対して、式X I V

30



XIV

(上式中、L<sup>5</sup>は適切なアルカリ金属基(例えばナトリウム、カリウム又は特にリチウム)、-Mg-ハライド、亜鉛ベース基又は適切な離脱基、例えばハロ又は-B(OH)<sub>2</sub>、又はその保護された誘導体を表し、Q、X<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は上で定義した通りである)の化合物と、式X V

40

L<sup>6</sup>-T-Y<sup>a</sup>

XV

(上式中、Y<sup>a</sup>はYを表し、但し、Yが、-C(O)OR<sup>9a</sup>、-S(O)<sub>3</sub>R<sup>9e</sup>、-P(O)(OR<sup>9f</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>9g</sup>)N(R<sup>10h</sup>)R<sup>9h</sup>、-P(O)(N(R<sup>10i</sup>)R<sup>9i</sup>)<sub>2</sub>、-B(OR<sup>9y</sup>)<sub>2</sub>、又は-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10z</sup>)R<sup>9z</sup>を表すとき、R<sup>9a</sup>、R<sup>9e</sup>から

50

$R^{9i}$ 、 $R^{9y}$ 、 $R^{9z}$ 、 $R^{10h}$ 、 $R^{10i}$  及び  $R^{10z}$  が H 以外であり、 $L^6$  は当業者に知られた適切な離脱基、例えば  $Y^a$  が  $-C(O)OR^{9a}$  又は  $-S(O)_3R^{9e}$  を表す場合、ハロ（特にクロロ又はプロモ）又は例えば  $Y^a$  が  $-B(OR^{9y})_2$  を表す場合、 $C_{1-3}$  アルコキシを表す）の化合物との反応。反応は、上のプロセス (vi) について上に記載したものと同様の反応条件下で実施され得、ついで（必要に応じて）標準的条件下で脱保護がなされる。当業者は  $L^5$  が  $-B(OH)_2$  を表す式 XIV の化合物はまた式 I の化合物であることを理解するであろう。当業者は、 $L^5$  と  $L^6$ （双方とも離脱基を表す場合）が、上のプロセス工程 (ii) においてこれまでに記載された  $L^1$  及び  $L^2$  基と同様に、相互に互換性があることを理解するであろう；

【0042】

(xi) T が単結合を表し、Y が  $-C(O)OR^{9a}$  を表し、 $R^{9a}$  が H を表す式 I の化合物に対して、 $L^5$  が

- (I) アルカリ金属（例えば上のプロセス工程 (x) について定義されたもの）；又は  
(II) -Mg-ハライド

の何れかを表す上で定義された式 XIV の化合物と、二酸化炭素との反応後に、例えば塩酸水溶液の存在下で当業者に知られている標準的な条件下で酸性化；

【0043】

(xii) T が単結合を表し、Y が  $-C(O)OR^{9a}$  を表す式 I の化合物に対して、 $L^5$  が当業者に知られている適切な離脱基（例えばスルホネート基（例えばトリフレート）又は好ましくはハロ（例えばプロモ又はヨード）基）である式 XIV の対応化合物と、CO（又はCOの適切な供給源である試薬（例えば、 $Mo(CO)_6$  又は  $Co_2(CO)_8$ ））との、式 XVA



（上式中、 $R^{9a}$  は上で定義した通りである）の化合物と、適切な触媒系（例えばパラジウム触媒、例えばプロセス工程 (ii) について上に記載されたもの）の存在下における当業者に知られた条件での反応；

【0044】

(xiii) T が単結合を表し、Y が  $-B(OR^{9y})_2$  を表し、 $R^{9y}$  が H を表す式 I の化合物に対して、上で定義した式 XIV の化合物と、ボロン酸又はその保護誘導体（例えばビス(ピナコラト)ジボロン又はハウ酸トリエチル）との反応後、標準的条件下での脱保護；

【0045】

(xiv) T が単結合を表し、Y が  $-S(O)_3R^{9e}$  を表す式 I の化合物に対して、上で定義した式 XIV の化合物と、

- (A)  $R^{9e}$  が H を表す該化合物に対しては、 $SO_3$ （又は  $SO_3^*$  ピリジン又は  $SO_3^*Et_3N$  錯体のような適切な供給源）又は  $SO_2$  の何れかとの反応後、N-クロロスルホンイミドで処理し、次に加水分解。あるいは、式 XIV の化合物を保護された硫化物と反応させた後、脱保護及び酸化を行うか、又は式 XIV の化合物をクロロスルホン酸 ( $ClS(O)_2OH$ ) と反応させた後、加水分解をする；

- (B)  $R^{9e}$  が H 以外である該化合物に対しては、クロロスルホン酸との反応後、以下に定義する式 XX（ここで  $R^{9za}$  が  $R^{9e}$  である）の化合物と反応（全て標準条件）；

【0046】

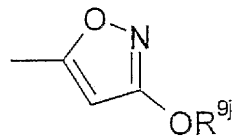
(xv) T が単結合を表し、Y が

10

20

30

40



(上式中、 $R^{9j}$ が水素を表す)を表す式Iの化合物に対して、Tが、インドール環系に結合した炭素原子に $Z^1$ (ここで $Z^1$ は=Oを表す)が置換されている $C_2$ アルキレン基を表し、Yが $-C(O)OR^{9a}$ (ここで $R^{9a}$ が $C_{1-6}$ アルキルを表す)を表す式Iの対応化合物と、ヒドロキシルアミン又はその酸付加塩との、例えば特にJ. Med. Chem., 43, 4930 (2000)に記載されたものと同様の反応条件下での例えば塩基(例えばNaOH)の存在下での、反応;

10

【0047】

(xvi) Tが単結合を表し、Yが



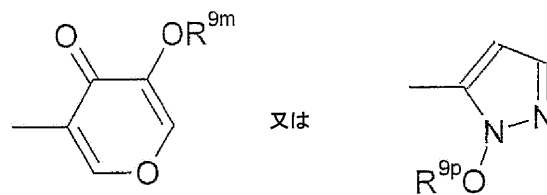
20

(上式中、 $R^{9k}$ と $R^{9r}$ は水素を表す)を表す式Iの化合物に対して、Tが $G^1$ で置換された $C_1$ アルキレン基を表し、 $G^1$ が $-A^1-R^{12a}$ を表し、 $A^1$ が $-C(O)A^2-$ を表し、 $A^2$ が単結合を表し、 $R^{12a}$ がHを表し、Yが $-C(O)OR^{9a}$ (ここで $R^{9a}$ がメチル又はエチルを表す)をそれぞれ表す式Iの対応化合物と、ヒドロキシルアミン又はその酸付加塩との、例えば特にJ. Med. Chem., 44, 1051 (2001)又はとりわけJ. Am. Chem. Soc., 58, 1152(1936)にそれぞれ記載されたものと同様の反応条件下での、例えば塩基(例えばそれぞれNaOH又はアニリン)及び適切な溶媒(例えばそれぞれメタノール又は水)の存在下での、反応;

【0048】

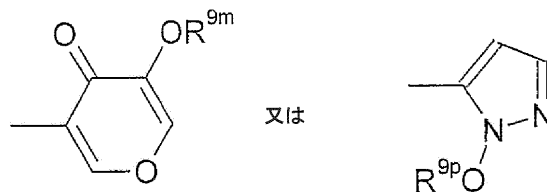
(xvii) Tが単結合を表し、Yが

30



(上式中、 $R^{9m}$ と $R^{9p}$ は水素を表す)を表す式Iの化合物に対して、Tが単結合を表し、Yが $-B(OR^{9y})_2$ を表し、 $R^{9y}$ がHを表す式Iの対応化合物と、Tが単結合を表し、 $Y^a$ が

40



(ここで $R^{9m}$ と $R^{9p}$ が水素を表し、 $L^6$ が好ましくは例えばハロ基、例えばBr、又はIをそれぞれ表す)をそれぞれ表す式XVの化合物又は何れかの化合物の保護された誘導体(例えばベンジル基でOH基)との、例えば、上のプロセス(ii)について上に、

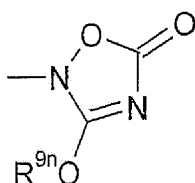
50



及び / 又はHeterocycles, 36, 1803 (1993)、又はBioorg. Med. Chem., 11, 1883 (2003) に、それぞれ記載されたものと同様の反応条件下での、反応；

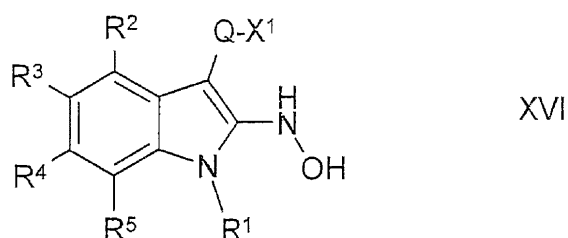
【0049】

(xviii) Tが単結合を表し、Yが



10

(上式中、 $R^{9n}$ は水素を表す)を表す式Iの化合物に対して、式XVI



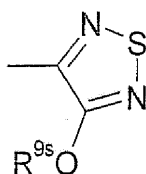
XVI

(上式中、Q、 $X^1$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は上で定義した通りである)の化合物の、J. Het. Chem., 19, 971 (1982)に記載されたものと同様の反応条件下での、適切な溶媒(例えばジクロロメタン)の存在下でのイソシアン酸エトキシカルボニルとの反応後、トリトンBとアルコール性溶媒(例えばメタノール)の存在下での還流；

20

【0050】

(xix) Tが単結合を表し、Yが

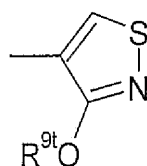


30

(上式中、 $R^{9s}$ は水素を表す)を表す式Iの化合物に対して、Tが単結合を表し、Yが  $-C(O)OR^{9a}$  (ここで $R^{9a}$ はHを表す)を表す式Iの化合物と、塩化トリメチルシリル(等)との、例えばHeterocycles, 20, 2047 (1983)に記載されたものと同様の反応条件下での、反応後、得られた中間体の $N_4S_4$ との反応；

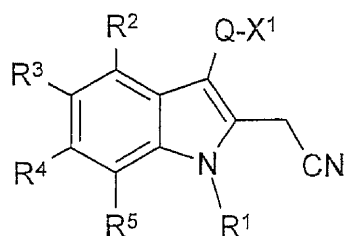
【0051】

(xx) Tが単結合を表し、Yが



40

(上式中、 $R^{9t}$ は水素を表す)を表す式Iの化合物に対して、式XVII

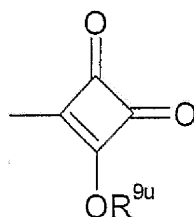


XVII

(上式中、Q、X<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は上で定義した通りである)の化合物と、適切な溶媒(例えばテトラヒドロフラン)の存在下で塩基(例えばNaH)及びCS<sub>2</sub>との、例えばとりわけBioorg. Med. Chem. Lett., 2, 809 (1992)に記載されたものと同様の反応条件下での反応後、得られた中間体の、例えば過酸化水素の存在下での酸化と、最後に得られた中間体のHClのような強酸の存在下での加熱;

【0052】

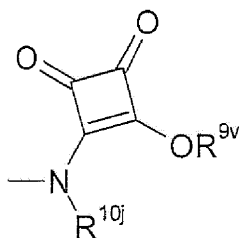
(xxi) Tが単結合を表し、Yが



(上式中、R<sup>9u</sup>は水素を表す)を表す式Iの化合物に対して、TがC<sub>1</sub>アルキレンを表し、Yが-C(O)OR<sup>9a</sup>(ここでR<sup>9a</sup>はHを表す)を表す式Iの化合物、又は好ましくは、その活性化された(例えば酸ハライド)誘導体と、例えば塩基(例えばトリエチルアミン)の存在下で、続いて酸(例えば水性HCl)によって、J. Am. Chem. Soc., 100, 8026 (1978)に記載されたものと同様の反応条件下での、1,1,2,2-テトラエトキシエテンとの反応;

【0053】

(xxii) Tが単結合を表し、Yが



(ここでR<sup>9v</sup>とR<sup>10j</sup>が独立して水素を表す)を表す式Iの化合物に対して、上で定義された式XVIの化合物と、例えばJ. Org. Chem., 68, 9233 (2003)に記載されたものと同様の反応条件下での、例えば塩基(例えばKOH)と適切な溶媒(例えばメタノール)の存在下での3,4-ジメトキシシクロブテン-1,2-ジオンとの、ついで酸(例えば水性HCl)との反応;

【0054】

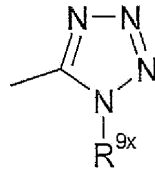
(xxiii) Tが単結合を表し、Yが

10

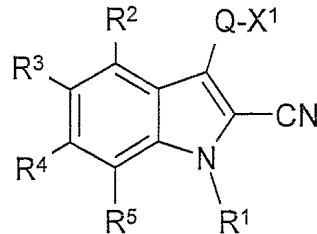
20

30

40



(上式中、 $R^{9x}$  は水素を表す) を表す式 I の化合物に対して、式 X V I I I



XVIII

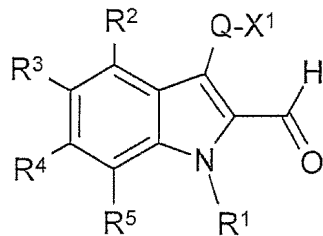
10

(上式中、 $Q$ 、 $X^1$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は上で定義した通りである) の化合物と  $NaN_3$  との標準的条件下での反応；

【0055】

(xxiv) T が置換されていてもよい  $C_{2-8}$  アルケニレン又は  $C_{2-8}$  ヘテロアルキレン (ここで不飽和点はインドール環に対して と の炭素原子の間にある) を表す式 I の化合物に対して、式 X I X

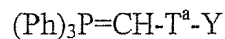
20



XIX

30

(上式中、 $Q$ 、 $X^1$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は上で定義した通りである) の化合物と、式 X I X A



XIXA

等 (例えば対応する Horner-Wadsworth-Emmons 試薬) の化合物 (ここで、 $T^a$  は単結合又は置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン又は  $C_{2-6}$  ヘテロアルキレンを表し、 $Y$  は上で定義された通りである) との、適切な有機溶媒 (例えば DMF) の存在下で、例えば標準的な Wittig 反応条件下での、反応；

【0056】

40

(xxv) T が置換されていてもよい飽和  $C_{2-8}$  アルキレン、飽和シクロアルキレン、飽和  $C_{2-8}$  ヘテロアルキレン、飽和ヘテロシクロアルキレン、 $C_{2-8}$  アルケニレン、シクロアルケニレン、 $C_{2-8}$  ヘテロアルケニレン又はヘテロシクロアルキレンを表す式 I の化合物に対して、T が置換されていてもよい  $C_{2-8}$  アルケニレン、シクロアルケニレン、 $C_{2-8}$  ヘテロアルケニレン、ヘテロシクロアルケニレン、 $C_{2-8}$  アルキニレン、シクロアルキニレン、 $C_{2-8}$  ヘテロアルキニレン又はヘテロシクロアルキニレン (適切な場合) を表す式 I の対応化合物の、当業者に知られた条件下での還元 (水素化)；

【0057】

(xxvi) Y が  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{9e}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{9f})_2$  又は  $-\text{B}(\text{OR}^{9y})_2$  を表し、 $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$  及び  $R^{9y}$  が H を表す式 I の化合物に対して

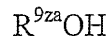
50

、 $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$  又は  $R^{9y}$  (適切な場合) が H を表さない式 I の対応化合物の、又は Y が  $-P(O)(OR^{9f})_2$  又は  $-S(O)_2R^{9e}$  を表す式 I の化合物に対して、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$  又は  $-S(O)_2N(R^{10z})R^{9z}$  (適切な場合) を表す式 I の対応化合物の、全て標準的条件下での加水分解；

## 【0058】

(xxviii) Y が  $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、又は  $-B(OR^{9y})_2$  を表し、 $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 、 $R^{9g}$  及び  $R^{9y}$  が H を表さない式 I の化合物に対して、 $R^{9za}$  が  $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 、 $R^{9g}$  又は  $R^{9y}$  を表し、但しそれが H を表さない式 XX

10



の化合物の存在下で標準的条件下での、

(A)  $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 、 $R^{9g}$  及び  $R^{9y}$  が H を表す式 I の対応化合物のエステル化；又は

(B)  $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 、 $R^{9g}$  及び  $R^{9y}$  が H を表さず (かつ調製される式 I の化合物と同じ  $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 、 $R^{9g}$  及び  $R^{9y}$  基を表さない) 式 I の対応化合物のエステル交換；

20

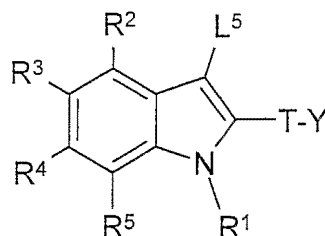
## 【0059】

(xxviii) T が  $G^1$  で置換された  $C_1$  アルキレン基を表し、 $G^1$  が  $-A^1-R^{12a}$  を表し、 $A^1$  が  $-C(O)A^2-$  を表し、 $A^2$  が単結合を表し、 $R^{12a}$  が H を表し、Y が  $-C(O)OR^{9a}$  (ここで、 $R^{9a}$  が H 以外である) を表す式 I の化合物に対して、T が表す  $C_1$  アルキレン基が未置換である式 I の対応化合物と、適切な塩基 (例えばナトリウムエトキシド) の存在下で、例えば Bioorg. Med. Chem. Lett., 13, 2709 (2003) に記載されたものと同様の条件下での、ギ酸  $C_1-6$  アルキル (例えばエチル) との反応；

## 【0060】

(xxix) Q と  $X^1$  が上で定義した通りであるが、但し、 $X^1$  又は  $X^2$  (適切な場合) が  $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、又は  $-B(OR^{9y})_2$  を表す場合、 $R^{9a}$  から  $R^{9i}$ 、 $R^{9y}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{10d}$ 、 $R^{10h}$  及び  $R^{10i}$  は H 以外である式 I の化合物に対して、式 XXI

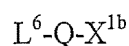
30



XXI

40

(上式中、 $L^5$ 、T、Y、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は上で定義した通りである) の化合物と、式 XXII



XXII

(上式中、 $X^{1b}$  は  $X^1$  を表し、但し、 $X^1$  又は  $X^2$  (適切な場合) が  $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、又は  $-B(OR^{9y})_2$  を表す場合、 $R^{9a}$  から  $R^{9i}$ 、 $R^{9y}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{10d}$ 、 $R^{10h}$  及び  $R^{10i}$  は H 以外である式 I の化合物に対して、式 XXII

50

$O)_3 R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、又は $-B(OR^{9y})_2$ を表す場合、 $R^{9a}$ から $R^{9i}$ 、 $R^{9y}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{10d}$ 、 $R^{10h}$ 及び $R^{10i}$ はH以外であるか、又はその保護された誘導体であり、Q及び $L^6$ は上で定義された通りである)の化合物との、例えば上のプロセス(i i)について上に記載したものと同様の反応条件下での反応と、それに続く標準的条件下での(必要な場合の)脱保護;

【0061】

(xxx) Qが単結合を表し、 $X^1$ が $-C(O)OR^{9a}$ を表し、 $R^{9a}$ がHを表す式Iの化合物に対して、 $L^5$ が

(I) アルカリ金属(例えば上のプロセス工程(x)について定義されたもの); 又は 10

(II) -Mg-ハライド

の何れかを表す上で定義された式XXIの化合物と、二酸化炭素との反応と、例えば水性塩酸の存在下での当業者に知られた標準的条件下での、続く酸性化;

【0062】

(xxxi) Qが単結合を表し、 $X^1$ が $-C(O)OR^{9a}$ 又は $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ を表す式Iの化合物に対して、 $L^5$ が当業者に知られている適切な離脱基(例えばスルホネート基(例えばトリフレート)又は好ましくはハロ(例えばプロモ又はヨード)基)である式XXIの対応化合物と、CO(又はCOの適切な供給源である試薬)と、CO(又はCOの適切な供給源である試薬(例えば、 $Mo(CO)_6$ 又は $Co_2(CO)_8$ ))との、上で定義した式XVAの化合物又は(必要に応じて)以下で定義する式XXIIIの化合物と適切な触媒系(例えばパラジウム触媒、例えばプロセス工程(i i)について上に記載されたもの)の存在下における当業者に知られた条件での反応;

20

【0063】

(xxxi i) Qが単結合を表し、 $X^1$ が $-B(OR^{9y})_2$ を表し、 $R^{9y}$ がHを表す式Iの化合物に対して、上で定義した式XXIの化合物と、ボロン酸又はその保護誘導体(例えばビス(ピナコラト)ジボロン又はホウ酸トリエチル)と適切な触媒系(例えばパラジウム触媒、例えばプロセス工程(i i)について上に記載されたもの)との当業者に知られた条件下での反応後、(必要に応じて)標準的条件下での脱保護;

【0064】

(xxxi i i) Qが単結合を表し、 $X^1$ が $-S(O)_3 R^{9e}$ を表す式Iの化合物に対して、上で定義した式XXIの化合物と、

30

(A)  $R^{9e}$ がHを表す該化合物に対しては、 $SO_3$ (又は $SO_3^*$ ピリジン又は $SO_3^* Et_3 N$ 錯体のような適切な供給源)又は $SO_2$ の何れかとの反応後、N-クロロスクシンイミドで処理し、次に加水分解。あるいは、式XXIの化合物を保護された硫化物と反応させた後、脱保護及び酸化を行うか、又は式XXIの化合物をクロロスルホン酸( $ClS(O)_2 OH$ )と反応させた後、加水分解する;

(B)  $R^{9e}$ がH以外である該化合物に対しては、クロロスルホン酸との反応後、上で定義した式XX(ここで $R^{9z a}$ が $R^{9e}$ である)の化合物との反応(全て標準条件);

【0065】

(xxxi v)  $X^1$ 又は $X^2$ (適切な場合)が $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3 R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 又は $-B(OR^{9y})_2$ を表し、 $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 及び $R^{9y}$ がHを表す式Iの化合物に対しては、 $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 又は $R^{9y}$ (適切な場合)がHを表さない式Iの対応化合物の加水分解、又は $X^1$ 又は $X^2$ (適切な場合)が $-C(O)OR^{9a}$ 又は $-P(O)(OR^{9f})_2$ を表し、 $R^{9a}$ 及び $R^{9f}$ がHを表す式Iの化合物に対しては、 $X^1$ 又は $X^2$ (適切な場合)が $-C(O)N(H)S(O)_2 R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 又は $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ (適切な場合)を表す式Iの対応化合物の加水分解で、全て標準的条件下;

40

【0066】

(xxxi v)  $X^1$ 又は $X^2$ (適切な場合)が $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3 R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 又は $-B(OR^{9y})_2$ を表し、R

50

$R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 、 $R^{9g}$  及び  $R^{9y}$  が H を表さない（つまり、 $R^9$  基が酸素原子に結合）式 I の化合物に対して、上で定義された式 XX の適切なアルコールの存在下で標準的条件下での、

(A)  $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 、 $R^{9g}$  及び  $R^{9y}$  が H を表す式 I の対応化合物のエステル化；又は

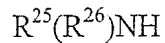
(B)  $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 、 $R^{9g}$  及び  $R^{9y}$  が H を表さず（かつ調製される式 I の化合物の対応の  $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 、 $R^{9g}$  及び  $R^{9y}$  基と同じ基を表さない）式 I の対応化合物のエステル交換；

【0067】

(xxxi) Q が  $G^1$  で置換された  $C_1$  アルキレン基を表し、 $G^1$  が  $-A^1-R^{12a}$  を表し、 $A^1$  が  $-C(O)A^2-$  を表し、 $A^2$  が単結合を表し、 $R^{12a}$  が H を表し、 $X^1$  が  $-C(O)OR^{9a}$ （ここで、 $R^{9a}$  が H 以外である）を表す式 I の化合物に対して、Q が表す  $C_1$  アルキレン基が未置換である式 I の対応化合物の、適切な塩基（例えばナトリウムエトキシド）の存在下でギ酸  $C_{1-6}$  アルキル（例えばエチル）との、例えば Bioorg. Med. Chem. Lett., 13, 2709 (2003) に記載のものと同様の条件下での反応；

【0068】

(xxxi)  $X^1$  又は  $X^2$ （適切な場合）が  $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-C(O)N(H)CN$  又は  $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$  を表す式 I の化合物に対しては、 $X^1$  又は  $X^2$  が  $-C(O)OR^{9a}$  を表す式 I の対応化合物と、式 XXI I



XXIII

（上式中、 $R^{25}$  及び  $R^{26}$  は、 $X^1$  又は  $X^2$ （適切な場合）が

(1)  $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $R^{9b}$  及び  $R^{10b}$ ；

(2)  $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$  及び H；

(3)  $-C(O)N(H)CN$ 、 $-CN$  及び H；又は

(4)  $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$  及び H

をそれぞれ表す式 I の化合物の場合には、

を表し、 $R^{9b}$  から  $R^{9d}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{10d}$  及び  $R^{11}$  が上で定義した通りである）との、標準的条件下での反応。例えば、反応は、適切なカップリング剤（例えば、1,1'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド（又はそれらの塩酸塩）、N,N'-ジスクシンイミジルカルボナート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスファート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート、プロモ-トリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロカルボナート、1-シクロヘキシルカルボジイミド-3-プロピルオキシメチルポリスチレン、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート又は O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート）、及び/又は適切な塩基（例えば水素化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ピロリジノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、トリメチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン、水酸化ナトリウム、N-エチルジイソプロピルアミン、N-(メチルポリスチレン)-4-(メチルアミノ)ピリジン、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウム tert-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム 2,2,6,6-テトラ

メチルピペリジン、ブチルリチウム（例えば n-、s-又は t-ブチルリチウム）又はそれらの混合物）及び適切な溶媒（例えばテトラヒドロフラン、ピリジン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水、トリエチルアミン又はそれらの混合物）の存在下で実施されうる。あるいは、アゾカルボキシレートを、当業者に知られているミツノボ(Mitsunobo)条件下で使用してもよい。当業者には、式 X X I I I の化合物との反応の前に、式 I の酸又はエステル化合物を対応の酸ハライドに先ず転化させることが簡便であり又は必要である場合があることが分かるであろう。そのような転化は、場合によっては適切な溶媒（例えばジクロロメタン、THF、トルエン又はベンゼン）の存在下での適切な試薬（例えば塩化オキサリル、塩化チオニル等）及び適切な触媒（例えば DMF）の存在下で実施され得、それぞれ塩化アシルが生成される。当業者は、式 X X I I I の化合物の性質が液体である場合、それらはこの反応において溶媒及び反応物質の双方になりうるということが分かるであろう。X<sup>1</sup>又はX<sup>2</sup>が -C(O)N(R<sup>10b</sup>)R<sup>9b</sup> を表す式 I の化合物に対するこの工程を実施するための代替法には、R<sup>9a</sup> が H 以外（例えばエチル）である式 I の化合物を、式 X X I I I の化合物と、例えば不活性雰囲気中、適切な溶媒（例えばジクロロメタン）の存在下で、例えばトリメチルアルミニウムの存在下で反応させることが含まれる。

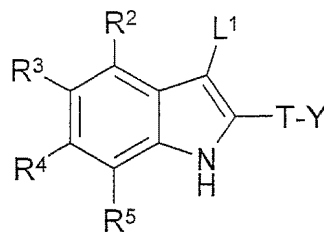
10

【0069】

式 I I の化合物は、

(a) 式 X X I V

20



XXIV

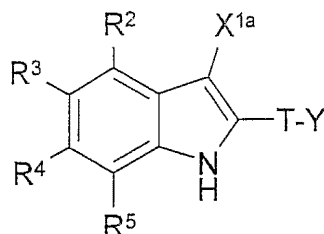
(上式中、L<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、T及びYは上で定義した通りである)の化合物と、上で定義された式 V の化合物と、例えば上の式 I の化合物の調製に関して先に記載したもの(プロセス(i i))と同様の反応条件下で反応させることにより；

30

(b i) X<sup>1</sup>が -C(O)N(H)C(=NR<sup>9c</sup>)N(R<sup>10d</sup>)R<sup>9d</sup>、-C(O)N(H)CN又は -C(O)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup> を表す式 I I の化合物に対しては、X<sup>1</sup>が H を表す式 I I の化合物(又はその保護された誘導体)か、又はL<sup>1</sup>が活性化された(例えば上に記載したようにして)式 X X I V の化合物(又はその保護された誘導体)の何れかと、上に定義された式 V A の化合物とを、例えば式 I の化合物の調製に関して先に記載したもの(上のプロセス(i i a))のような条件下で反応させることにより；

(b i i) Qが C<sub>2-8</sub>ヘテロアルキレン(G<sup>1</sup>から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい)であって、アルキレン鎖に介在するヘテロ原子含有基が -N(R<sup>20</sup>)-で、X<sup>1</sup>が上に定義した通りであるか、あるいはQが C<sub>1-8</sub>アルキレン(G<sup>1</sup>から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい)を表し、X<sup>1</sup>がX<sup>2</sup>で置換された窒素含有ヘテロシクロアルキル基であり、該基はその基の窒素原子を介してQに結合している式 I I の化合物に対して、式 X X V

40



XXV

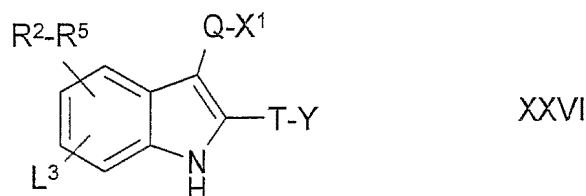
50

(上式中、 $X^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $T$ 及び $Y$ が上に定義された通りである)の化合物を、上で定義した式VIIの化合物の存在下で、還元性アミノ化条件下で反応させ

；  
(c)  $Q$ が置換されていてもよい $C_{2-8}$ アルケニレン又は $C_{2-8}$ ヘテロアルケニレン(ここで不飽和の点はインドール環に対して及びである炭素原子間にある)を表す式IIの化合物に対して、 $L^1$ がハロ(例えばヨード)を表す式XXIVの対応化合物を、式VIIIAの化合物と反応させるか、又は $X^{1a}$ が $-CHO$ を表す式XXVの化合物を、上で定義した式VIIIBの化合物か、上で定義した式VIIICの化合物と、例えば式Iの化合物の調製に関して上に記載されたもの(プロセス(iv))と同様な反応条件下で反応させ；

(d)  $Q$ が置換されていてもよい飽和 $C_{2-8}$ アルキレン、飽和シクロアルキレン、飽和 $C_{2-8}$ ヘテロアルキレン、飽和ヘテロシクロアルキレン、 $C_{2-8}$ アルケニレン、シクロアルケニレン、 $C_{2-8}$ ヘテロアルケニレン又はヘテロシクロアルケニレンを表す式IIの化合物に対して、 $Q$ が置換されていてもよい $C_{2-8}$ アルケニレン、シクロアルケニレン、 $C_{2-8}$ ヘテロアルケニレン、ヘテロシクロアルケニレン、 $C_{2-8}$ アルキニレン、シクロアルキニレン、 $C_{2-8}$ ヘテロアルキニレン又はヘテロシクロアルキニレン(必要ならば)を表す式IIの対応化合物を、当業者に知られた条件下で還元(例えば水素化)し；

(e)  $D$ が単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-$ 、 $C_{2-4}$ アルキレン又は $-S(O)_2-$ を表す式IIの化合物に対して、式XXVI

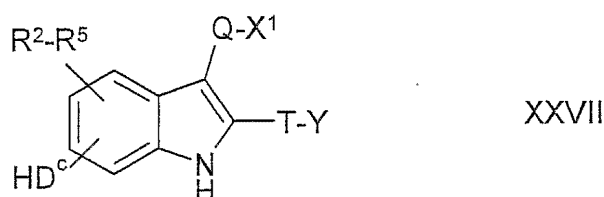


(上式中、 $Q$ 、 $X^1$ 、 $L^3$ 、 $R^2 - R^5$ 、 $T$ 及び $Y$ は上で定義した通りである)の化合物を、式Xの化合物と、例えば上の式Iの化合物の調製について上に記載されたもの(プロセス(vi))と同様な反応条件下で反応させ；

(f)  $D$ が $-S-$ 、 $-O-$ 又は $C_{2-4}$ アルキニレン(ここで、三重結合はEに隣接する)を表す式IIの化合物に対して、 $L^3$ が上で定義した $L^2$ (例えば $-B(OH)_2$ )を表す上で定義した式XXVIIの化合物を、上で定義した式XIの化合物と、例えば上の式Iの化合物の調製について上に記載されたもの(プロセス(vii))と同様な反応条件下で反応させ；

(g)  $D$ が $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を表す式IIの化合物に対して、 $D$ が $-S-$ を表す式IIの対応化合物を酸化し；

(h)  $D$ が $-O-$ 又は $-S-$ を表す式IIの化合物に対して、式XXVII



(上式中、 $D^c$ 、 $Q$ 、 $X^1$ 、 $R^2 - R^5$ 、 $T$ 及び $Y$ は上で定義した通りである)の化合物を、上で定義した式XIIIの化合物と、例えば上の式Iの化合物の調製について上に記載されたもの(プロセス(viii))と同様な反応条件下で反応させ；

(i)  $T$ 及び $Y$ は上で定義した通りであるが、但し、 $Y$ が、 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R$

10

20

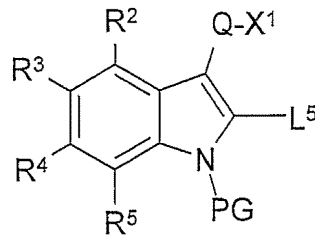
30

40

50



$10i) R^{9i})_2$ 、 $-B(OR^{9y})_2$ 、又は $-S(O)_2N(R^{10z})R^{9z}$ を表すとき、 $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ から $R^{9i}$ 、 $R^{9y}$ 、 $R^{9z}$ 、 $R^{10h}$ 、 $R^{10i}$ 及び $R^{10z}$ がH以外である式IIの化合物に対して、式XXVII



XXVIII

10

(上式中、PGは適切な保護基、例えば $-S(O)_2Ph$ 、 $-C(O)O$ 、 $-C(O)OtBu$ 又は $-C(O)N(Et)_2$ )を表し、 $L^5$ 、 $Q$ 、 $X^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ は上で定義した通りである)の化合物を、上で定義した式XVと、例えばついで上のプロセス(x)について上で記載されたものと同様のカップリング条件下で反応させ、得られた化合物を標準的条件下で脱保護することにより；

(j) Tが単結合を表し、Yが $-C(O)OR^{9a}$ を表し、 $R^{9a}$ がHを表す式IIの化合物に対して、 $L^5$ がアルカリ金属、又はMg-ハライドを表す式XXVIIの化合物の、二酸化炭素との反応と、続く酸性化を、例えば上の式Iの化合物の調製について上に記載されたもの(プロセスxi)と同様な条件下で反応させ；

20

(k) Tが単結合を表し、Yが $-C(O)OR^{9a}$ を表す式IIの化合物に対して、 $L^5$ が当業者に知られている適切な離脱基(例えばスルホネート基(例えばトリフレート)又は好ましくはハロ(例えばプロモ又はヨード)基)である式XXVIIの対応化合物を、CO(又はCOの適切な供給源である試薬)と、上で定義された式XVAの化合物、又は水と、適切な触媒系の存在下において当業者に知られた条件で反応させ；

(l) Tが単結合を表し、Yが $-B(OR^{9y})_2$ を表し、 $R^{9y}$ がHを表す式IIの化合物に対して、上で定義した式XXVIIの化合物を、ボロン酸又はその保護誘導体(例えばビス(ピナコラト)ジボロン又はホウ酸トリエチル)と反応させ、ついで標準的条件下で脱保護し；

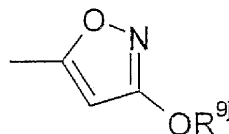
(m) Tが単結合を表し、Yが $-S(O)_3R^{9e}$ を表す式IIの化合物に対して、上で定義した式XXVIIの化合物を、

30

(A)  $R^{9e}$ がHを表す該化合物に対しては、 $SO_3$ (又は $SO_3^*$ ピリジン又は $SO_3^*Et_3N$ 錯体のような適切な供給源)又は $SO_2$ の何れかとの反応後、N-クロロスクシンイミドで処理し、次に加水分解し；

(B)  $R^{9e}$ がH以外である該化合物に対しては、クロロスルホン酸との反応後、以下に定義する式XX(ここで $R^{9za}$ が $R^{9e}$ である)の化合物とを、例えば上の式Iの化合物の調製について上に記載されたもの(プロセスxiv)のような標準的条件下で反応させ；

(n) Tが単結合を表し、Yが



40

(上式中、 $R^{9j}$ が水素を表す)を表す式IIの化合物に対して、Tが、インドール環系に結合した炭素原子に $Z^1$ (ここで $Z^1$ は=Oを表す)が置換されている $C_2$ アルキレン基を表し、Yが $-C(O)OR^{9a}$ (ここで $R^{9a}$ が $C_{1-6}$ アルキルを表す)を表す式IIの対応化合物を、ヒドロキシルアミン又はその酸付加塩と、例えば上の式Iの化合物の調製について上に記載されたもの(プロセスxv)のような反応条件下で反応させ；

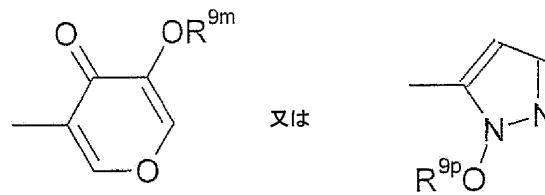
(o) Tが単結合を表し、Yが

50

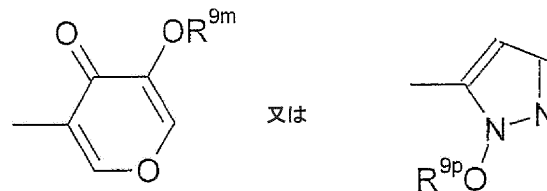


(上式中、 $R^{9k}$ と $R^{9r}$ は水素を表す)を表す式 I I の化合物に対して、 $T$ が $G^1$ で置換された $C_1$ アルキレン基を表し、 $G^1$ が $-A^1-R^{12a}$ を表し、 $A^1$ が $-C(O)A^2-$ を表し、 $A^2$ が単結合を表し、 $R^{12a}$ が $H$ を表し、 $Y$ が $-C(O)OR^{9a}$ (ここで $R^{9a}$ がメチル又はエチルを表す)をそれぞれ表す式 I I の対応化合物を、ヒドロキシルアミン又はその酸付加塩と、例えば上の式 I の化合物の調製について上に記載されたもの(プロセス(xvi))と同様の反応条件下で反応させ;

(p)  $T$ が単結合を表し、 $Y$ が

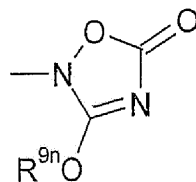


(上式中、 $R^{9m}$ と $R^{9p}$ は水素を表す)を表す式 I I の化合物に対して、 $T$ が単結合を表し、 $Y$ が $-B(OR^{9y})_2$ を表し、 $R^{9y}$ が $H$ を表す式 I I の対応化合物を、 $T$ が単結合を表し、 $Y^a$ が



(ここで $R^{9m}$ と $R^{9p}$ が水素を表し、 $L^6$ が好ましくは例えばハロ基、例えば $Br$ 、又は $I$ をそれぞれ表す)をそれぞれ表す式 X V の化合物又は何れかの化合物の保護された誘導体(例えばベンジル基で $OH$ 基)と、例えば上の式 I の化合物の調製について上に記載されたもの(プロセス(xvii))と同様の反応条件下で反応させ;

(q)  $T$ が単結合を表し、 $Y$ が



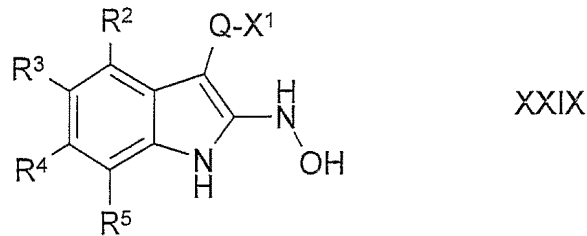
(上式中、 $R^{9n}$ は水素を表す)を表す式 I I の化合物に対して、式 X X I X

10

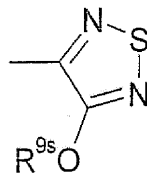
20

30

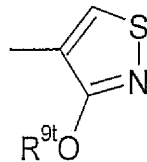
40



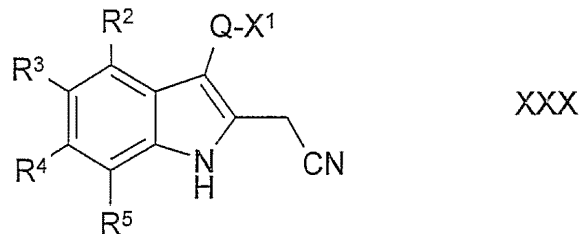
(上式中、Q、X<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は上で定義した通りである)の化合物を、イソシアン酸エトキシカルボニルと、例えば上の式Iの化合物の調製について上に記載されたもの(プロセス(xviii))と同様の反応条件下で反応させ；  
(r) Tが単結合を表し、Yが



(上式中、R<sup>9s</sup>は水素を表す)を表す式IIの化合物に対して、Tが単結合を表し、Yが-C(O)OR<sup>9a</sup>(ここでR<sup>9a</sup>はHを表す)を表す式Iの化合物と、例えば塩化トリメチルシリル(等)と反応させ、その後、得られた中間体をN<sub>4</sub>S<sub>4</sub>と、例えば上の式Iの化合物の調製について上に記載されたもの(プロセス(xix))と同様の反応条件下で反応させ；  
(s) Tが単結合を表し、Yが



(上式中、R<sup>9t</sup>は水素を表す)を表す式IIの化合物に対して、式XXX



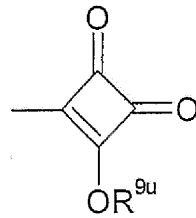
(上式中、Q、X<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は上で定義した通りである)の化合物を、適切な溶媒(例えばテトラヒドロフラン)の存在下でNaH及びCS<sub>2</sub>と反応させ、得られた中間体を、例えば過酸化水素の存在下で酸化させ、最後に得られた中間体を、例えば上の式Iの化合物の調製について上に記載されたもの(プロセス(xx))と同様の反応条件下で、HClのような強酸の存在下で加熱させ；  
(t) Tが単結合を表し、Yが

10

20

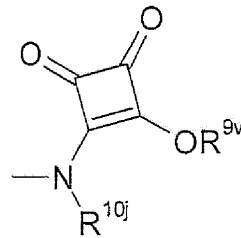
30

40



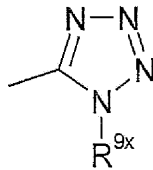
(上式中、 $R^{9u}$  は水素を表す) を表す式 I I の化合物に対して、 $T$  が  $C_1$  アルキレンを表し、 $Y$  が  $-C(O)OR^{9a}$  (ここで  $R^{9a}$  は  $H$  を表す) を表す式 I I の化合物、又は好ましくは、その活性化された (例えば酸ハライド) 誘導体を、1,1,2,2-テトラエトキシエテンと、例えば上の式 I の化合物の調製について上に記載されたもの (プロセス (x x i)) と同様の反応条件下で、反応させ;

(u)  $T$  が単結合を表し、 $Y$  が

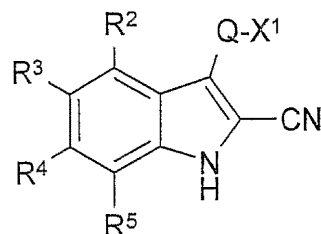


(ここで  $R^{9v}$  と  $R^{10j}$  が独立して水素を表す) を表す式 I I の化合物に対して、上で定義された式 X X I X の化合物を、例えば上の式 I の化合物の調製について上に記載されたもの (プロセス (x x i i)) と同様の反応条件下で、3,4-ジメトキシシクロブテン-1,2-ジオンと反応させ;

(v)  $T$  が単結合を表し、 $Y$  が



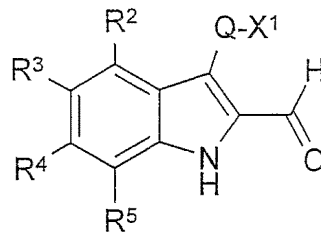
(上式中、 $R^{9x}$  は水素を表す) を表す式 I I の化合物に対して、式 X X X I



XXXI

(上式中、 $Q$ 、 $X^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は上で定義した通りである) の化合物を標準的条件下で  $NaN_3$  と反応させ;

(w)  $T$  が置換されていてもよい  $C_{2-8}$  アルケニレン又は  $C_{2-8}$  ヘテロアルキレン (ここで不飽和点はインドール環に対して と の炭素原子の間にある) を表す式 I I の化合物に対して、式 X X X I I



XXXII

(上式中、Q、X<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は上で定義した通りである)の化合物を、上で定義した式XIXAの化合物と、標準的なウィッティヒ反応条件下で反応させ；

(x) Tが置換されていてもよい飽和C<sub>2-8</sub>アルキレン、飽和シクロアルキレン、飽和C<sub>2-8</sub>ヘテロアルキレン、飽和ヘテロシクロアルキレン、C<sub>2-8</sub>アルケニレン、シクロアルケニレン、C<sub>2-8</sub>ヘテロアルケニレン又はヘテロシクロアルケニレンを表す式IIの化合物に対して、Tが置換されていてもよいC<sub>2-8</sub>アルケニレン、シクロアルケニレン、C<sub>2-8</sub>ヘテロアルケニレン、ヘテロシクロアルケニレン、C<sub>2-8</sub>アルキニレン、シクロアルキニレン、C<sub>2-8</sub>ヘテロアルキニレン又はヘテロシクロアルキニレン(適切な場合)を表す式IIの対応化合物を還元(水素化)し；

(y) Yが-C(O)OR<sup>9a</sup>、-S(O)<sub>3</sub>R<sup>9e</sup>、-P(O)(OR<sup>9f</sup>)<sub>2</sub>又は-B(OR<sup>9y</sup>)<sub>2</sub>を表し、R<sup>9a</sup>、R<sup>9e</sup>、R<sup>9f</sup>及びR<sup>9y</sup>がHを表す式IIの化合物に対して、R<sup>9a</sup>、R<sup>9e</sup>、R<sup>9f</sup>又はR<sup>9y</sup>(適切な場合)がHを表さない式IIの対応化合物を、又はYが-P(O)(OR<sup>9f</sup>)<sub>2</sub>又は-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9e</sup>を表す式IIの化合物に対して、-P(O)(OR<sup>9g</sup>)N(R<sup>10h</sup>)R<sup>9h</sup>、-P(O)(N(R<sup>10i</sup>)R<sup>9i</sup>)<sub>2</sub>又は-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10z</sup>)R<sup>9z</sup>(適切な場合)を表す式IIの対応化合物を、加水分解し；

(z) Yが-C(O)OR<sup>9a</sup>、-S(O)<sub>3</sub>R<sup>9e</sup>、-P(O)(OR<sup>9f</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>9g</sup>)N(R<sup>10h</sup>)R<sup>9h</sup>、又は-B(OR<sup>9y</sup>)<sub>2</sub>を表し、R<sup>9a</sup>、R<sup>9e</sup>、R<sup>9f</sup>、R<sup>9g</sup>及びR<sup>9y</sup>がHを表さない式IIの化合物に対して、上で定義した式XXの適切なアルコールの存在下での標準的条件下で、

(A) R<sup>9a</sup>、R<sup>9e</sup>、R<sup>9f</sup>、R<sup>9g</sup>及びR<sup>9y</sup>がHを表す式IIの対応化合物をエステル化し；又は

(B) R<sup>9a</sup>、R<sup>9e</sup>、R<sup>9f</sup>、R<sup>9g</sup>及びR<sup>9y</sup>がHを表さず(かつ調製される式IIの化合物と同じR<sup>9a</sup>、R<sup>9e</sup>、R<sup>9f</sup>、R<sup>9g</sup>及びR<sup>9y</sup>基を表さない)式IIの対応化合物のエステル交換し；

(aa) TがG<sup>1</sup>で置換されたC<sub>1</sub>アルキレン基を表し、G<sup>1</sup>が-A<sup>1</sup>-R<sup>12a</sup>を表し、A<sup>1</sup>が-C(O)A<sup>2</sup>-を表し、A<sup>2</sup>が単結合を表し、R<sup>12a</sup>がHを表し、Yが-C(O)OR<sup>9a</sup>(ここで、R<sup>9a</sup>がH以外である)を表す式IIの化合物に対して、Tが表すC<sub>1</sub>アルキレン基が未置換である式IIの対応化合物を、適切な塩基の存在下で、ギ酸C<sub>1-6</sub>アルキルと反応させ；

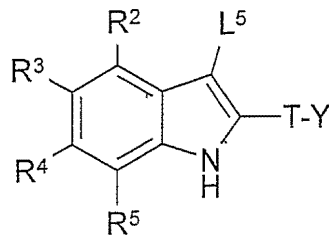
(ab) QとX<sup>1</sup>が上で定義した通りであるが、但し、X<sup>1</sup>又はX<sup>2</sup>(適切な場合)が-C(O)OR<sup>9a</sup>、-C(O)N(R<sup>10b</sup>)R<sup>9b</sup>、-C(O)N(H)C(=NR<sup>9c</sup>)N(R<sup>10d</sup>)R<sup>9d</sup>、-S(O)<sub>3</sub>R<sup>9e</sup>、-P(O)(OR<sup>9f</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>9g</sup>)N(R<sup>10h</sup>)R<sup>9h</sup>、-P(O)(N(R<sup>10i</sup>)R<sup>9i</sup>)<sub>2</sub>、又は-B(OR<sup>9y</sup>)<sub>2</sub>を表す場合、R<sup>9a</sup>からR<sup>9i</sup>、R<sup>9y</sup>、R<sup>10b</sup>、R<sup>10d</sup>、R<sup>10h</sup>及びR<sup>10i</sup>はH以外である式IIの化合物に対して、式XXXIII

10

20

30

40



XXXIII

(上式中、 $L^5$ 、 $T$ 、 $Y$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は上で定義した通りである)の化合物を、上で定義した式XXIIの化合物と、例えば上のプロセス(ii)について上に記載したものと同様の反応条件下で反応させ、続いて標準的条件下で(必要に応じて)脱保護し;

10

(ac)  $Q$ が単結合を表し、 $X^1$ が $-C(O)OR^{9a}$ を表し、 $R^{9a}$ が $H$ を表す式IIの化合物に対して、 $L^5$ がアルカリ金属- $Mg$ -ハライドの何れかを表す式XXXIIIの化合物を、二酸化炭素と反応させ、続いて酸性化し;

(ad)  $Q$ が単結合を表し、 $X^1$ が $-C(O)OR^{9a}$ 又は $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ を表す式IIの化合物に対して、 $L^5$ が適切な離脱基である式XXXIIIの対応化合物を、 $CO$ と、上で定義した式XVA又は式XXIIIの化合物の存在下で、例えば上のプロセス(xxi)に記載されたもののような条件下で反応させ;

(ae)  $Q$ が単結合を表し、 $X^1$ が $-B(OR^{9y})_2$ を表し、 $R^{9y}$ が $H$ を表す式IIの化合物に対して、上で定義した式XXXIIIの化合物を、ボロン酸又はその保護誘導体(例えばビス(ピナコラト)ジボロン又はホウ酸トリエチル)と、例えば上のプロセス(xxii)に記載されたもののような条件下で反応させた後、(必要に応じて)標準的条件下で脱保護し;

20

(af)  $Q$ が単結合を表し、 $X^1$ が $-S(O)_3R^{9e}$ を表す式IIの化合物に対して、上で定義した式XXXIIIの化合物を、

(A)  $R^{9e}$ が $H$ を表す該化合物に対しては、 $SO_3$ (又は $SO_3^*$ ピリジン又は $SO_3^*Et_3N$ 錯体のような適切な供給源)又は $SO_2$ の何れかと反応させた後、 $N$ -クロロスクシンイミドで処理し、ついで加水分解し;

(B)  $R^{9e}$ が $H$ 以外である該化合物に対しては、クロロスルホン酸と反応させた後、上で定義した式XX(ここで $R^{9za}$ が $R^{9e}$ である)の化合物と反応させ、ここで反応は全て、式Iの化合物の調製について上に記載したもの(上のプロセス(xiii))のような標準的条件下で行い;

30

(ag)  $X^1$ 又は $X^2$ (適切な場合)が $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 又は $-B(OR^{9y})_2$ を表し、 $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 及び $R^{9y}$ が $H$ を表す式IIの化合物に対しては、 $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 又は $R^{9y}$ (適切な場合)が $H$ を表さない式IIの対応化合物を加水分解し、又は $X^1$ 又は $X^2$ (適切な場合)が $-C(O)OR^{9a}$ 又は $-P(O)(OR^{9f})_2$ を表し、 $R^{9a}$ 及び $R^{9f}$ が $H$ を表す式IIの化合物に対しては、 $X^1$ 又は $X^2$ (適切な場合)が $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 又は $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ (適切な場合)を表す式IIの対応化合物を加水分解し;

40

(ah)  $X^1$ 又は $X^2$ (適切な場合)が $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 又は $-B(OR^{9y})_2$ を表し、 $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 、 $R^{9g}$ 及び $R^{9y}$ が $H$ を表さない(つまり、 $R^9$ 基が酸素原子に結合)式IIの化合物に対して、上で定義された式XXの適切なアルコールの存在下での標準的条件下で、

(A)  $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 、 $R^{9g}$ 及び $R^{9y}$ が $H$ を表す式IIの対応化合物をエステル化し;又は

(B)  $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 、 $R^{9g}$ 及び $R^{9y}$ が $H$ を表さず(かつ調製される式IIの化合物の対応の $R^{9a}$ 、 $R^{9e}$ 、 $R^{9f}$ 、 $R^{9g}$ 及び $R^{9y}$ 基と同じ基を表さない)

50

式 I I の対応化合物をエステル交換し；

( a i ) Q が  $G^1$  で置換された  $C_1$  アルキレン基を表し、 $G^1$  が  $-A^1-R^{12a}$  を表し、 $A^1$  が  $-C(O)A^2-$  を表し、 $A^2$  が単結合を表し、 $R^{12a}$  が H を表し、 $X^1$  が  $-C(O)OR^{9a}$  (ここで、 $R^{9a}$  が H 以外である) を表す式 I I の化合物に対して、Q が表す  $C_1$  アルキレン基が未置換である式 I I の対応化合物を、適切な塩基の存在下でギ酸  $C_1$  .  
6 アルキルと反応させ；

( a j )  $X^1$  又は  $X^2$  (適切な場合) が  $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-C(O)N(H)CN$  又は  $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$  を表す式 I I の化合物に対して、 $X^1$  が  $-C(O)OR^{9a}$  を表す式 I I の対応化合物を、上  
10

で定義した式 X X I I I と反応させることにより；

調製することができる。

【 0 0 7 0 】

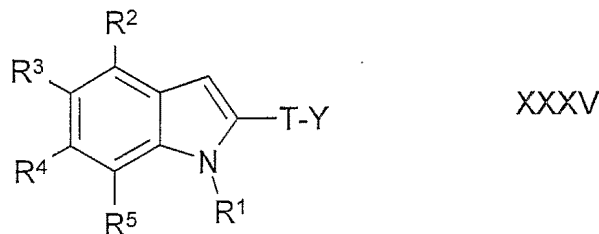
式 I V の化合物は、次のようにして調製することができる：

( a ) 上で定義された式 X X I V の化合物と式 X X X I V



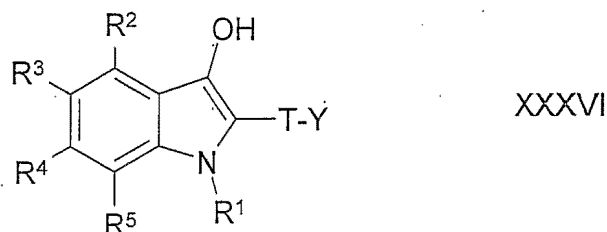
(上式中、 $R^1$  と  $L^2$  は上で定義された通りである) の化合物又は上で定義された式 I I  
I I の化合物との、例えば上で式 I の化合物の調製について先に記載したもの (プロセス (   
i i ) 及び ( i ) ) と同様の反応条件下での反応；

( b )  $L^1$  がハロゲンを表す式 I V の化合物に対して、式 X X X V



(上式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、T 及び Y は上で定義された通りである) の化  
合物と、ハライド原子源として知られている試薬又は試薬混合物との反応。例えば臭化物  
原子の場合、N-プロモスクシンイミド、臭素又は 1,2-ジプロモテトラクロロエタンを  
用いることができ、ヨウ化物原子の場合、ヨウ素、ジヨードエタン、ジヨードテトラクロ  
ロエタンあるいは Na I 又は K I と N-クロロスクシンイミドの混合物を用いることがで  
き、塩化物原子の場合、N-クロロスクシンイミドを使用することができ、フッ化物原子  
の場合、1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアピシクロ[2.2.2]オクタン  
ビス(テトラフルオロボレート)、1-フルオロピリジニウムトリフレート、二フッ化キセ  
ノン、 $CF_3OF$  又はフッ化ペルクロリルを使用することができる。この反応は当業者に  
知られた条件下で適切な溶媒 (例えばアセトン、ベンゼン又はジオキサン) 中で実施する  
ことができる；又は

( c )  $L^1$  がスルホネート基を表す式 I V の化合物に対して、式 X X X V I



10

20

30

40

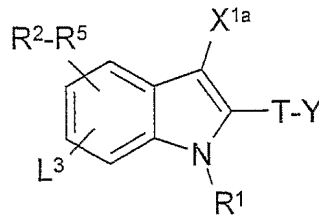
50

(上式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $T$ 及び $Y$ は上で定義された通りである)の化合物と、ヒドロキシル基をスルホネート基に転化させるための適切な試薬(例えば塩化トシル、塩化メシル、無水トリフリック酸等)との、当業者に知られた条件下での反応。

【0071】

式VIの化合物は、

(a)  $D$ が $-C(O)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-$ 、 $C_{2-4}$ アルキレン又は $-S(O)_2-$ を表す式VIの化合物に対して、式XXXVII



XXXVII

10

(上式中、 $X^{1a}$ 、 $L^3$ 、 $R^1$ 、 $R^2-R^5$ 、 $T$ 及び $Y$ は上で定義された通りである(特に $L^3$ はハロ、例えばプロモを表しうる))の化合物を、上で定義された式Xの化合物(ここで、 $L^4$ は特に $-B(OH)_2$ を表す)と、例えば上で式Iの化合物の調製について先に記載したもの(プロセス(vi))と同様の反応条件下で反応させることにより;

(b) 上で定義された式XXVの化合物を、上で定義された式IIIの化合物と、例えば上で式Iの化合物の調製について先に記載したもの(プロセス(i))と同様の反応条件下で反応させることにより;又は

(c)  $X^{1a}$ が $-CHO$ を表す式VIの化合物に対して、上で定義された式XXVの対応化合物を、DMFと例えば塩化オキサリル、ホスゲン又は $P(O)Cl_3$ (等)の混合物と、適切な溶媒系(例えばDMF又はジクロロメタン)中で反応させることにより、調製することができる。

20

【0072】

式IXの化合物は、上で定義された式XXVIの化合物を、上で定義された式IIIの化合物と、例えば上で式Iの化合物の調製について先に記載したもの(プロセス(i))と同様の反応条件下で反応させることにより調製することができる。

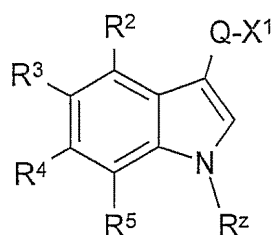
$L^3$ が $L^2$ を表す式IXの化合物は、 $L^3$ が $L^1$ を表す式IXの化合物を、 $L^1$ 基を $L^2$ 基に転化させるための適切な試薬と反応させることにより調製することができる。この転化は、当業者に知られた方法により実施することができ、例えば $L^3$ が4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イルである式IXの化合物は、試薬ビス(ピナコラト)ジボロンと、 $L^3$ が $L^1$ を表す式IXの化合物とを、例えば上の式Iの化合物の調製について上述したもの(プロセス(ii))と同様の反応条件下で反応させることにより調製することができる。

30

【0073】

$L^5$ が適切なアルカリ金属、例えばリチウムを表す式XIV、XXI、XXVII及びXXXIIIの化合物は、式XIV又はXXVIIの化合物の場合には、式XXVI

40

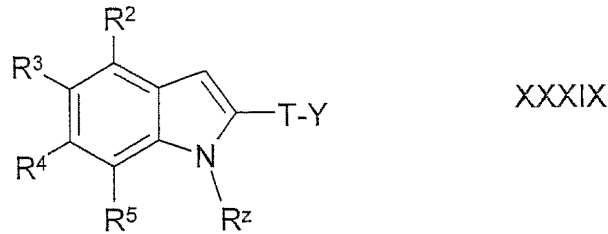


XXXVIII

の化合物を、又は式XXI又はXXXIIIの化合物の場合には、式XXXIX

50





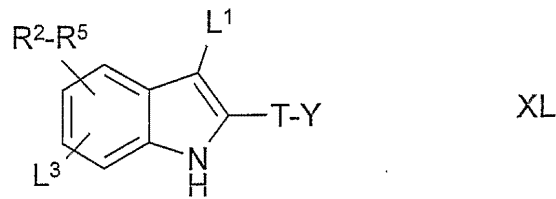
の化合物（双方の式中、 $R^Z$ が $R^1$ （式XIV及びXXIの化合物の場合）又はPG（式XXVII及びXXXIIの化合物の場合）を表し、PG、Q、 $X^1$ 、T、Y、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が上で定義した通りである）を、適切な塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミド又はBuLiと、標準的な条件下で反応させることによって調製することができる。 $L^5$ が他の基（例えば亜鉛ベース基又はハロ）を表す式XIV、XXI、XXVII及びXXXIIの化合物は当業者によく知られた適切な交換反応によって調製することができる。例えば、 $L^5$ が-Mg-ハライドを表す式XIV、XXI、XXVII及びXXXIIの化合物は、 $L^5$ がハロを表す式XIV、XXI、XXVII又はXXXII（必要ならば）の対応化合物から、例えばプロセス工程(vi)について上に記載されたもののような条件下で調製することができる。 $L^5$ が例えば亜鉛ベース離脱基、ハロ又はボロン酸基を表す式XIV、XXI、XXVII及びXXXIIの化合物は、 $L^5$ がアルカリ金属を表す式XIV、XXI、XXVII又はXXXIIの対応化合物を、例えば金属交換反応（例えばZn金属交換反応）によって、ハロ基の導入のための適切な試薬（例えば式IVの化合物の調製について上に記載した試薬）との反応（プロセス工程(b)）によって、又はボロン酸基の導入に対して、例えばボロン酸又はその保護された誘導体（例えばビス(ピナコラト)ジボロン又はホウ酸トリエチル）と反応させることによって、調製され得る。これらの反応の全てにおいて、（必要に応じて）続いて脱保護が標準的な条件下でなされ得る。

【0074】

式XVI及びXXX、及びXIX及びXXXIIの化合物は、Tが単結合を表し、Yが $-C(O)OR^{9a}$ をそれぞれ表す式I又は式IIの対応化合物を、対応する一級アルコールまで（例えばLiAlH<sub>4</sub>を使用して）還元し、続いて得られた関連中間体を、式XVI又はXXXの化合物の調製の場合には、SOCl<sub>2</sub>、MeSO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>又は臭素と反応させ、続いて適切なシアン化物イオン（例えばNaCN又はKCN）と反応させ、又は式XIX又はXXXIIの化合物の調製の場合には、MnO<sub>2</sub>のような適切な酸化剤の存在下でアルデヒドに酸化することによって調製することができ、全ての場合、当業者によく知られた反応条件下でなされる。後者の場合、当業者には、エステル基をアルデヒドまで直接還元する適切な試薬（例えばDIBAL）を用いることができることが分かるであろう。

式XVII及びXXXIの化合物は、Tが単結合を表し、Yが $-C(O)OR^{9a}$ を表す式I又は式IIの対応化合物を、対応する一級アミド（例えば $R^{9a}$ がHのとき、SOCl<sub>2</sub>と続いてアンモニア反応させ、又は $R^{9a}$ がH以外のとき、アンモニアとの反応によって）に転化させ、得られた中間体を、例えばPOCl<sub>3</sub>のような適切な脱水剤の存在下で脱水させることによって調製することができ、全ての場合、当業者によく知られた反応条件下である。

式XXIVの化合物は標準的な方法によって調製することができる。例えば、Dが単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-$ 、C<sub>2-4</sub>アルキレン又は $-S(O)_2-$ を表す式XXIVの化合物は、式XL



(上式中、 $L^1$ 、 $L^3$ 、 $R^2 - R^5$ 、 $T$ 及び $Y$ は上で定義された通りである)の化合物を、上で定義した式 $X$ の化合物と、例えば上の式 $I$ の化合物の調製について上述したもの(プロセス(vi))と同様の反応条件下で反応させることにより調製することができる。

10

## 【0075】

式 $III$ 、 $V$ 、 $VA$ 、 $VII$ 、 $VIIIA$ 、 $VIIIB$ 、 $VIIIC$ 、 $X$ 、 $XI$ 、 $XII$ 、 $XIII$ 、 $XV$ 、 $XVA$ 、 $XVI$ 、 $XIXA$ 、 $XX$ 、 $XXII$ 、 $XXIII$ 、 $XXV$ 、 $XXVI$ 、 $XXVII$ 、 $XXIX$ 、 $XXXIV$ 、 $XXXV$ 、 $XXXVI$ 、 $XXXVII$ 、 $XXXIX$ 及び $XL$ の化合物は、商業的に入手可能であるか、文献において知られており、又は適切な試薬及び反応条件を使用して入手可能な出発材料から、ここに記載された方法と類似したものか、又は標準的な技術に従って、一般的な合成法によって、得ることができる。この点において、当業者は、とりわけ、「Comprehensive Organic Synthesis」B. M. Trost及びI. Fleming, Pergamon Press, 1991を参考にしうる。

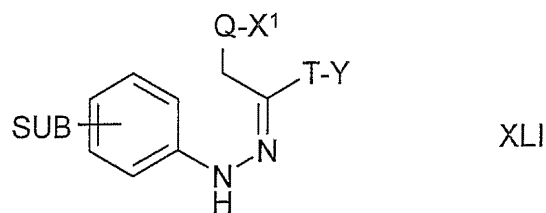
20

## 【0076】

式 $II$ 、 $IV$ 、 $VI$ 、 $IX$ 、 $XII$ 、 $XIV$ 、 $XVI$ 、 $XVII$ 、 $XVIII$ 、 $XIX$ 、 $XXI$ 、 $XXIV$ 、 $XXV$ 、 $XXVI$ 、 $XXVII$ 、 $XXVIII$ 、 $XXIX$ 、 $XXX$ 、 $XXXI$ 、 $XXXII$ 、 $XXXIII$ 、 $XXXV$ 、 $XXXVI$ 、 $XXXVII$ 、 $XXXVIII$ 、 $XXXIX$ 及び $XL$ のインドール類は、標準的な複素環化学テキスト(例えば「Heterocyclic Chemistry」、J. A. Joule, K. Mills 及び G. F. Smith, 第3版, Chapman & Hallから出版、又は「Comprehensive Heterocyclic Chemistry II」、A. R. Katritzky, C. W. Rees及びE. F. V. Scriven, Pergamon Press, 1996)を参考にし、及び/又は次の一般的手順に従い調製することができる。

例えば、式 $II$ 、 $XXVI$ 及び $XXVII$ の化合物は、次の式 $XLI$ ：

30

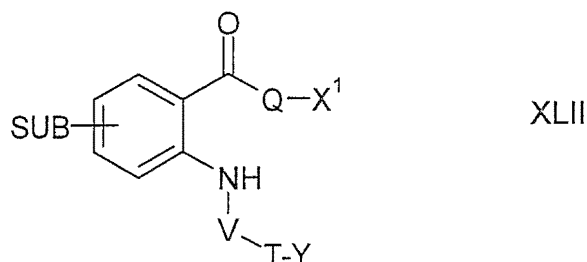


(上式中、 $SUB$ は、生成される関連化合物(この場合は、それぞれ式 $II$ 、 $XXVI$ 、又は $XXVII$ の化合物)に存在する置換パターンを表し、 $Q$ 、 $X^1$ 、 $T$ 及び $Y$ は上で定義したものである)の化合物を、当業者に知られているフィッシャーインドール合成条件下で反応させることにより調製され得る。

40

## 【0077】

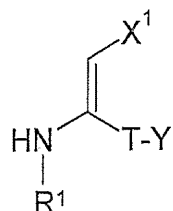
式 $II$ 及び $XXVI$ の化合物は、別法として、式 $XLII$



50

(上式中、Vは-C(O)-か-CH<sub>2</sub>-を表し、Q、SUB、X<sup>1</sup>、T及びYが上で定義した通りである)の化合物を反応させることにより、調製することができる。Vが-C(O)-を表す場合、分子内環化は、例えば極性非プロトン溶媒(例えばTHF)の存在下で室温にて、当業者に知られた条件下で還元剤、例えばTiCl<sub>3</sub>/C<sub>8</sub>K、TiCl<sub>4</sub>/Zn又はSmI<sub>2</sub>によって誘導することができる。Vが-CH<sub>2</sub>-を表す場合、反応は当業者に知られている分子内縮合反応条件下にて塩基の存在下で実施しうる。

D<sup>c</sup>が-O-を表し、-OH基が5位にあり(つまりR<sup>3</sup>)、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が全てHを表し、Qが単結合を表す式XXVIIの化合物は、式XLIII



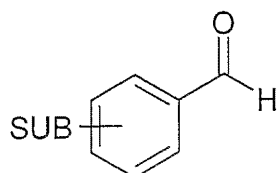
XLIII

10

の化合物又はその互変異性体(ここで、X<sup>1</sup>は上で定義された通りで、好ましくは-C(O)OR<sup>9a</sup>であり、T、Y、R<sup>1</sup>及びR<sup>9a</sup>は上で定義されたとおりである)を、当業者に知られた条件下でベンゾキノンと反応させることによりNenitzescuインドール合成を介して調製することができる。

【0078】

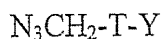
式XXXIXの化合物は、式XLIV



XLIV

20

(上式中、SUBは上で定義した通りである)の化合物を、式XLV



XLV

30

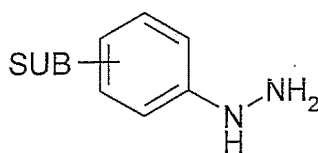
(上式中、Tは上で定義したものであり、好ましくは単結合又は置換されていてもよいアリーレン又はヘテロアリーレンであり、Yは上で定義したものであり、Tが単結合を表す場合は、好ましくは-C(O)OR<sup>9a</sup>を表し、ここでR<sup>9a</sup>は好ましくは水素を表さない)の化合物と、当業者に知られた条件(すなわち、縮合反応を誘導し、続いて熱的に誘導される環化がなされる条件)下で反応させ、続いて1(N)位を保護することにより調製され得る。

40

【0079】

式XLIの化合物は、

(a)式XLVI



XLVI

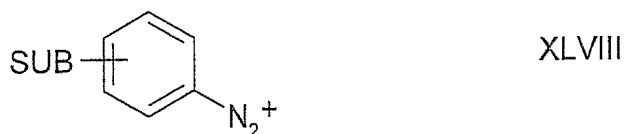
(上式中、SUBは上で定義したものである)の化合物と、式XLVII

50

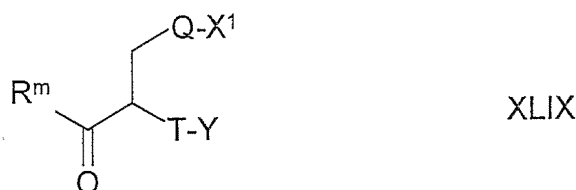


(上式中、Q、X<sup>1</sup>、T及びYは上で定義したものである)  
 の化合物を、当業者に知られている条件下で反応させるか；又は  
 (b)式XLVIIII

10



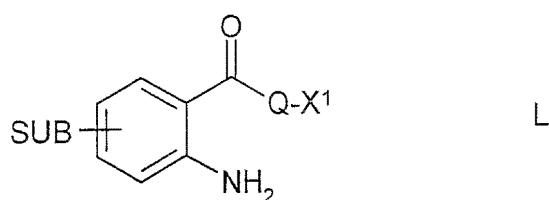
(上式中、SUBは上で定義したものである)の化合物と、式XLIX



20

(上式中、R<sup>m</sup>はOH、O-C<sub>1-6</sub>アルキル又はC<sub>1-6</sub>アルキルを表し、Q、X<sup>1</sup>、  
 T及びYは上で定義したものである)の化合物を、例えば当業者に知られているジャップ  
 -クリンゲマン(Japp-Klingemann)条件下で反応させる、  
 ことにより調製することができる。

式XLIXの化合物は、式L



30

(上式中、SUB、Q及びX<sup>1</sup>は上で定義したものである)の化合物と式LI



40

(上式中、T、Y及びVは上で定義したものである)の化合物とを、標準的なカップリン  
 グ条件下で反応させることによって調製することができる。

式XLIX、XLIV、XLV、XLVI、XLVII、XLVIII、L及びLIの化合物は、商業的に入手可能であり、文献において知られているか、又は適  
 切な試薬及び反応条件を使用して入手可能な出発材料から、ここに記載された方法と類似  
 したものか、又は標準的な技術に従って、一般的な合成法によって、得ることができる。  
 この点において、当業者は、とりわけ、「Comprehensive Organic Synthesis」B. M. Tro  
 st及びI. Fleming, Pergamon Press, 1991を参考にすることができる。

【0080】

50

本発明の最終的な化合物又は関連した中間体における置換基  $X^1$ 、 $T$ 、 $Y$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $Q$  は、当業者によく知られている方法により、上述した方法の後又は間に、一又は複数回、修飾されてもよい。そのような方法の例には、置換、還元、酸化、アルキル化、アシル化、加水分解、エステル化、及びエーテル化が含まれる。前駆体基は、異なったそのような基に、又は式 I に定義した基に、反応列の間の任意の時間に变化させることができる。例えば、 $Y$  が  $-C(O)OR^{9a}$  を表し、 $R^{9a}$  が最初は水素を表さない（よって、エステル官能基を形成）場合、当業者は、合成の任意の段階（例えば最終段階）において、関連置換基が加水分解されて、カルボン酸官能基（その場合、 $R^{9a}$  は水素になる）を形成しうることを理解するであろう。この点については、当業者は「Comprehensive Organic Functional Group Transformations」A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn 及び C. W. Rees, Pergamon Press, 1995 をまた参考にできる。

10

本発明の化合物は一般的な技術を使用して、その反応混合物から分離することができる。

#### 【0081】

上述した以下に記載するプロセスにおいて、中間化合物の官能基は保護基によって保護することが必要な場合があることは当業者には理解されるであろう。

官能基の保護及び脱保護は上述のスキームの反応の前又は後に起こりうる。

保護基は当業者によく知られ以下に記載するような技術に従って取り除くことができる。例えば、ここで記載された保護化合物 / 中間体は標準的な脱保護技術を使用して非保護化合物に化学的に転化されうる。

20

関連する化学のタイプが保護基の必要性及びタイプ並びに合成を達成するための反応系列に影響する。

保護基の使用は、「Protective Groups in Organic Chemistry」, J W F McOmie 編, Plenum Press (1973)、及び「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第3版, T.W. Greene 及び P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999) に十分に記載されている。

#### 【0082】

医療及び医薬用途

本発明の化合物は医薬として表示される。本発明の更なる側面では、医薬としての使用のための本発明の化合物が提供される。

本発明の化合物は所定の薬理学的活性を有しているけれども、そのような活性は持たないが、非経口的に又は経口的に投与された後、体内で代謝されて本発明の化合物を形成しうる、本発明の化合物のある種の薬学的に許容可能な（例えば「保護された」）誘導体が存在し得、又は調製され得る。（そのような活性が、代謝されて生じる「活性」化合物の活性よりもかなり低いという条件で、ある薬理学的活性を持ちうる）そのような化合物は、従って本発明の化合物の「プロドラッグ」として記述されうる。

30

「本発明の化合物のプロドラッグ」には、我々は、経口又は非経口投与後に、予め定められた時間（例えば、約1時間）内に実験的に検出可能な量で本発明の化合物を形成する化合物を含める。本発明の化合物の全てのプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。

#### 【0083】

更に、（限定されないが  $R^{9a}$  が水素以外である式 I の化合物を含む）本発明のある種の化合物は、薬理学的活性を有していないか又は最小であるが、非経口的に又は経口的に投与された後、体内で代謝されて、（限定されないが  $R^{9a}$  が水素を表す式 I の化合物を含む）このような薬理学的活性を有する本発明の化合物を形成しうる。そのような化合物（それらが代謝されて生じる本発明の「活性」化合物の活性よりもかなり低い、ある薬理学的活性を持ちうる化合物を含む）も「プロドラッグ」として記述され得る。

40

よって、本発明の化合物は、薬理学的活性を有し、及び / 又は非経口的に又は経口的に投与された後、体内で代謝されて、薬理学的活性を有する化合物が形成されるために、有用である。

本発明の化合物は、M A P E G ファミリーのメンバーの活性を阻害しうるために特に有用である。

50

## 【0084】

本発明の化合物は、プロスタグランジンEシンターゼ（特にミクロソームプロスタグランジンEシンターゼ-1 (mPGE S-1)）の活性を（例えば選択的に）阻害し得る、すなわち、例えば以下に記載の試験で実証されうるように、mPGE S-1又はmPGE S-1酵素が一部を形成する錯体の作用を妨げ、及び/又はmPGE S-1調節効果を発現し得るために、特に有用である。よって、本発明の化合物は、PGE S、特にmPGE S-1の阻害が必要とされる病状の治療に有用であり得る。

本発明の化合物は、例えば、Eur. J. Biochem., 208, 725-734 (1992)に記載されているような試験において示されるように、ロイコトリエンC<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>)の活性を阻害し得、よってLTC<sub>4</sub>の阻害が必要とされる症状の治療に有用であり得る。本発明の化合物はまた例えばMol. Pharmacol., 41, 873-879 (1992)に記載されているもののような試験で示されるように、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質 (FLAP)の活性を阻害しうる。

よって、本発明の化合物は、炎症の治療に有用であることが期待される。

## 【0085】

「炎症」という用語は、上で述べたもののような身体外傷、感染、慢性疾患によって誘発されうる局所的又は全身性保護反応、及び/又は外部刺激に対する化学的及び/又は生理学的反応（例えばアレルギー反応の一部として）によって特徴付けられる任意の症状を含むと当業者に理解される。有害な薬剤と傷ついた組織の双方を破壊、希釈又は隔離する作用をするあらゆるそのような応答は、例えば発熱、腫れ、痛み、発赤、血管拡張及び/又は血流増加、白血球の罹患領域への侵入、機能喪失及び/又は炎症症状に伴うことが知られている任意の他の徴候に顕れうる。

よって、「炎症」という用語は、任意の炎症疾患、障害又は症状自体、それを伴う炎症要素を持つ任意の症状、及び/又はとりわけ急性、慢性、潰瘍、特異性、アレルギー性及び壊死性炎症、及び当業者に知られている炎症の他の形態を含む、徴候として炎症を特徴とする任意の症状を含むものとまた理解される。よって、その用語はまた本発明の目的に対して炎症痛、痛み一般及び/又は発熱を含む。

## 【0086】

従って、本発明の化合物は、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、炎症性大腸炎、過敏性腸症候群、炎症性痛覚、発熱、偏頭痛、頭痛、腰痛、線維筋痛、筋膜障害、ウイルス感染症（例えばインフルエンザ、一般的な風邪、帯状疱疹、C型肝炎及びAIDS）、細菌感染症、真菌感染症、月経困難症、火傷、外科又は歯科処置、悪性腫瘍（例えば乳癌、大腸癌、及び前立腺癌）、高プロスタグランジンE症候群、古典的パーター症候群、アテローム性動脈硬化症、痛風、関節炎、骨関節炎、若年性関節炎、関節リウマチ、リウマチ熱、強直性脊椎炎、ホジキン病、全身性エリテマトーデス、脈管炎、膵炎、腎炎、滑液包炎、結膜炎、虹彩炎、強膜炎、ブドウ膜炎、創傷治癒、皮膚炎、湿疹、乾癬、発作、真性糖尿病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病及び多発性硬化症、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、鼻炎、潰瘍、冠状動脈性心臓病、サルコイドーシス、炎症要素を伴う任意の他の疾患の治療に有用であり得る。

## 【0087】

本発明の化合物は、例えば患者の骨損失の低減のような、炎症機序に関連しない効果もまた持ちうる。この点で挙げることができる症状には、骨粗鬆症、変形性骨関節炎、パジエット病及び/又は歯周病が含まれる。本発明の化合物はよって患者における骨ミネラル濃度の増大、並びに骨折の発生低減及び/又は治癒にも有用である。

本発明の化合物は、上述の症状の治癒的及び/又は予防的治療の双方に有効である。

本発明の更なる側面では、PGE SのようなMAPEGファミリーのメンバー（例えばmPGE S-1）、LTC<sub>4</sub>及び/又はFLAPに関連し、及び/又はその阻害によって調節されうる疾患の治療方法、及び/又はPGE SのようなMAPEGファミリーのメンバー（特にmPGE S-1）、LTC<sub>4</sub>及び/又はFLAPの活性の阻害が所望され及び/又は必要とされる疾患（例えば炎症）の治療方法であって、上述の本発明の化合物の治

10

20

30

40

50

療的有効量を、そのような症状を患っているか、又はそのような症状に罹りやすい患者に投与することを含む方法が提供される。

【0088】

「患者」は哺乳動物(ヒトを含む)の患者を含む。

「有効量」という用語は、治療される患者に治療効果を付与する化合物の量を意味する。その効果は客観的(すなわち、ある試験又はマーカーで測定可能)であっても、又は主観的(すなわち、患者が効果の顕れを示すか又は感じる)であってもよい。

本発明の化合物は通常は経口的、静脈内、皮下的、口腔的、経直腸的、皮膚的、経鼻的、経気管的、経気管支的、舌下の、任意の他の非経口経路又は吸入によって、薬学的に許容可能な投薬形態で投与される。

本発明の化合物は単独で投与してもよいが、好ましくは、経口投与のための錠剤、カプセル剤又はエリキシル剤、直腸投与のための坐薬、非経口又は筋肉内投与のための滅菌液又は懸濁液等々を含む既知の医薬製剤によって投与される。

そのような製剤は標準的な、及び/又は認められている薬務に従って調製することができる。

【0089】

よって、本発明の更なる側面では、上で定義した本発明の化合物を、薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合して含む医薬製剤が提供される。

本発明の化合物は、また、炎症の治療に有用な他の治療剤(例えば、NSAID及びコキシブ)と併用することができる。

本発明のさらなる側面では、

(A)上に定義した本発明の化合物と；

(B)炎症の治療に有用な他の治療剤；

を含む組み合わせ品であって、成分(A)及び(B)の各々が薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合されて製剤化されている組み合わせ品が提供される。

そのような組み合わせ品は他の治療剤との併用での本発明の化合物の投与をもたらし、よって、その製剤の少なくとも一つが本発明の化合物を含み、少なくとも一つが他の治療剤を含む別個の製剤として提供でき、あるいは組み合わせ調製物(すなわち、本発明の化合物と他の治療剤を含む単一製剤として提供される)として提供(つまり製剤化)され得る。

【0090】

よって、更に次のものが提供される：

(1)上で定義した本発明の化合物、炎症の治療に有用な他の治療剤、及び薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体を含む医薬製剤；及び

(2)(a)上で定義した本発明の化合物を、薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合して含む医薬製剤と；

(b)炎症の治療に有用な他の治療剤を、薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合して含む医薬製剤；

の成分を含むパーツのキットであって、成分(a)及び(b)がそれぞれ他方と併用して投与するのに適した形態で提供されるキット。

【0091】

本発明の化合物は様々な用量で投与できる。経口、肺及び局所投与用量は、約0.01 mg/kg体重/日(mg/kg/日)から約100 mg/kg/日、好ましくは約0.01から約10 mg/kg/日、より好ましくは約0.1から約5.0 mg/kg/日の範囲であり得る。例えば経口投与では、組成物は典型的には約0.01 mgから約500 mg、好ましくは約1 mgから約100 mgの活性成分を含む。静脈投与では、最も好ましい用量は一定速度の注入の間、約0.001から約10 mg/kg/時間の範囲である。有利には、化合物は単一の毎日用量で投与することができ、あるいは毎日の全用量を、毎日2回、3回又は4回の分割量で投与することができる。

何れにせよ、医師又は当業者であれば、個々の患者に最も適し、投与経路、治療される

10

20

30

40

50

べき症状のタイプと重症度、並びに治療される特定の患者の種、年齢、体重、性別、腎機能、肝機能及び応答によって変わり得る実際の用量を決定することができるであろう。上記の用量は平均的な場合の例である；より高い又は低い用量範囲が有利となる個々の症例ももちろん有り得、それも本発明の範囲内である。

#### 【0092】

本発明の化合物には、それらが、M A P E Gファミリーのメンバーの効果的で、好ましくは選択的な阻害剤、例えばプロスタグランジンEシンターゼ(P G E S)、特にミクロソームプロスタグランジンEシンターゼ-1(m P G E S-1)の阻害剤であるという利点がある。本発明の化合物は、他のC O X生成アラキドン酸代謝産物の生成を減じることなく、特定のアラキドン酸代謝産物P G E<sub>2</sub>の生成を低減させ、よって上述した関連する副作用を生じないであろう。

また本発明の化合物は、それらが、上述の効能等に用いられるかどうかにかかわらず、従来技術で知られている化合物よりも、より効能があり、毒性が少なく、より長く作用し、より強力で、副作用がより少なく、より吸収されやすく、及び/又はより良好な薬物動態学的プロファイルを有し(例えばより高い経口バイオアベイラビリティ及び/又はより低いクリアランス)を持ち、及び/又は他の有用な薬理的、物理的、又は化学的性質を有するという利点を持っている。

#### 【0093】

##### 生物学的試験

アッセイでは、ヒトm P G E S-1が、基質P G H<sub>2</sub>がP G E<sub>2</sub>に転化される反応を触媒する。m P G E S-1を大腸菌で発現させ、膜画分を、20 mMのN a P iバッファーp H 8.0に溶解させ、-80 で保存する。アッセイでは、m P G E S-1を、2.5 mMのグルタチオンを含む0.1 MのK P iバッファーp H 7.35に溶解させる。停止溶液は、F e C l<sub>2</sub>(25 mM)及びH C l(0.15 M)を含むH<sub>2</sub>O / M e C N(7/3)からなる。アッセイを室温で96ウェルプレートにおいて実施する。P G E<sub>2</sub>量の分析は逆相H P L C(3.9 x 150 mmのC 18カラムを具備するウォーターズ(Waters) 2795)を用いて実施する。移動相は、T F A(0.056%)を含むH<sub>2</sub>O / M e C N(7/3)からなり、ウォーターズ2487 UV検出器を用いて195 nmで吸光度を測定する。

次のものを順に各ウェルに添加する：

1. グルタチオンと共に、100 µLのm P G E S-1がK P iバッファーに入ったもの。全タンパク質濃度：0.02 mg / mL。
2. D M S Oに1 µLの阻害剤が入ったもの。室温で25分間、プレートをインキュベート。
3. 4 µLの0.25 mMのP G H<sub>2</sub>溶液。室温で60秒、プレートをインキュベート。
4. 100 µLの停止溶液。

サンプル当たり180 µLをH P L Cで分析。

#### 【実施例】

#### 【0094】

本発明を次の実施例によって例証するが、そこでは次の省略を用いる場合がある：

c y	シクロヘキシル
d b a	ジベンジリデンアセトン
D I B A L	水素化ジイソブチルアルミニウム
D M A P	4,4-ジメチルアミノピリジン
D M F	ジメチルホルムアミド
D M S O	ジメチルスルホキシド
D P E p h o s	ビス-(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテル
E t O A c	酢酸エチル
H P L C	高速液体クロマトグラフィー
M e C N	アセトニトリル



MS	質量スペクトル
NMR	核磁気共鳴
rt	室温
TMEDA	N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン

xantphos 9, 9-ジメチル-4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-キサンテン

以下に記載した合成において特定される出発材料と化学試薬は例えばシグマ-アルドリッチファインケミカルズ社から商業的に入手可能である。

【0095】

10

実施例 1

2-カルボキシメチル-1-(4-ジエチルアミノフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 3-(4-ジエチルアミノフェニルアミノ)-ペント-2-エン二酸ジエチルエステル  
N, N-ジエチル-1, 4-フェニレンジアミン (7.1 g, 42.8 mmol)、1, 3-アセトン-ジカルボン酸ジエチルエステル (7.8 mL, 42.8 mmol)、触媒量の p-トルエンスルホン酸及び  $\text{CHCl}_3$  (50 mL) を、Dean-Starkトラップで水を除去しながら還流下で6時間加熱した。混合物を濃縮し、副題化合物を更なる精製をすることなく次の工程で使用した。

(b) 1-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル

20

3-(4-ジエチルアミノフェニルアミノ)-ペント-2-エン二酸ジエチルエステル (11.9 g, 34.2 mmol、上の工程 (a) 参照)、1, 4-ベンゾキノン (4.62 g, 42.8 mmol) 及び無水 MeCN (70 mL) の混合物を 70 °C で2日間、4 °C で1日間、撹拌した。固形物を集め、MeCNから再結晶化させた。収量 4.5 g (30%)。

(c) 1-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

1-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル (200 mg, 0.46 mmol、上の工程 (b) 参照)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (83 mg, 0.46 mmol)、4-トリフルオロメチルベンゼンポロン酸 (129 mg, 0.68 mmol)、ピリジン (55  $\mu\text{L}$ 、0.68 mmol)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (94  $\mu\text{L}$ 、0.68 mmol)、モレキュラーシーブ 4 及び無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) の混合物を rt で2日間撹拌し、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物を得た。収量 150 mg、56%。

30

(d) 2-カルボキシメチル-1-(4-ジエチルアミノフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

1-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (150 mg, 0.26 mmol、上の工程 (c) 参照)、NaOH (水性、2 M、2 mL) 及びジオキサン (2 mL) の混合物を 120 °C で6時間撹拌し、冷却し、HCl (水性、1 M) で pH 4 に酸性化し、 $\text{EtOAc}$  で抽出した。混合した抽出物を水とブラインで洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、灰色の粉末として表題化合物を得た。収量 90 mg (66%)、融点 234 - 236 °C。

40

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ : 1.09-1.29 (m, 6H); 3.23-3.61 (m, 4H); 3.85 (s, 1H); 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 6.95 (dd, J = 8.8 and 2.1 Hz, 1H); 7.02-7.27 (m, 5H); 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.80 (d, 1H)。

【0096】

実施例 2

2-カルボキシメチル-1-(4-クロロフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)

50

## インドール-3-カルボン酸

(a) 3-(4-クロロフェニルアミノ)ペント-2-エン二酸ジエチルエステル

4-クロロアニリンから実施例1の工程(a)に従って副題化合物を調製した。

(b) 1-(4-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル

3-(4-クロロフェニルアミノ)ペント-2-エン二酸ジエチルエステル(42.8 mmol、実施例2の工程(a)参照)から実施例1の工程(b)に従って副題化合物を調製した。収量2.8 g(16%)。

(c) 1-(4-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

10

1-(4-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル(185 mg、0.46 mmol、実施例2の工程(b)参照)と4-トリフルオロメチルベンゼンボロン酸(129 mg、0.68 mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量145 mg(58%)。

(d) 2-カルボキシメチル-1-(4-クロロフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-1H-インドール-3-カルボン酸

1-(4-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(140 mg、0.25 mmol、実施例2の工程(c)参照)、NaOH(水性、2 M、2 mL)及びジオキサン(2 mL)の混合物を120 で4.5時間攪拌し、冷却し、H<sub>2</sub>Oで希釈し、HCl(水性、1 M)でpH2に酸性化し、EtOAcで抽出した。混合した抽出物を水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濃縮した。残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 mL)で処理して、白色固形物として表題化合物を得て、これをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH(9:1)から再結晶化させた。収量45 mg(37%)、融点274-276。

20

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 4.01 (s, 2H); 6.96-7.22 (m, 4H); 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7.63-7.88 (m, 5H); 12.3-13.0 (br s, 2H)。

【0097】

## 実施例3

2-カルボキシメチル-1-フェニル-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

30

(a) 3-フェニルアミノペント-2-エン二酸ジエチルエステル

アニリンから実施例1の工程(a)に従って副題化合物を調製した。

(b) 2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-フェニルインドール-3-カルボン酸エチルエステル

3-フェニルアミノペント-2-エン二酸ジエチルエステル(30 mmol、実施例3の工程(a)参照)から実施例1の工程(b)に従って副題化合物を調製した。収量0.92 g(8%)。

(c) 2-エトキシカルボニルメチル-1-フェニル-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-フェニルインドール-3-カルボン酸エチルエステル(170 mg、0.46 mmol、実施例3の工程(b)参照)と4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸(129 mg、0.68 mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量150 mg(64%)。

40

(d) 2-カルボキシメチル-1-フェニル-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-1-フェニル-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(130 mg、0.25 mmol、実施例3の工程(c)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。化合物はCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH(9:1)からの再結晶化によって精製した。収量45 mg(39%)、融点255-257。

50

mp200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ : 3.99 (s, 2H); 6.97-7.07 (m, 2H); 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.41-7.52 (m, 2H); 7.59-7.75 (m, 5H); 7.79 (d, J = 1.7 Hz, 1H); 12.45-12.6 (br s, 2H)。

【0098】

#### 実施例 4

2-カルボキシメチル-1-(4-メトキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 3-(4-メトキシフェニルアミノ)ペント-2-エン二酸ジエチルエステル

p-アニシジンから実施例 1 の工程 (a) に従って副題化合物を調製した。

(b) 2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

3-(4-メトキシフェニルアミノ)ペント-2-エン二酸ジエチルエステル (3.00 g、9.8 mmol、実施例 4 の工程 (a) 参照) から実施例 1 の工程 (b) に従って副題化合物を調製した。収量 1.55 g (41%)。

(c) 1-(4-メトキシフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (176 mg、0.46 mmol、実施例 4 の工程 (b) 参照) と 4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (129 mg、0.68 mmol) から実施例 1 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。収量 140 mg (56%)。

(d) 2-カルボキシメチル-1-(4-メトキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

1-(4-メトキシフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (125 mg、0.23 mmol、実施例 4 の工程 (c) 参照) から実施例 2 の工程 (d) に従って表題化合物を調製した。収量 72 mg (64%)、融点 248 - 250 。

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ : 3.86 (s, 3H); 3.97 (s, 2H); 6.95-7.06 (m, 2H); 7.10 (d, J = 8.5 Hz; 2H); 7.14-7.25 (m, 2H); 7.38 (d, J = 8.7 Hz; 2H); 7.69 (d, J = 8.5 Hz; 2H); 7.77 (d, 1H); 12.3-12.7 (br s, 2H)。

【0099】

#### 実施例 5

2-カルボキシメチル-1-(3-メトキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 3-(3-メトキシフェニルアミノ)ペント-2-エン二酸ジエチルエステル

m-アニシジンから実施例 1 の工程 (a) に従って副題化合物を調製した。

(b) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(3-メトキシフェニル)-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル

3-(3-メトキシフェニルアミノ)ペント-2-エン二酸ジエチルエステル (30 mmol、実施例 5 の工程 (a) 参照) から実施例 1 の工程 (b) に従って副題化合物を調製した。収量 875 mg (8%)。

(c) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(3-メトキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(3-メトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (183 mg、0.46 mmol、実施例 5 の工程 (b) 参照) と 4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (129 mg、0.68 mmol) から実施例 1 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。収量 170 mg (68%)。

(d) 2-カルボキシメチル-1-(3-メトキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-1-(3-メトキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (125 mg、0.23 mmol

、実施例 5 の工程 ( c ) 参照) から実施例 2 の工程 ( d ) に従って表題化合物を調製した。  
。収量 80 mg ( 53% )、融点 237 - 239 。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), : 3.81 (s, 3H); 3.90-4.03 (m, 2H); 5.76 (s, 1H); 6.9  
6-7.24 (m, 7H); 7.56 (t, J = 8.2 Hz; 1H); 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7.78 (d, J =  
2.0 Hz, 1H); 12.3-13.0 (br s, 1H)。

【 0 1 0 0 】

#### 実施例 6

1-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-2-カルボキシメチル-5-(4-トリフルオロメ  
チルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

( a ) 3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルアミノ)ペンタ-2-エン二酸ジエチルエ  
ステル

ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルアミンから実施例 1 の工程 ( a ) に従って副題化  
合物を調製した。

( b ) 1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロ  
キシインドール-3-カルボン酸エチルエステル

3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルアミノ)ペンタ-2-エン二酸ジエチルエステ  
ル ( 30 mmol、実施例 6 の工程 ( a ) 参照) から実施例 1 の工程 ( b ) に従って副題化  
合物を調製した。収量 2.36 g ( 19% )。

( c ) 1-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-  
トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

1-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロ  
キシインドール-3-カルボン酸エチルエステル ( 189 mg、0.46 mmol、実施例 6  
の工程 ( b ) 参照) と 4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 ( 129 mg、0.68  
mmol ) から実施例 1 の工程 ( c ) に従って副題化合物を調製した。収量 175 mg、  
68%。

( d ) 1-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-2-カルボキシメチル-5-(4-トリフル  
オロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

1-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-トリ  
フルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル ( 170 mg、0  
.3 mmol、実施例 6 の工程 ( c ) 参照) から実施例 2 の工程 ( d ) に従って表題化  
合物を調製した。収量 132 mg ( 88% )。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), : 4.00 (s, 2H); 6.19 (s, 2H); 6.92 (dd, J = 8.2及び1  
.9 Hz, 1H); 6.97-7.06 (m, 2H); 7.06-7.19 (m, 4H); 7.64-7.74 (m, 2H); 7.76 (d, J =  
2.0 Hz, 1H); 12.40-12.6 (br s, 2H)。

【 0 1 0 1 】

#### 実施例 7

2-カルボキシメチル-1-(4-カルボキシメチルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチル  
フェノキシ)インドール-3-カルボン酸

( a ) 3-(4-エトキシカルボニルメチルフェニルアミノ)ペンタ-2-エン二酸ジエチル  
エステル

4-アミノフェニル酢酸エチル ( 3.00 g、16.7 mmol ) から実施例 1 の工程  
( a ) に従って副題化合物を調製した。

( b ) 2-カルボキシメチル-1-(4-カルボキシメチルフェニル)-5-ヒドロキシイン  
ドール-3-カルボン酸エチルエステル

3-(4-エトキシカルボニルメチルフェニルアミノ)ペンタ-2-エン二酸ジエチル  
エステル ( 16.7 mmol、実施例 7 の工程 ( a ) 参照) から実施例 1 の工程 ( b ) に従  
って副題化合物を調製した。収量 540 mg ( 5.4% )。

( c ) 2-カルボキシメチル-1-(4-カルボキシメチルフェニル)-5-(4-トリフル  
オロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-カルボキシメチル-1-(4-カルボキシメチルフェニル)-5-ヒドロキシイン  
ドール-

3-カルボン酸エチルエステル (235 mg、0.5 mmol、実施例7の工程(b)参照)と4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (143 mg、0.75 mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量122 mg、41%。

(d) 2-カルボキシメチル-1-(4-カルボキシメチルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

2-カルボキシメチル-1-(4-カルボキシメチルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (120 mg、0.2 mmol、実施例7の工程(c)参照)から実施例1の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量105 mg (98%)。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), : 3.75 (s, 2H); 4.00 (s, 2H); 6.88-7.27 (m, 4H); 7.29-7.88 (m, 7H); 12.2-12.9 (br s, 3H)。 10

【0102】

実施例8

2-カルボキシメチル-1-(3-クロロフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 3-(3-クロロフェニルアミノ)ペンタ-2-エン二酸ジエチルエステル

3-クロロアニリンから実施例1の工程(a)に従って副題化合物を調製した。

(b) 1-(3-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル

3-(3-クロロフェニルアミノ)ペンタ-2-エン二酸ジエチルエステル (30 mmol、実施例8の工程(a)参照)から実施例1の工程(b)に従って副題化合物を調製した。収量425 mg (3.5%)。 20

(c) 1-(3-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

1-(3-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル (141 mg、0.35 mmol、実施例8の工程(b)参照)と4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (100 mg、0.53 mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量120 mg (63%)。

(d) 2-カルボキシメチル-1-(3-クロロフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸 30

1-(3-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (115 mg、0.21 mmol、実施例8の工程(c)参照)から実施例1の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量78 mg (68%)、融点236 - 238。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), : 4.02 (s, 2H); 7.03 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H); 7.07-7.18 (m, 3H); 7.43-7.54 (m, 1H); 7.59-7.74 (m, 5H); 7.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H); 12.2-13.0 (br S5 2H)。

【0103】

実施例9

2-カルボキシメチル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸 40

(a) 3-(4-トリフルオロメトキシフェニルアミノ)ペンタ-2-エン二酸ジエチルエステル

4-トリフルオロメトキシアニリンから実施例1の工程(a)に従って副題化合物を調製した。

(b) 2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

3-(4-トリフルオロメトキシフェニルアミノ)ペンタ-2-エン二酸ジエチルエステル (8.90 g、24.6 mmol)から実施例1の工程(b)に従って副題化合物を調製した。収量3.1 g (31%)。 50

(c) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(158 mg、0.35 mmol、実施例9の工程(b)参照)と4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量135 mg(65%)。

(d) 2-カルボキシメチル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(130 mg、0.22 mmol、実施例9の工程(c)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量85 mg(60%)、融点257-259。

10

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 4.04 (s, 2H); 7.03 (dd,  $J = 8.9$  及び  $2.1$  Hz, 1H); 7.07-7.17 (m, 3H); 7.53-7.75 (m, 6H); 7.79 (d,  $J = 2.1$  Hz; 1H); 12.4-12.75 (br s, 2H)。

【0104】

実施例10

2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 3-(4-イソプロピルフェニルアミノ)ペント-2-エン二酸ジエチルエステル  
クミジンから実施例1の工程(a)に従って副題化合物を調製した。

20

(b) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル

3-(4-イソプロピルフェニルアミノ)ペント-2-エン二酸ジエチルエステル(30 mmol、実施例10の工程(a)参照)から実施例1の工程(b)に従って副題化合物を調製した。収量3.6 g(29%)。

(c) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル(143 mg、0.35 mmol、実施例10の工程(b)参照)と4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸(100 mg、0.53 mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量110 mg(57%)。

30

(d) 2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(110 mg、0.19 mmol、実施例10の工程(c)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量78 mg(82%)、融点250-252。

40

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 1.29 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H); 3.04 (heptet,  $J = 7.0$  Hz, 1H); 3.97 (s, 2H); 7.00 (dd,  $J = 8.9$  及び  $2.0$  Hz, 1H); 7.04-7.17 (m, 3H); 7.32-7.43 (m, 2H); 7.47-7.59 (m, 2H); 7.64-7.75 (m, 2H); 7.78 (d,  $J = 2.0$  Hz; 1H); 12.3-12.7 (br s, 2H)。

【0105】

実施例11

2-カルボキシメチル-1-(2-メトキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 3-(2-メトキシフェニルアミノ)ペント-2-エン二酸ジエチルエステル  
o-アニジジンから実施例1の工程(a)に従って副題化合物を調製した。

(b) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(2-メトキシフェニル)-5-ヒドロキシインドール

50

### ル-3-カルボン酸エチルエステル

3-(2-メトキシフェニルアミノ)ペンタ-2-エン二酸ジエチルエステル(30 mmol、実施例11の工程(a)参照)から実施例1の工程(b)に従って副題化合物を調製した。収量1.4 g(12%)。

(c) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(2-メトキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-1-(2-メトキシフェニル)-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル(139 mg、0.35 mmol、実施例11の工程(b)参照)と4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量120 mg(63%)。

(d) 2-カルボキシメチル-1-(2-メトキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-1-(2-メトキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(82 mg、0.23 mmol、実施例11の工程(c)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量82 mg(77%)、融点237-239。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), : 3.55 (d, J = 17.2 Hz, 1H); 3.73 (s, 3H); 4.21 (d, J = 17.2 Hz, 1H); 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.99 (dd, J = 8.8 Hz, 2.1 Hz, 1H); 7.07-7.16 (m, 2H); 7.20 (dd, J = 7.4 Hz, 1H); 7.30-7.40 (m, 2H); 7.56-7.74 (m, 3H); 7.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H) 12.3-12.7 (br s, 2H)。

【0106】

### 実施例12

2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

(a) 3-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)ペンタ-2-エン二酸ジエチルエステル

4-イソプロポキシアニリンから実施例1の工程(a)に従って副題化合物を調製した。

(b) 2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

3-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)ペンタ-2-エン二酸ジエチルエステル(30 mmol、実施例12の工程(a)参照)から実施例1の工程(b)に従って副題化合物を調製した。収量3.8 g(33%)。

(c) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(250 mg、0.59 mmol)と4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸(167 mg、0.88 mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製し、精製しないで次の工程で使用した。

(d) 2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(265 mg、0.47 mmol、上の工程(c)参照)、NaOH(水性、2M、2.5 mL)及びEtOH(15 mL)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量176 mg(70%)、融点158。

200 MHz <sup>1</sup>H NMRスペクトル: (DMSO-d<sub>6</sub>), : 1.40 (t, J = 1.1 Hz, 3H); 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 6H); 3.98 (s, 2H); 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H); 4.64 (heptet, J = 6.0 Hz, 1H); 6.90-7.11 (m, 6H); 7.24-7.32 (m, 2H); 7.51-7.61 (m, 2H); 7.77 (dd, J = 2.1 Hz, 1H); 10.5-11.4 (br s, 1H)。

【0107】

10

20

30

40

50

## 実施例 13

2-カルボキシメチル-1-(5-メトキシピリジン-2-イル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 3-(5-メトキシピリジン-2-イルアミノ)ペント-2-エン二酸ジエチルエステル  
5-メトキシピリジン-2-イルアミンから実施例1の工程(a)に従って副題化合物を調製した。

(b) 2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(5-メトキシピリジン-2-イル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

3-(5-メトキシピリジン-2-イルアミノ)ペント-2-エン二酸ジエチルエステル(30 mmol、実施例13の工程(a)参照)から実施例2の工程(b)に従って副題化合物を調製した。収量560 mg(5%)。 10

(c) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(5-メトキシピリジン-2-イル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(5-メトキシピリジン-2-イル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(139 mg、0.35 mmol、実施例13の工程(b)参照)と4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸(100 mg、0.53 mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量110 mg(58%)。

(d) 2-カルボキシメチル-1-(5-メトキシピリジン-2-イル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸 20

2-エトキシカルボニルメチル-1-(5-メトキシピリジン-2-イル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(100 mg、0.18 mmol、実施例13の工程(c)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量72 mg(82%)、融点237-239。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), : 3.96 (s, 3H); 4.04 (s, 2H); 7.02 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H); 7.06-7.17 (m, 4H); 7.65-7.75 (m, 2H); 7.78 (d, J = 2.1 Hz; 1H); 7.82 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H); 8.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H); 12.3-12.8 (br s, 2H)。

【0108】

## 実施例 14

2-カルボキシメチル-1-(9-エチルカルバゾール-3-イル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸 30

(a) 3-(9-エチルカルバゾール-3-イルアミノ)ペント-2-エン二酸ジエチルエステル  
3-アミノ-9-エチルカルバゾールから実施例1の工程(a)に従って副題化合物を調製した。

(b) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(9-エチルカルバゾール-3-イル)-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル

3-(9-エチルカルバゾール-3-イルアミノ)ペント-2-エン二酸ジエチルエステルから実施例1の工程(b)に従って副題化合物を調製した。収量1.52 g(16%)。

(c) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(9-エチルカルバゾール-3-イル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル 40

2-エトキシカルボニルメチル-1-(9-エチルカルバゾール-3-イル)-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル(170 mg、0.35 mmol、実施例14の工程(b)参照)と4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸(100 mg、0.53 mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量130 mg(60%)。

(d) 2-カルボキシメチル-1-(9-エチルカルバゾール-3-イル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-1-(9-エチルカルバゾール-3-イル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(130 mg、0.21 mmol、実施例14の工程(c)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合 50



物を調製した。収量 82 mg (68%)、融点 243 - 245 。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), : 1.40 (t, J = 6.8 Hz, 3H); 3.89-4.15 (m, 2H); 4.46-4.64 (m, 2H); 6.98 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H); 7.04-7.18 (m, 3H); 7.19-7.34 (m, 1H); 7.39-7.61 (m, 2H); 7.63-7.77 (m, 3H); 7.78-7.99 (m, 2H); 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 8.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 12.3-13.0 (br s, 2H)。

【0109】

実施例 15

2-カルボキシメチル-1-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 3-(4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)ペント-2-エン二酸ジエチルエステル

10

4-モルホリノアニリンから実施例 1 の工程 (a) に従って副題化合物を調製した。

(b) 2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

3-(4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)ペント-2-エン二酸ジエチルエステル (7.24 g、20 mmol、実施例 15 の工程 (a) 参照) から実施例 1 の工程 (b) に従って副題化合物を調製した。収量 4.50 g (50%)。

(c) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (158 mg、0.35 mmol、実施例 15 の工程 (b) 参照) と 4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (100 mg、0.53 mmol) から実施例 1 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。収量 120 mg (57%)。

20

(d) 2-カルボキシメチル-1-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (120 mg、0.2 mmol、実施例 15 の工程 (c) 参照) から実施例 2 の工程 (d) に従って表題化合物を調製した。収量 72 mg (67%)、融点 257 - 259 。

30

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), : 3.18-3.30 (m, 4H); 3.71-3.84 (m, 4H); 3.97 (s, 2H); 6.99 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H); 7.03-7.21 (m, 5H); 7.22-7.34 (m, 2H); 7.65-7.74 (m, 2H); 7.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H); 12.3-12.6 (br s, 2H)。

【0110】

実施例 16

2-カルボキシメチル-1-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 3-(4-ジメチルアミノフェニル)ペント-2-エン二酸ジエチルエステル

N,N-ジメチル-1,4-フェニレンジアミンから実施例 1 の工程 (a) に従って副題化合物を調製した。

40

(b) 1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル

3-(4-ジメチルアミノフェニル)ペント-2-エン二酸ジエチルエステル (30 mmol、実施例 16 の工程 (a) 参照) から実施例 1 の工程 (b) に従って副題化合物を調製した。収量 1.21 g (9.4%)。

(c) 1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル (144 mg、0.35 mmol、実施例 16 の工程 (b) 参照) と 4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (100 mg、0.53 mmol)

50

1) から実施例 1 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。収量 70 mg (35%) 。

(d) 2-カルボキシメチル-1-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (70 mg、0.13 mmol、実施例 16 の工程 (c) 参照) から実施例 2 の工程 (d) に従って表題化合物を調製した。収量 42 mg (65%)、融点 235 - 237 。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 3.01 (s, 6H); 3.95 (s, 2H); 6.82-6.94 (m, 2H); 6.98 (dd, J = 8.8 Hz, 1H); 7.02-7.15 (m, 3H); 7.16-7.26 (m, 2H); 7.65-7.73 (m, 2H); 7.76 (d, 1H); 12.3-12.6 (br s, 2H)。

10

【0111】

実施例 17

2-カルボキシメチル-1-(4-ピペリジン-4-イルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 3-(4-ピペリジン-4-イルフェニルアミノ)ペンタ-2-エン二酸ジエチルエステル 4-ピペリジノアニリンから実施例 1 の工程 (a) に従って副題化合物を調製した。

(b) 2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-ピペリジン-4-イルフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

3-(4-ピペリジン-4-イルフェニルアミノ)ペンタ-2-エン二酸ジエチルエステル (28.4 mmol、実施例 17 の工程 (a) 参照) から実施例 1 の工程 (b) に従って副題化合物を調製した。収量 2.43 g (15%) 。

20

(c) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-ピペリジン-4-イルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-ピペリジン-4-イルフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (203 mg、0.45 mmol、実施例 17 の工程 (b) 参照) と 4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸から実施例 1 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。収量 160 mg (60%) 。

(d) 2-カルボキシメチル-1-(4-ピペリジン-4-イルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

30

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-ピペリジン-4-イルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (160 mg、0.27 mmol、実施例 17 の工程 (c) 参照) から実施例 2 の工程 (d) に従って表題化合物を調製した。収量 82 mg (56%)、融点 256 - 258 。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 1.50-1.74 (m, 6H); 3.18-3.38 (m, 4H, DMSO とオーバーラップ); 3.96 (s, 2H); 6.99 (dd, J = 8.9 及び 2.1 Hz, 1H); 7.03-7.17 (m, 5H); 7.18-7.28 (m, 2H); 7.65-7.74 (m, 2H); 7.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H); 12.3-12.7 (br s, 2H)。

【0112】

実施例 18

2-カルボキシメチル-5-(7-クロロキノリン-4-イルオキシ)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 5-(7-クロロキノリン-4-イルオキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (100 mg、0.22 mmol; 実施例 9 の工程 (b) 参照)、4,7-ジクロロキノリン (66 mg、0.33 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60 mg、0.43 mmol) 及び DMF (2 mL) の混合物を 100 - 110 で 3 時間攪拌し、冷却し、H<sub>2</sub>O (20 mL) で希釈し、Et<sub>2</sub>O (30 mL) で抽出した。抽出物を H<sub>2</sub>O で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、濃縮し、クロマトグラフィーに

40

50

よって精製して、表題化合物を得た。収量 48 mg (36%)。

(b) 2-カルボキシメチル-5-(7-クロロキノリン-4-イルオキシ)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

5-(7-クロロキノリン-4-イルオキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (40 mg、0.065 mmol、上の工程 (a) 参照)、NaOH (50 mg)、水 (1 mL) 及び EtOH (1 mL) の混合物を還流下で 1 時間加熱した。EtOH を真空で除去し、混合物を HCl (水性、1 M) で pH 4 に酸性化した。固形物を濾過して、表題化合物を得た。収量 33 mg (91%)。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), : 4.08 (s, 2H); 6.77 (d, J = 5.8 Hz, 1H); 7.21 (s, 2H); 7.59-7.75 (m, 4H); 7.83 (dd, J = 1.7 Hz, 9.0 Hz, 1H); 7.98 (s, 1H); 8.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H); 8.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 8.82 (d, J = 5.8 Hz, 1H); 11.5-14.0 (br S5 2H)。

10

【0113】

実施例 19

1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イルオキシ)インドール-2,3-ジカルボン酸

(a) 5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル

N-(4-イソプロポキシフェニル)アミノフマル酸ジメチルエステル (1.57 g、5.40 mmol)、p-ベンゾキノン (0.60 g、5.6 mmol) 及び BF<sub>3</sub> エーテル (0.83 mL、5.8 mmol) から副題化合物を調製した。GDR 第 61800 号 (1967) の手順を参照。収量 1.40 g (71%)。

20

(b) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イルオキシ)インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル

5-ヒドロキシインドール-1-(4-イソプロポキシフェニル)-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル (104 mg、0.27 mmol、上の工程 (a) 参照) と 2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン (74 mg、0.41 mmol) から実施例 18 の工程 (a) に従って副題化合物を調製した。収量 100 mg (70%)。

(c) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イルオキシ)インドール-2,3-ジカルボン酸

30

1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イルオキシ)インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル (90 mg、0.17 mmol)、実施例 19 の工程 (a) 参照) から実施例 18 の工程 (b) に従って副題化合物を調製した。収量 50 mg (59%)。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), : 1.32 (d, J = 5.9 Hz, 6H); 3.0-5.0 (br s, 2H); 4.70 (heptet, J = 5.9 Hz, 1H); 7.02-7.17 (m, 4H); 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.30-7.40 (m, 2H); 7.92 (s, 1H); 8.22 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H); 8.54 (s, 1H)。

【0114】

実施例 20

40

1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(3-カルバモイルピリジン-2-イルオキシ)インドール-2,3-ジカルボン酸

(a) 5-(3-カルバモイルピリジン-2-イルオキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル

5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル (100 mg、0.26 mmol、実施例 19 の (a) 参照) と 2-クロロ-3-カルバモイルピリジン (100 mg、0.63 mmol) から実施例 18 の工程 (a) に従って副題化合物を調製した。収量 70 mg (54%)。

(b) 5-(3-カルバモイルピリジン-2-イルオキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2,3-ジカルボン酸

50

5-(3-カルバモイルピリジン-2-イルオキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル(70 mg、0.14 mmol、上の工程(a)参照)から実施例18の工程(b)に従って表題化合物を調製した。収量49 mg(74%)、融点236-238。

$^{1}\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 1.32 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H); 3.0-4.5 (br s, 2H); 4.71 (m, 1H); 7.05-7.15 (m, 4H); 7.19 (dd,  $J = 7.2, 5.1$  Hz, 1H); 7.32-7.44 (m, 2H); 7.78 (d, 1H); 7.89 (br s, 2H); 8.11-8.14 (m, 1H); 8.16 (dd,  $J = 5.2, 1.8$  Hz, 1H)。

#### 【0115】

##### 実施例21

2-カルボキシメチル-5-(5-クロロメチルピリジン-2-イルオキシ)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

a) 5-(5-クロロメチルピリジン-2-イルオキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

$\text{K}_2\text{CO}_3$  (138 mg、1.00 mmol)、2-クロロ-5-クロロメチルピリジン(32 mg、0.2 mmol)及び18-クラウン-6(5 mg)を、2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(90 mg、0.2 mmol、実施例9の工程(b)参照)及びDMF(5 mL)の混合物に加えた。混合物を70で48時間攪拌し、冷却し、EtOAcで希釈し、セライト(登録商標)で濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製した。収量60 mg(52%)。

b) 2-カルボキシメチル-5-(5-クロロメチルピリジン-2-イルオキシ)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

水(5 mL)中のNaOH(17 mg、0.43 mmol)を、EtOH(15 mL)中の5-(5-クロロメチルピリジン-2-イルオキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(50 mg、0.086 mmol、上の工程(a)参照)にゆっくりと添加した。混合物をrtで48時間攪拌し、HCl(水性)の添加により中和し、濃縮し、分取TLCによって精製した。収量35 mg(74%)、融点168-170。

$^1\text{H NMR}$  スペクトル: (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); 3.96 (s, 2H); 4.48 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H); 5.15 (s, 2H); 6.86-7.00 (m, 2H); 7.36 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H); 7.37-7.52 (m, 5H); 7.65 (d, 1H); 7.79 (dd,  $J = 8.3$  Hz, 1H); 8.50 (s, 1H)。

#### 【0116】

##### 実施例22

2-カルボキシメチル-5-(5-クロロメチルピリジン-2-イルオキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

a) 5-(5-クロロメチルピリジン-2-イルオキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(106 mg、0.25 mmol、実施例12の工程(b)参照)と2-クロロ-5-クロロメチルピリジン(41 mg、0.25 mmol)から実施例21の工程(a)に従って副題化合物を調製した。収量90 mg(66%)。

b) 2-カルボキシメチル-5-(5-クロロメチルピリジン-2-イルオキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

5-(5-クロロメチルピリジン-2-イルオキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(90 mg、0.16 mmol、上の工程(a)参照)から実施例21の工程(b)に従って表題化合物を調製した。収量61 mg(71%)、融点153-155。

$^1\text{H NMR}$  スペクトル: (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.40 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H); 1.45 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H); 3.96 (s, 2H); 4.46 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H); 4.62 (heptet,  $J = 6.0$  Hz, 1H)

10

20

30

40

50

; 5.14 (s, 2H); 6.88 (dd, J = 8.9, 2.3Hz, 1H); 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 6.92-7.07 (m, 2H); 7.20-7.30 (m, 2H, CHCl<sub>3</sub>とオーバーラップ); 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H); 7.80 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H); 8.50 (s, 1H); 9.8-11.4 (br s, 1H)。

【0117】

#### 実施例 23

2-カルボキシメチル-5-(5-クロロメチルピリジン-2-イルオキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

EtOH (10 mL) 中の 2-カルボキシメチル-5-(5-クロロメチルピリジン-2-イルオキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (40 mg、0.076 mmol、実施例 22 の工程 (b) 参照) に、H<sub>2</sub>O (10 mL) 中の NaOH (400 mg、10 mmol) をゆっくりと加えた。混合物を 50 で 48 時間攪拌し、HCl (水性) で中和し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製した。収量 26 mg (69%)、融点 167 - 169 。

200 MHz <sup>1</sup>H NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)、 : 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 6H); 3.82 (s, 2H); 4.71 (heptet, J = 6.0 Hz, 1H); 5.19 (s, 2H); 6.88 (d, 2H); 7.06-7.17 (m, 2H); 7.23-7.34 (m, 2H); 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.98 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H); 8.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H); 12.2-13.8 (br s, 2H)。

【0118】

#### 実施例 24

2-カルボキシメチル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジニルオキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジニルオキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル (140 mg、0.31 mmol、実施例 9 の工程 (b) 参照) と 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (112 mg、0.62 mmol) から実施例 21 の工程 (a) に従って副題化合物を調製した。収量 87 mg (47%)。

(b) 2-カルボキシメチル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジニルオキシ)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジニルオキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (80 mg、0.13 mmol、上の工程 (a) 参照)、NaOH (水性、1 M、1.1 mL)、EtOH (0.5 mL) 及び THF (0.5 mL) の混合物を 100 で 9 時間攪拌し、冷却し、H<sub>2</sub>O で希釈し、クエン酸 (水性、1 M) で pH 5 に酸性化した。沈殿物を集め、H<sub>2</sub>O 及び Et<sub>2</sub>O で洗浄して 30 mg (42%)、融点 203 の表題化合物を得た。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)、 : 3.81 (s, 2H); 6.95-7.11 (m, 2H); 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 7.56-7.73 (m, 4H); 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H); 8.21 (dd, J = 2.1 Hz and 8.7 Hz, 1H); 8.50-8.58 (m, 1H)。

【0119】

#### 実施例 25

2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジニルオキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

(a) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジニルオキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル (250 mg、0.59 mmol) と 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (160 mg、0.88 mmol) から実施例 21 の工程

(a) に従って副題化合物を調製した。収量 269 mg (80%)。

(b) 2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジニルオキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジニルオキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (260 mg、0.46 mmol、上の工程 (a) 参照)、NaOH (水性、1 M、1.4 mL) 及び EtOH (2 mL) の混合物を 50 で 2.5 時間攪拌し、冷却し、H<sub>2</sub>O (4 mL) で希釈し、EtOAc で洗浄し、クエン酸 (水性、1 M) で pH 5 に酸性化し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製した。収量 144 mg (58%)。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)、 $\delta$ : 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 6H); 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 3.99 (s, 2H); 4.45 (q, J = 7.1 Hz, 2H); 4.63 (heptet, J = 6.1 Hz, 1H); 6.94-7.13 (m, 5H); 7.20-7.32 (m, 2H); 7.83-7.93 (m, 2H); 8.44 (s, 1H)。

【0120】

実施例 26

2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジニルオキシ)インドール-3-カルボン酸

2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジニルオキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (140 mg、0.26 mmol、実施例 25 の工程 (b))、NaOH (水性、2 M、0.6 mL) 及び EtOH (1 mL) を 90 で 7 時間加熱することによって、表題化合物を調製した。収量 124 mg (92%)、融点 202。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)、 $\delta$ : 1.33 (d, J = 5.9 Hz, 6H); 3.98 (s, 2H); 4.73 (heptet, J = 5.9 Hz, 1H); 7.02 (s, 2H); 7.10-7.19 (m, 2H); 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 7.29-7.40 (m, 2H); 7.79 (s, 1H); 8.20 (dd, J = 8.8 Hz and 2.0 Hz, 1H); 8.53 (s, 1H); 12.50 (s, 2H)。

【0121】

実施例 27

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジニルオキシ)インドール-3-カルボン酸

2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジニルオキシ)インドール-3-カルボン酸 (85 mg、0.16 mmol、実施例 26 参照)、EtOH (0.8 mL) 及び HCl (EtOH 中 1 M、0.1 mL) の混合物を還流下で 20 分加熱し、濃縮し、水で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (水性、飽和) で中和し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。収量 45 mg (52%)、融点 202。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)、 $\delta$ : 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 1.40 (d, J = 6.1 Hz, 6H); 4.07 (s, 2H); 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H); 4.62 (heptet, J = 6.1 Hz, 1H); 6.94-7.12 (m, 5H); 7.21-7.32 (m, 2H); 7.88 (dd, J = 8.8 Hz and 2.4 Hz, 1H); 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 8.45 (d, 1H)。

【0122】

実施例 28

2-カルボキシメチル-5-(3-シアノ-6-メチル-2-ピリジニルオキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-5-(3-シアノ-6-メチル-2-ピリジニルオキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (250 mg、0.59 mmol、実施例 12 の (b) 参照) と 2-クロロ-6-メチルニコチノニトリル (135 mg、0.88 mmol) が

10

20

30

40

50

ら実施例 24 の工程 ( a ) に従って副題化合物を調製した。収量 280 mg ( 88 % )。  
 ( b ) 2-カルボキシメチル-5-(3-シアノ-6-メチル-2-ピリジン-イルオキシ)-1-(4-  
 -イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-(3-シアノ-6-メチル-2-ピリジニルオキシ)-1-(  
 4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル ( 275 mg、0  
 . 51 mmol、上の工程 ( a ) 参照)、1 M の NaOH ( 水性、1 M、1.52 mL )  
 及び EtOH ( 3 mL ) を 50 で 1 時間加熱した。上に記載したようにして表題化合物  
 を分離した。収量 203 mg ( 77 % )、融点 179 。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>)、 : 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.33 (d, J = 6.  
 0 Hz, 6H); 2.31 (s, 3H); 3.95 (s, 2H); 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H); 4.73 (heptet, J  
 = 6.0 Hz, 1H); 7.04 (d, 2H); 7.10-7.20 (m, 3H); 7.30-7.40 (m, 2H); 7.82 (t, 1H)  
 ; 8.27 (d, J= 7.8 Hz, 1H); 12.2-13.2 (br s, 1H)。

【 0 1 2 3 】

実施例 29

2-カルボキシメチル-5-(3-カルボキシ-6-メチル-2-ピリジニル-オキシ)-1-(4-イ  
 ソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

( a ) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(3-メトキシ  
 カルボニル-6-メチル-2-ピリジニルオキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-イン  
 ドール-3-カルボン酸エチルエステル ( 250 mg、0.59 mmol、実施例 12 の ( 20  
 b ) 参照)、2-クロロ-6-メチルニコチン酸メチルエステル ( 163 mg、0.88 m  
 mol)、18-クラウン-6 ( 16 mg、0.06 mmol ) 及び DMF ( 2 mL ) から  
 実施例 24 の工程 ( a ) に従って副題化合物を調製した。反応混合物を 90 で 4 日間加  
 熱し、前に記載したようにして処理した。収量 80 mg ( 32 % )。

( b ) 2-カルボキシメチル-5-(3-カルボキシ-6-メチル-2-ピリジニル-オキシ)-1-(  
 4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(3-メトキシカル  
 ボニル-6-メチル-2-ピリジニルオキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル ( 6  
 0 mg、0.10 mmol、実施例 29 の工程 ( a ) 参照) から実施例 3 に従って表題化  
 合物を調製した。収量 20 mg ( 40 % )、融点 179 。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>)、 : 1.33 (d, J = 5.9 Hz, 6H); 2.26 (s, 3H);  
 3.87 (s, 2H); 4.73 (heptet, J = 5.9 Hz, 1H); 6.90 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H); 6.97  
 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 7.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 7.10-7.19 (m, 2H); 7.30-7.39 (m,  
 2H); 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 8.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 12.3-13.5 (br s, 3H)。

【 0 1 2 4 】

実施例 30

5-(3-アミノカルボニル-6-メチル-2-ピリジン-イルオキシ)-2-カルボキシメチル-1  
 -(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

( 2-カルボキシメチル-5-(3-シアノ-6-メチル-2-ピリジニルオキシ)-1-(4-イソ  
 プロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル ( 184 mg、0.36  
 mmol、実施例 28 の工程 ( b ) 参照)、NaOH ( 水性、2 M、0.9 mL ) 及び E  
 tOH ( 1.5 mL ) から実施例 24 の工程 ( b ) に従って表題化合物を調製した。混  
 合物を 80 で 4 時間加熱し、上に記載したようにして表題化合物を分離した。収量 40 m  
 g ( 22 % )、融点 196 。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>)、 : 1.34 (d, J = 5.9 Hz, 6H); 2.24 (s, 3H); 3  
 .72 (s, 2H); 4.73 (heptet J = 5.9 Hz, 1H); 6.95 (s, 2H); 7.094 (d, J = 7.8 Hz, 1  
 H); 7.09-7.20 (m, 2H); 7.29-7.40 (m, 2H); 7.66-7.80 (m, 2H); 7.82 (s, 1H); 8.10  
 (d, J= 7.8 Hz, 1H)。

【 0 1 2 5 】

実施例 31

10

20

30

40

50

2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-インドール-3-カルボン酸エチルエステル (212 mg、0.50 mmol、実施例12の工程(b)参照)と4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸 (154 mg、0.75 mmol) から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量156 mg (53%)。

(b) 2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (150 mg、0.26 mmol、上の工程(a)参照)、NaOH (水性、2 M、1.0 mL) 及びジオキサソ (0.5 mL) の混合物を還流下で6時間加熱した。実施例1の工程(d)に従って表題化合物を分離した。収量87 mg (63%)、融点210。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>)、 $\delta$ : 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 6H); 3.96 (s, 2H); 4.73 (heptet, J = 6.0 Hz, 1H); 6.96 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H); 7.00-7.09 (m, 3H); 7.10-7.20 (m, 2H); 7.28-7.40 (m, 4H); 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 12.2-12.8 (br s, 2H)。

【0126】

実施例32

2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(3-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(3-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル (212 mg、0.50 mmol、実施例12の工程(b)参照)と3-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸から実施例24の工程(a)に従って副題化合物を調製した。収量142 mg (48%)。

(b) 2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(3-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(3-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (140 mg、0.24 mmol、上の工程(a)参照)から実施例24の工程(b)に従って表題化合物を調製した。収量38 mg (30%)、融点197。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>)、 $\delta$ : 1.33 (d, J = 5.9 Hz, 6H); 3.85 (s, 2H); 4.72 (heptet, J = 5.9 Hz, 1H); 6.90-7.10 (m, 5H); 7.10-7.19 (m, 2H); 7.28-7.39 (m, 2H); 7.40-7.52 (m, 1H); 7.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H); 11.7-14.6 (br s, 2H)。

【0127】

実施例33

カルボキシメチル-5-(3-カルボキシフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(3-エトキシカルボニルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (212 mg、0.50 mmol、実施例12の(b)参照)と3-(エトキシカルボニル)フェニルボロン酸 (145 mg、0.75 mmol) から実施例24の工程(a)に従って副題化合物を調製した。収量162 mg、56%。

。

10

20

30

40

50



(b) カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(3-カルボキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(3-エトキシカルボニルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (160 mg、0.28 mmol、上の工程(a)参照)から実施例24の工程(b)に従って表題化合物を調製した。収量90 mg (66%)、融点236。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>)、 $\delta$ : 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 6H); 3.97 (s, 2H); 4.72 (heptet, J = 6.0 Hz, 1H); 6.97 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H); 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 7.08-7.19 (m, 2H); 7.27 (ddd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H); 7.31-7.41 (m, 3H); 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1H); 7.60-7.68 (m, 1H); 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 12.4-12.8 (br s, 3H)。

【0128】

実施例34

2-カルボキシメチル-1-(4-メトキシフェニル)-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-メトキシフェニル)-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-メトキシフェニル)-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル (153 mg、0.40 mmol、実施例4(b)参照)と3-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (114 mg、0.60 mmol)から実施例24の工程(a)に従って副題化合物を調製した。収量166 mg (77%)。

(b) 2-カルボキシメチル-1-(4-メトキシフェニル)-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-メトキシフェニル)-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (160 mg、0.30 mmol、上の工程(a)参照)から実施例24の工程(b)に従って表題化合物を調製した。収量96 mg (66%)、融点210。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>)、 $\delta$ : 3.86 (s, 3H); 3.97 (s, 2H); 6.96-7.08 (m, 2H); 7.14-7.30 (m, 4H); 7.34-7.47 (m, 3H); 7.53-7.64 (m, 1H); 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 12.1-12.7 (br s, 2H)。

【0129】

実施例35

2-カルボキシメチル-5-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1-(4-メトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1-(4-メトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (153 mg、0.40 mmol)と4-イソプロポキシフェニルボロン酸 (108 mg、0.60 mmol)から実施例24の工程(a)に従って副題化合物を調製した。収量111 mg、52%。

(b) 2-カルボキシメチル-5-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1-(4-メトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1-(4-メトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (100 mg、0.19 mmol、上の工程(a)参照)から実施例24の工程(b)に従って表題化合物を調製した。収量70 mg (77%)、融点226。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>)、 $\delta$ : 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 6H); 3.86 (s, 3H); 3.93 (s, 2H); 4.52 (heptet, J = 6.0 Hz, 1H); 6.84-6.99 (m, 6H); 7.11-7.22 (m, 2H); 7.29-7.40 (m, 2H); 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 11.9-12.7 (br s, 2H)。

【0130】

10

20

30

40

50

## 実施例 3 6

2-カルボキシメチル-1-(4-メトキシフェニル)-5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-メトキシフェニル)-5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (153 mg、0.40 mmol、実施例 4 (b) 参照)、Cu(OAc)<sub>2</sub> (73 mg、0.40 mmol) 及び 4-(メチルスルホニル)フェニルボロン酸 (120 mg、0.60 mmol) から実施例 2 4 の工程 (a) に従って副題化合物を調製した。収量 171 mg (77%)。

(b) 2-カルボキシメチル-1-(4-メトキシフェニル)-5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-メトキシフェニル)-5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (165 mg、0.30 mmol、上の工程 (a) 参照) から実施例 2 4 の工程 (b) に従って表題化合物を調製した。収量 100 mg (67%)、融点 222。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)、 $\delta$ : 3.18 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 3.98 (s, 2H); 6.97-7.06 (m, 2H); 7.08-7.24 (m, 4H); 7.33-7.42 (m, 2H); 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 7.83-7.92 (m, 2H); 12.1-12.8 (br s, 2H)。

【0131】

## 実施例 3 7

5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ]-2-カルボキシメチル-1-(4-メトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ]-2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-メトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (153 mg、0.40 mmol、実施例 4 (b) 参照) と 3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (155 mg、0.60 mmol) から実施例 2 4 の工程 (a) に従って副題化合物を調製した。収量 106 mg、43%。

(b) 5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ]-2-カルボキシメチル-1-(4-メトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ]-2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-メトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (100 mg、0.16 mmol、上の工程 (a) 参照) から実施例 2 4 の工程 (b) に従って表題化合物を調製した。収量 80 mg (90%)、融点 232。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)、 $\delta$ : 3.86 (s, 3H); 3.99 (s, 2H); 7.07 (s, 2H); 7.13-7.24 (m, 2H); 7.34-7.45 (m, 2H); 7.59 (s, 2H); 7.76-7.86 (m, 2H); 12.1-12.9 (br s, 2H)。

【0132】

## 実施例 3 8

1-(4-tert-ブチルフェニル)-2-カルボキシメチル-5-(5-カルボキシピリジン-2-イルオキシ)-6-クロロインドール-3-カルボン酸

(a) 3-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)ペンタ-2-エン二酸ジエチルエステル

4-tert-ブチルアニリンから実施例 1 の工程 (a) に従って副題化合物を調製した。

(b) 1-(4-tert-ブチルフェニル)-6-クロロ-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル

3-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)ペンタ-2-エン二酸ジエチルエステル (6.2 g、18.6 mmol、上の工程 (a) 参照) と 2-クロロ-1,4-ベンゾキノ (3.1 g、22 mmol) から実施例 1 の工程 (b) に従って副題化合物を調製した。収量 266 mg (3%)。

10

20

30

40

50

(c) 1-(4-tert-ブチルフェニル)-6-クロロ-5-(5-ジメチルカルバモイル-ピリジン-2-イルオキシ)-2-エトキシカルボニルメチルインドール-3-カルボン酸エチルエステル

1-(4-tert-ブチルフェニル)-6-クロロ-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル (120 mg、0.26 mmol、上の工程 (b) 参照)、6-クロロ-N,N-ジメチルニコチンアミド (72 mg、0.39 mmol)、 $K_2CO_3$  (181 mg、1.31 mmol) 及び DMF (3 mL) を 115 で 96 時間加熱し、セライト (登録商標) で濾過した。固形物を EtOAc で洗浄し、混合した濾液を濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物を得た。収量 48 mg (78%)。

(d) 1-(4-tert-ブチルフェニル)-2-カルボキシメチル-5-(5-カルボキシピリジン-2-イルオキシ)-6-クロロインドール-3-カルボン酸

1-(4-tert-ブチルフェニル)-6-クロロ-5-(5-ジメチルカルバモイル-ピリジン-2-イルオキシ)-2-エトキシカルボニルメチルインドール-3-カルボン酸エチルエステル (124 mg、4.07 mmol、上の工程 (c) 参照)、NaOH (水性、2 M、1.0 mL) 及びジオキサン (2.0 mL) の混合物を還流下で 48 時間加熱し、冷却し、HCl (水性、1 M) で pH 2 に酸性化し、EtOAc で抽出した。混合した抽出物を  $H_2O$  とブラインで洗浄し、乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。収量 40 mg (36%)、融点 223 - 235。  
200 MHz  $^1H$  NMR スペクトル: (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 1.38 (s, 9H); 3.63 (br s, 2H); 7.07 (s, 1H); 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.37-7.46 (m, 2H); 7.62-7.71 (m, 2H); 7.94 (s, 1H); 8.28 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H); 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H)。

【0133】

実施例 39

2-カルボキシメチル-5-(5-カルボキシピリジン-2-イル)オキシ-1-(4-ジエチルアミノフェニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 1-(4-ジエチルアミノフェニル)-5-(5-ジメチルカルバモイルピリジン-2-イルオキシ)-2-エトキシカルボニルメチルインドール-3-カルボン酸エチルエステル

1-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル (120 mg、0.28 mmol、実施例 1 の工程 (b) 参照) と 6-クロロ-N,N-ジメチルニコチンアミド (78 mg、0.42 mmol) から実施例 38 の工程 (c) に従って表題化合物を調製した。収量 79 mg (48%)。

(b) 2-カルボキシメチル-5-(5-カルボキシピリジン-2-イル)オキシ-1-(4-ジエチルアミノフェニル)インドール-3-カルボン酸

1-(4-ジエチルアミノフェニル)-5-(5-ジメチルカルバモイルピリジン-2-イルオキシ)-2-エトキシカルボニルメチルインドール-3-カルボン酸エチルエステル (79 mg、0.135 mmol、上の工程 (a) 参照) から実施例 38 の工程 (d) に従って表題化合物を調製した。収量 16 mg (23%)。

200 MHz  $^1H$  NMR スペクトル: (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 1.15 (t, J = 6.9 Hz, 6H); 3.42 (q, J = 6.9 Hz, 4H); 3.92 (s, 2H); 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 6.96-7.11 (m, 3H); 7.12-7.22 (m, 2H); 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 8.25 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H); 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

【0134】

実施例 40

5-(5-アミノピリジン-2-イルオキシ)-2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インド

10

20

30

40

50

ール-3-カルボン酸エチルエステル (150 mg、0.35 mmol、実施例12(b)参照)と2-クロロ-5-ニトロピリジン (67 mg、0.42 mmol)から実施例38の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量187 mg (98%)。

(b) 5-(5-アミノピリジン-2-イル)-2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

MeOH (10 mL)中の2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (175 mg、0.32 mmol;上の工程(a)参照)を、Pd-C (10%、60 mg)上で0.5時間、雰囲気温度及び圧で水素化させた。混合物をセライト(登録商標)で濾過し、固形物をEtOAcで洗浄した。混合した液体を濃縮して副題化合物を得た。収量157 mg (95%)。

(c) 5-(5-アミノピリジン-2-イルオキシ)-2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

5-(5-アミノピリジン-2-イルオキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (185 mg、0.36 mmol;上の工程(b)参照)、NaOH (水性、2 M、2 mL)及びEtOH (15 mL)の混合物をrtで20時間攪拌し、HCl (水性、1 M)でpH2に酸性化し、EtOAcで抽出した。混合した抽出物をH<sub>2</sub>Oとブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物を得た。収量130 mg (74%)。

200 MHz <sup>1</sup>H NMRスペクトル: (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 6H); 3.92 (s, 2H); 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H); 4.72 (septet, J = 6.0 Hz, 1H); 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 6.87 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H) 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.05-7.20 (m, 3H); 7.26-7.36 (m, 2H); 7.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H)。

【0135】

実施例41

5-(5-アミノピリジン-2-イルオキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2,3-ジカルボン酸3-メチルエステル

(a) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル

5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル (150 mg、0.39 mmol、実施例12(b)参照)と2-クロロ-5-ニトロピリジン (75 mg、0.47 mmol)から実施例38の工程(c)に従って表題化合物を調製した。収量169 mg (86%)。

(b) 5-(5-アミノピリジン-2-イルオキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル

1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル (169 mg、0.33 mmol、上の工程(a)参照)から実施例40の工程(b)に従って表題化合物を調製した。収量140 mg (87%)。

(c) 5-(5-アミノピリジン-2-イル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2,3-ジカルボン酸3-メチルエステル

5-(5-アミノピリジン-2-イルオキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル (140 mg、0.29 mmol、上の工程(c)参照)から実施例38の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量40 mg (30%)、融点178 - 218 (dec.)。

200 MHz <sup>1</sup>H NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6H); 3.68 (s, 3H); 4.6-5.4 (br s, 2H); 4.66 (heptet, J = 6.0 Hz, 1H); 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 6.74-6.83 (m, 1H); 6.96-7.09 (m, 4H); 7.0-7.2 (br s, 1H), 7.34-7.44 (m, 2H); 7.50 (d, J

10

20

30

40

50

= 2.8 Hz, 1H); 7.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H)。

【 0 1 3 6 】

実施例 4 2

2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (80 mg、0.19 mmol、実施例 12 (b) 参照) と 3-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (54 mg、0.28 mmol) から実施例 1 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。収量 53 mg (50%)。

(b) 2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (53 mg、0.093 mmol、上の工程 (a) 参照) から実施例 2 の工程 (b) に従って表題化合物を調製した。EtOH からの再結晶化後、収量 30 mg (63%)、融点 203。

200 MHz <sup>1</sup>H NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)、 : 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 6H); 3.95 (s, 2H); 4.72 (heptet, J = 6.0 Hz, 1H); 6.93-7.05 (m, 2H); 7.06-7.18 (m, 2H); 7.19-7.47 (m, 5H); 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H); 7.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 12.3-12.6 (br s, 2H)。

【 0 1 3 7 】

実施例 4 3

2-(4-カルボキシフェニル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 1-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)-2-メトキシカルボニルビニル安息香酸メチルエステル

p-イソプロポキシアニリンと 4-メトキシカルボニルベンゾイル酢酸メチルエステルから実施例 1 の工程 (a) に従って副題化合物を調製した。

(b) 5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)インドール-3-カルボン酸メチルエステル

1-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)-2-メトキシカルボニルビニル安息香酸メチルエステル (9.1 mmol、実施例 4 3 の工程 (a) 参照) から実施例 1 の工程 (b) に従って副題化合物を調製した。収量 0.92 g (22%)。

(c) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸メチルエステル

5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)インドール-3-カルボン酸メチルエステル (161 mg、0.35 mmol、実施例 4 3 の工程 (b) 参照) と 4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (100 mg、0.53 mmol) から実施例 1 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。収量 130 mg (62%)。

(d) 2-(4-カルボキシフェニル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸メチルエステル (100 mg、0.16 mmol、実施例 4 3 の工程 (c) 参照) から実施例 2 の工程 (d) に従って表題化合物を調製した。収量 89 mg (72%)、融点 268 - 270。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)、 : 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 6H); 4.61 (heptet, J = 6.0 Hz, 1H); 6.87-6.99 (m, 2H); 7.04-7.29 (m, 6H); 7.43-7.56 (m, 2H); 7.68-7.78 (m, 2H); 7.79-7.86 (m, 2H); 7.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H); 12.0-13.2 (br s, 2H)。

## 【 0 1 3 8 】

## 実施例 4 4

1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-2,3-ジカルボン酸 3-メチルエステル

(a) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル

5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル (250 mg、0.65 mmol、実施例 19 (a) 参照) と 4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸から実施例 1 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。収量 230 mg (67%)。

(b) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-2,3-ジカルボン酸 3-メチルエステル

1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル (230 mg、0.44 mmol; 上の工程 (a) 参照) から実施例 38 の工程 (d) に従って表題化合物を調製した。EtOH からの結晶化後に収量 170 mg (76%)、融点 191。

200 MHz <sup>1</sup>H NMR スペクトル: (DMSO-d<sub>6</sub>, H<sub>2</sub>O), : 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H); 3.56 (s, 3H); 4.70 (heptet, J = 6.0 Hz, 1H); 7.05-7.23 (m, 6H); 7.32-7.41 (m, 2H); 7.67-7.76 (m, 2H); 7.80 (dd, J = 1.8 Hz, 1H)。

## 【 0 1 3 9 】

## 実施例 4 5

5-(4-tert-ブチルフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2,3-ジカルボン酸

(a) 5-(4-tert-ブチルフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル

5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル (250 mg、0.65 mmol、実施例 19 の工程 (a) 参照) と 4-tert-ブチルフェニルボロン酸 (175 mg、0.98 mmol) から実施例 1 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。収量 240 mg (72%)。

(b) 5-(4-tert-ブチルフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2,3-ジカルボン酸

5-(4-tert-ブチルフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル (95 mg、0.18 mmol; 上の工程 (a) 参照) から実施例 38 の工程 (d) に従って表題化合物を調製した。収量 35 mg (39%)。

200 MHz <sup>1</sup>H NMR スペクトル: (DMSO-d<sub>6</sub>), : 1.26 (s, 9H); 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H); 4.66 (heptet, J = 6.0 Hz, 1H); 6.82-7.03 (m, 6H); 7.10-7.19 (m, 2H); 7.30-7.39 (m, 2H); 8.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H)。

## 【 0 1 4 0 】

## 実施例 4 6

5-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 5-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (250 mg、0.59 mmol) と 4-tert-ブチルフェニルボロン酸 (157 mg、0.88 mmol) から実施例 1 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。収量 293 mg (90%)。

(b) 5-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

5-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキ

10

20

30

40

50

シフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(115 mg、0.22 mmol; 上の工程(a)参照)から実施例38の工程(d)に従って表題化合物を調製した。EtOHからの再結晶化後に、収量97 mg(89%)。

200 MHz  $^1\text{H}$  NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ ), : 1.26 (s, 9H); 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H); 3.91 (s, 2H); 4.72 (heptet, J = 6.0 Hz, 1H); 6.83-7.02 (m, 4H); 7.12 (d, J = 8.9 Hz, 2H); 7.26-7.42 (m, 5H); 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 12.0-12.9 (br s, 1H)。

【0141】

実施例47

2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(80 mg、0.14 mmol; 実施例12の工程(c)参照)から実施例1の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量40 mg(56%)。

200 MHz  $^1\text{H}$  NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ ), : 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 6H); 3.4-3.5 (br s, 1H); 3.56 (s, 2H); 4.71 (heptet, J = 6.0 Hz, 1H); 6.80-7.19 (m, 6H); 7.29-7.47 (m, 2H); 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.78-7.86 (m, 1H); 8.31 (s, 1H)。

【0142】

実施例48

1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-2,3-ジカルボン酸

1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル(80 mg、0.15 mmol; 実施例44の工程(a)参照)から実施例1の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量50 mg(67%)。

200 MHz  $^1\text{H}$  NMR: スペクトル(DMSO- $d_6$ ), : 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 6H); 4.67 (heptet, J = 6.0 Hz, 1H); 6.86-7.25 (m, 8H); 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 8.18 (d, 1H); 19.77 (s, 2H)。

【0143】

実施例49

2-カルボキシメチル-5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-ジエチルアミノフェニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-インドール-3-カルボン酸エチルエステル

1-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル(150 mg、0.34 mmol、実施例1の工程(b)参照)と3-クロロフェニル硼酸(110 mg、0.68 mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量100 mg(53%)。

(b) 2-カルボキシメチル-5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-ジエチルアミノフェニル)インドール-3-カルボン酸

5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-インドール-3-カルボン酸エチルエステル(100 mg、0.18 mmol、上の工程(a)参照)、NaOH(メタノール中1 M、2 mL、2.0 mmol)、NaOH(水性、1 M、2 mL、2.0 mmol)及びジオキサン(2 mL)の混合物を還流下で4時間攪拌し、冷却し、HCl(水性、1 M)でpH4まで酸性化し、EtOAcで抽出した。混合した抽出物をH<sub>2</sub>Oとブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製した。収量50 mg(56%)、融点186-191。

200 MHz  $^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ), : 1.15 (t, J = 6.8 Hz, 6H); 3.41 (q, J = 7.2 Hz, 4H, DMSOと水とオーバーラップ); 3.88 (s, 2H); 6.76-6.87 (m, 2H); 6.88-7.23 (m, 7H);

10

20

30

40

50

7.36 (t, J = 8.2 Hz, 1H); 7.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 11.7-13.5 (br s, 2H)。

【 0 1 4 4 】

実施例 5 0

5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2,3-ジカルボン酸

(a) 5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル

5-ヒドロキシインドール-1-(4-イソプロポキシフェニル)-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル (150 mg、0.39 mmol、実施例 19 の工程 (a) 参照) と 3-クロロフェニルボロン酸 (120 mg、0.78 mmol) から実施例 18 の工程 (a) に従って副題化合物を調製した。収量 93 mg (49%)。

(b) 5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2,3-ジカルボン酸

5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル (92 mg、0.19 mmol、上の工程 (a) 参照) から実施例 2 の工程 (d) に従って表題化合物を調製した。収量 50 mg (57%)、融点 182 - 190 。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), : 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H); 4.70 (heptet, J = 6.0 Hz, 1H); 6.90-6.98 (m, 1H); 6.99-7.03 (m, 1H); 7.03-7.21 (m, 5H); 7.30-7.44 (m, 3H); 7.73-7.80 (m, 1H)。

【 0 1 4 5 】

実施例 5 1

2-カルボキシメチル-5-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 2-カルボキシメチル-5-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (150 mg、0.39 mmol、実施例 9 の工程 (b) 参照) と 4-クロロフェニルボロン酸 (110 mg、0.68 mmol) から実施例 1 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。収量 140 mg (74%)。

(b) 2-カルボキシメチル-5-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

2-カルボキシメチル-5-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (140 mg、0.25 mmol、上の工程 (a) 参照) から実施例 2 の工程 (d) に従って表題化合物を調製した。収量 57 mg (45%)、融点 198 - 202 。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), : 3.88 (s, 2H); 6.90-7.02 (m, 3H); 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 7.34-7.43 (m, 2H); 7.57-7.70 (m, 4H); 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 12.2- 14.3 (br s, 2H)。

【 0 1 4 6 】

実施例 5 2

2-カルボキシメチル-5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 5-(3-クロロフェノキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-(トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (150 mg、0.34 mmol、実施例 9 の工程 (b) 参照) と 3-クロロフェニルボロン酸 (110 mg、0.68 mmol) から実施例 1 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。収量 180 mg (95%)。

(b) 2-カルボキシメチル-5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)



## フェニル)インドール-3-カルボン酸

5-(3-クロロフェノキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-(トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(180 mg、0.32 mmol、上の工程(a)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量66 mg(41%)、融点190-195。

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.86 (s, 2H); 6.93 (dd,  $J = 8.0$  and  $2.2$  Hz, 1H); 6.97-7.17 (m, 4H); 7.31-7.42 (m, 1H); 7.61-7.71 (m, 4H); 7.75 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H); 11.6-13.8 (br s, 2H)。

【0147】

## 実施例53

2-カルボキシメチル-5-(3-トリフルオロメトキシフェノキシ)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-5-(3-トリフルオロメトキシ)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(150 mg、0.34 mmol、実施例9の工程(b)参照)と3-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量165 mg(82%)。

(b) 2-カルボキシメチル-5-(3-トリフルオロメトキシフェノキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-5-(3-トリフルオロメトキシ)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(165 mg、0.28 mmol、上の工程(a)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量92 mg(61%)、融点188-193。

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ : 3.95 (s, 2H); 7.01 (dd,  $J = 8.9$  and  $2.2$  Hz, 1H); 7.10 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H); 7.20-7.30 (m, 2H); 7.43 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H); 7.56 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H); 7.60-7.72 (m, 4H); 7.77 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H); 12.0-14.1 (br s, 2H)。

【0148】

## 実施例54

2-カルボキシメチル-5-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-5-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(150 mg、0.34 mmol、実施例9の工程(b)参照)と3,4-ジクロロフェニルボロン酸(130 mg、0.68 mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量100 mg(50%)。

(b) 2-カルボキシメチル-5-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-(4-トリフルオロエトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-5-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(100 mg、0.17 mmol、上の工程(a)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量55 mg(60%)、融点205-210。

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ : 3.83 (s, 2H); 6.91-7.01 (m, 2H); 7.08 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H); 7.22 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H); 7.58 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H); 7.61-7.68 (m, 4H); 7.77 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H); 11.2-15.2 (br s, 2H)。

【0149】

## 実施例55

2-カルボキシメチル-5-(3,5-ジクロロフェノキシ)-1-(4-トリフルオロメトキシフ

10

20

30

40

50

エニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-5-(3,5-ジクロロフェノキシ)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(160 mg、0.36 mmol、実施例9の工程(b)参照)と3,5-ジクロロベンゼンボロン酸(140 mg、0.72 mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量100 mg(45%)。  
(b) 2-カルボキシメチル-5-(3,5-ジクロロフェノキシ)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-5-(3,5-ジクロロフェノキシ)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(100 mg、0.17 mmol、上の工程(a)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量35 mg(38%)、融点219-223。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), : 3.95 (s, 2H); 6.94-7.16 (m, 4H); 7.31 (s, 1H); 7.59-7.74 (m, 4H); 7.78 (s, 1H); 12.0-14.4 (br s, 2H)。

【0150】

実施例56

2-カルボキシメチル-5-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロピルフェニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロピルフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(150 mg、0.37 mmol、実施例10の工程(b)参照)と4-クロロフェニルボロン酸(116 mg、0.74 mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量150 mg(79%)。

(b) 2-カルボキシメチル-5-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロピルフェニル)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロピルフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(150 mg、0.29 mmol、上の工程(a)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量78 mg(60%)、融点174-180。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), : 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H); 3.03 (heptet, J = 6.8 Hz, 1H); 3.90 (s, 2H); 6.87-7.11 (m, 4H); 7.29-7.44 (m, 4H); 7.46-7.58 (m, 2H); 7.70 (s, 1H); 11.9-14.0 (br s, 2H)。

【0151】

実施例57

2-カルボキシメチル-5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロピルフェニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロピルフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(150 mg、0.37 mmol、実施例10の工程(b)参照)と3-クロロフェニルボロン酸(116 mg、0.74 mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量130 mg(68%)。

(b) 2-カルボキシメチル-5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロピルフェニル)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロピルフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(130 mg、0.25 mmol、上の工程(a)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量67 mg(58%)、融点176-182。

10

20

30

40

50

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.29 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H); 3.04 (heptet,  $J = 6.6$  Hz 1 H); 3.88 (s, 2H); 6.84-7.08 (m, 4H); 7.13 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H); 7.28-7.44 (m, 3H); 7.45-7.59 (m, 2H); 7.74 (s, 1H); 11.7-14.2 (br s, 2H)。

【0152】

実施例 58

2-カルボキシメチル-5-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-(4-イソプロピルフェニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 5-(3,4-ジクロロフェノキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (150 mg、0.37 mmol、実施例 10 の工程 (b) 参照) と 3,4-ジクロロフェニルボロン酸 (140 mg、0.74 mmol) から実施例 1 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。収量 110 mg (55%)。

(b) 2-カルボキシメチル-5-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-(4-イソプロピルフェニル)インドール-3-カルボン酸

5-(3,4-ジクロロフェノキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (110 mg、0.20 mmol、上の工程 (a) 参照) から実施例 2 の工程 (d) に従って表題化合物を調製した。収量 73 mg (74%)、融点 174 - 180。

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.29 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H); 3.04 (heptet,  $J = 6.8$  Hz, 1H); 3.81 (s, 2H); 6.95 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 2H); 7.04 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.33-7.44 (m, 2H); 7.46-7.64 (m, 3H); 7.76 (d, 1H); 11.6-14.2 (br s, 2H)。

【0153】

実施例 59

2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-インドール-3-カルボン酸

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (150 mg、0.37 mmol、実施例 10 の工程 (b) 参照) と 3-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (140 mg、0.74 mmol)、ピリジンから実施例 1 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。収量 130 mg (65%)。

(b) 2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-インドール-3-カルボン酸エチルエステル (130 mg、0.23 mmol、上の工程 (a) 参照) から実施例 2 の工程 (d) に従って表題化合物を調製した。収量 60 mg (67%)、融点 185 - 190。

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.29 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H); 3.04 (heptet,  $J = 6.8$  Hz, 1H); 3.84 (s, 2H); 6.97 (dd,  $J = 8.8$  及び  $2.2$  Hz, 1H); 7.05 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H); 7.19-7.29 (m, 2H); 7.34-7.46 (m, 3H); 7.47-7.63 (m, 3H); 7.77 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H); 12.0-14.0 (br s, 2H)。

【0154】

実施例 60

2-カルボキシメチル-5-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1-(4-イソプロピルフェニル)-インドール-3-カルボン酸

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)-5-(4-イソプロポキシフェノキシ)-インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルフェニル)インドール-

ル-3-カルボン酸エチルエステル(150 mg、0.37 mmol、実施例10の工程(b)参照)と4-イソプロポキシフェニルボロン酸(130 mg、0.74 mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量100 mg(50%)。

(b) 2-カルボキシメチル-5-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1-(4-イソプロピルフェニル)-インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)-5-(4-イソプロポキシフェノキシ)-インドール-3-カルボン酸エチルエステル(100 mg、0.18 mmol、上の工程(a)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量51 mg(56%)、融点205-210。

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : (DMSO- $D_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 6H); 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 6H); 3.03 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H); 3.93 (s, 2H); 4.52 (heptet, J = 6.0 Hz, 1H); 6.84-6.94 (m, 5H); 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.30-7.40 (m, 2H); 7.46-7.56 (m, 2H); 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H); 11.8-13.2 (br s, 2H)。 10

【0155】

実施例61

2-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-インドール-3-カルボン酸メチルエステル(150 mg、0.32 mmol、実施例43の工程(b)参照)と3-クロロフェニルボロン酸(100 mg、0.64 mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量97 mg(54%)。 20

(b) 2-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-インドール-3-カルボン酸メチルエステル(97 mg、0.17 mmol、上の工程(a)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量61 mg(66%)、融点211-217。

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 1.24 (d, J = 5.8 Hz, 6H); 4.60 (heptet, J = 5.8 Hz, 1H); 6.86-7.09 (m, 5H); 7.09-7.28 (m, 4H); 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.41-7.52 (m, 2H); 7.76-7.90 (m, 3H)。 30

【0156】

実施例62

2-(4-カルボキシフェニル)-5-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 5-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-インドール-3-カルボン酸メチルエステル(150 mg、0.32 mmol、実施例43の工程(b)参照)と4-クロロフェニルボロン酸(100 mg、0.64 mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量97 mg(54%)。 40

(b) 2-(4-カルボキシフェニル)-5-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

5-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-インドール-3-カルボン酸メチルエステル(97 mg、0.17 mmol、上の工程(a)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量73 mg(79%)、融点217-222。

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 1.24 (d, J = 5.8 Hz, 6H); 4.60 (heptet, J = 5.8 Hz, 1H); 6.83-7.07 (m, 5H); 7.08-7.28 (m, 3H); 7.34-7.55 (m, 4H); 7.74-7.92 (m, 3H) 50

).

【 0 1 5 7 】

実施例 6 3

2-(4-カルボキシフェニル)-5-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 5-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)インドール-3-カルボン酸メチルエステル

5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)インドール-3-カルボン酸メチルエステル (150 mg、0.32 mmol、実施例 4 3 の工程 (b) 参照) と 3,4-ジクロロフェニルボロン酸 (120 mg、0.64 mmol) から実施例 1 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。収量 60 mg (32%)

(b) 2-(4-カルボキシフェニル)-5-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

5-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)インドール-3-カルボン酸メチルエステル (60 mg、0.10 mmol、上の工程 (a) 参照) から実施例 2 の工程 (d) に従って表題化合物を調製した。収量 45 mg (79%)、融点 199 - 203 。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), : 1.24 (d, J = 5.8 Hz, 6H); 4.60 (heptet, J = 5.8 Hz, 1H); 6.85-7.17 (m, 5H); 7.18-7.30 (m, 3H); 7.39-7.51 (m, 2H); 7.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 7.77-7.91 (m, 3H)。

【 0 1 5 8 】

実施例 6 4

5-(3-カルバモイルピリジン-2-イル-オキシ)-2-カルボキシメチル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

(a) 5-(3-カルバモイルピリジン-2-イル-オキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (95 mg、0.21 mmol、実施例 9 の工程 (b) 参照) と 2-クロロニコチンアミド (34 mg、0.22 mmol) から実施例 2 1 の工程 (a) に従って副題化合物を調製した。収量 102 mg (85%)。

(b) 5-(3-カルバモイルピリジン-2-イル-オキシ)-2-カルボキシメチル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

5-(3-カルバモイルピリジン-2-イル-オキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (86 mg、0.15 mmol、上の工程 (a) 参照)、NaOH (水性、1 M、0.45 mmol)、EtOH (1 mL) 及び H<sub>2</sub>O (1 mL) の混合物を 55 で 3 時間攪拌し、冷却し、セライト (登録商標) で濾過し、HCl (水性、2 M) で pH 4 に酸性化した。固形物を濾過し、H<sub>2</sub>O で洗浄し、クロマトグラフィーによって精製し、EtOAc から再結晶化した。収量 36 mg (46%)、融点 128 - 130 。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 4.02 (s, 2H); 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H); 6.82 (br s, 1H); 7.01 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H); 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 7.14 (dd, J = 7.6 及び 4.8 Hz, 1H); 7.39-7.53 (m, 4H); 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H); 7.90 (br s, 1H); 8.23 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H)。

【 0 1 5 9 】

実施例 6 5

5-(3-カルバモイルピリジン-2-イル-オキシ)-2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

(a) 5-(3-カルバモイルピリジン-2-イル-オキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-

(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (86 mg、0.20 mmol、実施例12の工程(b)参照)と2-クロロニコチンアミド (47 mg、0.30 mmol) から実施例21の工程(a)に従って副題化合物を調製した。収量63 mg (58%)。

(b) 5-(3-カルバモイルピリジン-2-イルオキシ)-2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

5-(3-カルバモイルピリジン-2-イルオキシ)-2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (86 mg、0.15 mmol、上の工程(a)参照) から実施例64の工程(b)に従って表題化合物を調製した。収量36 mg (46%)、融点210 - 212。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), : 1.29 (s, 3H); 1.33 (d, J= 6.0 Hz, 6H); 3.89 (s, 2H); 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H); 4.72 (heptet, J = 6.0 Hz, 1H); 7.00 (s, 2H); 7.09-7.18 (m, 2H); 7.19 (dd, J = 7.1, 5.1 Hz, 1H); 7.30-7.40 (m, 2H); 7.76-7.83 (m, 2H); 7.89 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.17 (d, J = 4.6, 1.9 Hz, 1H)。

【0160】

実施例66

2-カルボキシメチル-5-(3-カルボキシピリジン-2-イルオキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

5-(3-カルバモイルピリジン-2-イルオキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (63 mg、0.12 mmol、実施例65の工程(a)参照)、NaOH (水性、2 M、0.35 mL) 及び EtOH (2 mL) の混合物を90 で8時間攪拌し、濃縮し、MeOHで希釈し、セライト(登録商標)で濾過した。EtOAcを濾液に加えて、5 で4時間冷却した。固形物を集め、H<sub>2</sub>Oに溶解させた。混合物をHCl (水性、2 M) でpH4に酸性化した。固形物を濾過し60 で4時間乾燥させて表題化合物を得た。EtOAc/MeOHからの再結晶化後、収量34 mg (60%)、融点212 - 214。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), : 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 6H); 3.92 (s, 2H); 4.73 (heptet, J = 6.0 Hz, 1H); 6.88-7.03 (m, 2H); 7.09-7.23 (m, 3H); 7.29-7.38 (m, 2H); 7.72 (d, J= 1.7 Hz, 1H); 8.18-8.26 (m, 2H); 12.0-13.6 (br s, 3H)。

【0161】

実施例67

1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2,3-ジカルボン酸2-エチルエステル

(a) 5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-ブロモインドール-2-カルボン酸エチルエステル (4.22 g、16 mmol)、4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (4.50 g、24 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (11.7 g、55 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (176 mg、0.78 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (478 mg、1.6 mmol)、EtOH (20 mL) 及びトルエン (90 mL) の混合物をアルゴン下でrtで20分間攪拌し、100 で2時間加熱し、冷却し、NaHCO<sub>3</sub> (水性、飽和) に注いだ。混合物をEtOAcで抽出し、混合した抽出物をH<sub>2</sub>Oとブラインで洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物を得た。収量3.91 g (75%)。

(b) 3-ヨード-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

アセトン (10 mL) 中のNaI (2.04 g、14 mmol) を、光から保護されたアセトン (10 mL) 中のN-クロロスクシンイミド (1.83 g、14 mmol) の攪拌溶液に滴下して加えた。15分後、アセトン (60 mL) 中の5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (3.80 g、11 mmol; 上の工程(a)参照) を滴下して加え、rtで2時間攪拌した。混合物をNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

10

20

30

40

50

(水性、10%、250 mL)に注ぎ、EtOAc(200 mL)で抽出した。混合した抽出物をNaHCO<sub>3</sub>(水性、飽和)、水及びブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濃縮した。残渣を石油エーテルで処理して、副題化合物を得た。収量4.88 g(93%)。

(c) 1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-3-ヨード-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(110 mL)、Et<sub>3</sub>N(2.45 mL、17.4 mmol)及びピリジン(1.42 mL、17.4 mmol)を、3-ヨード-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(4.00 g、8.72 mmol; 上の工程(b)を参照)、Cu(OAc)<sub>2</sub>(3.16 g、17.4 mmol)、3-モレキュラーシーブ(およそ8 g)及び4-シクロペンチルオキシフェニルボロン酸(3.59 g、17.48 mmol)に加えた。混合物をrtで120時間激しく攪拌し、セライト(登録商標)によって濾過した。固形物をEtOAcで洗浄し、混合した濾液を濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物(3.83 g、71%)を得た。

(d) 1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2,3-ジカルボン酸2-エチルエステル

THF(2 mL)中の1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-3-ヨード-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(310 mg、0.5 mmol; 上の工程(c)参照)を、-40 でi-PrMgCl·LiCl(THF中1.0 M、500 μL、0.5 mmol)に滴下して加えた。-40 で15分後、ドライCO<sub>2</sub>の流れを5分間混合物に通し、混合物をrtまで温めた。混合物をEtOAc(10 mL)とNH<sub>4</sub>Cl(水性、飽和)間で分配した。相を分離させ、水性層をEtOAcで抽出した。混合した有機相をH<sub>2</sub>Oとブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製した後、EtOAc/石油エーテルから再結晶化させて表題化合物を得た。収量70 mg(26%)。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), : 1.04 (t, J = 7.0 Hz, 3H); 1.56-1.98 (m, 8H); 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H); 4.84-4.92 (m, 1H); 7.05-7.13 (m, 2H); 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.34-7.42 (m, 2H); 7.67 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H); 7.79-7.84 (m, 2H); 7.87-7.92 (m, 2H); 8.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H); 12.7-13.0 (br s, 1H)。

【0162】

実施例68

1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2,3-ジカルボン酸

(a) 5-プロモ-3-ヨードインドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-プロモインドール-2-カルボン酸エチルエステル(10.0 g、37.3 mmol)から実施例67の工程(b)に従い、ついでEtOAc/石油エーテルからの再結晶化によって副題化合物を調製した。収量13.5 g(92%)。

(b) 5-プロモ-3-ヨード-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-プロモ-3-ヨードインドール-2-カルボン酸エチルエステル(上の工程(a)参照)と4-イソプロポキシフェニルボロン酸から実施例1の工程(b)に従って副題化合物を調製した。

(c) 5-プロモ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2,3-ジカルボン酸ジエチルエステル

無水DMPU(4 mL)中の5-プロモ-3-ヨード-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(1.0 g、1.89 mmol; 上の工程(b)参照)を、-65 でi-PrMgCl·LiCl(THF中1.0 M、4.2 mmol、4.2 mL)に素早く加えた。-65 で30分後、クロロギ酸エチル(720 mL、7.56 mmol)を加え、混合物をrtまで温めて、NH<sub>4</sub>Cl(水性、飽和、200 mL)中に注いだ。混合物をEtOAc(3×50 mL)で抽出し、混合した抽出物をブ

ラインで洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物を得た。収量 650 mg (72%)。

(d) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2,3-ジカルボン酸ジエチルエステル塩酸塩

t-BuLi (ペンタン中 1.5 M、4.5 mL、3 mmol) を -78 で  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL) に滴下して加えた。 $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL) 中の 2-ブロモ-5-トリフルオロメチルピリジン (762 mg、3.37 mmol) をシリンジによって加えた。-78 で 20 分後、冷たい混合物を、冷却された (-78)  $\text{ZnCl}_2$  ( $\text{Et}_2\text{O}$  中 1 M、7.4 mL、7.4 mmol) にカニユレで入れた。混合物を rt まで温め、rt で 3 時間攪拌した。その混合物を THF (15 mL) で希釈し、5-ブロモ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2,3-ジカルボン酸ジエチルエステル (800 mg、1.69 mmol、上の工程 (c) 参照)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (165 mg、0.20 mmol)、 $\text{CuI}$  (77 mg、0.40 mmol) 及び N-メチル-ピロリジン-2-オン (5.3 mL) の混合物に添加した。混合物を 80 で 6 時間加熱し、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (水性、飽和、50 mL) 中に注ぎ、t-BuOMe (3 x 30 mL) で抽出した。混合した抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させ、セライト (登録商標) で濾過した。固形物を t-BuOMe で洗浄し、混合した濾液を濃縮した。残渣を無水  $\text{Et}_2\text{O}$  に溶解させ、 $\text{HCl}$  (ジオキサン中 4 M、500  $\mu\text{L}$ 、2.0 mmol) を添加した。10 分後、混合物を濃縮し、残渣を無水  $\text{Et}_2\text{O}$  で処理して副題化合物を得た。収量 900 mg (92%)

10

20

(e) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2,3-ジカルボン酸

1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2,3-ジカルボン酸ジエチルエステル塩酸塩 (150 mg、0.26 mmol、上の工程 (d) 参照)、 $\text{NaOH}$  (水性、2 M、2 mL) 及びジオキサン (3 mL) の混合物を 80 で 4 時間加熱した。冷却後、反応混合物を  $\text{HCl}$  (水性、1 M) で pH 5 に酸性化し、濾過した。固形物を  $\text{EtOAc}$  / 石油エーテルから再結晶化させて表題化合物を得た。収量 96 mg (76%)。

30

40

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ : 1.31 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H); 4.69 (heptet,  $J = 6.0$  Hz, 1H); 7.05-7.14 (m, 2H); 7.22 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H); 7.32-7.41 (m, 2H); 8.08 (dd,  $J = 8.9$  及び 1.6 Hz, 1H); 8.16 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H); 8.25 (dd,  $J = 8.6$  and 2.0 Hz, 1H); 8.98 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H); 9.04 (s, 1H)。

【0163】

実施例 69

2-カルボキシメチル-5-(3-クロロフェノキシ)-1-フェニルインドール-3-カルボン酸 (a) 5-(3-クロロフェノキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-フェニルインドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-フェニルインドール-3-カルボン酸エチルエステル (140 mg、0.38 mmol、実施例 3 の工程 (b) 参照) と 3-クロロフェニルボロン酸 (119 mg、0.76 mmol) から実施例 1 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。収量 53 mg (29%)。

(b) 2-カルボキシメチル-5-(3-クロロフェノキシ)-1-フェニルインドール-3-カルボン酸

5-(3-クロロフェノキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-フェニルインドール-3-カルボン酸エチルエステル (45 mg、0.094 mmol、上の工程 (a) 参照) から実施例 2 の工程 (d) に従って表題化合物を調製した。収量 29 mg (73%)、融点 192 - 194 ( $\text{CHCl}_3$  から再結晶化)。

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ : 3.98 (s, 2H); 6.88-7.18 (m, 5H); 7.31-7.53 (m, 3H); 7.56-7.70 (m, 3H); 7.73 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H); 11.5-13.5 (br s, 2H)。

【0164】

50



## 実施例 70

2-カルボキシメチル-5-(4-クロロフェノキシ)-1-フェニルインドール-3-カルボン酸  
(a) 5-(4-クロロフェノキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-フェニルインドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-フェニルインドール-3-カルボン酸エチルエステル (140 mg、0.38 mmol、実施例3の工程(b)参照)と4-クロロフェニルボロン酸 (119 mg、0.76 mmol) から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量 100 mg、55%。

(b) 2-カルボキシメチル-5-(4-クロロフェノキシ)-1-フェニルインドール-3-カルボン酸

5-(4-クロロフェノキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-フェニルインドール-3-カルボン酸エチルエステル (45 mg、0.094 mmol、上の工程(a)参照) から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量 22 mg (56%)、融点 202 - 204 。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), : 3.96 (s, 2H); 6.92-7.07 (m, 4H); 7.33-7.49 (m, 4H); 7.56-7.69 (m, 3H); 7.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H); 11.0-14.0 (br s, 2H)。

【0165】

## 実施例 71

2-カルボキシメチル-5-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-フェニルインドール-3-カルボン酸

(a) 5-(3-フルオロ-4-クロロフェノキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-フェニルインドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-フェニルインドール-3-カルボン酸エチルエステル (140 mg、0.38 mmol、実施例3の工程(b)参照)と3-フルオロ-4-クロロフェニルボロン酸 (133 mg、0.76 mmol) から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量 103 mg (54%)。

(b) 2-カルボキシメチル-5-(3-フルオロ-4-クロロフェノキシ)-1-フェニルインドール-3-カルボン酸

5-(3-フルオロ-4-クロロフェノキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-1-フェニルインドール-3-カルボン酸エチルエステル (103 mg、0.208 mmol、上の工程(a)参照) から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量 28 mg (31%)、融点 174 - 176 。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), : 3.78 (s, 2H); 6.89-7.06 (m, 3H); 7.19 (dd, J = 6.1, 2.9 Hz, 1H); 7.32-7.51 (m, 3H); 7.54-7.71 (m, 3H); 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

【0166】

## 実施例 72

2-カルボキシメチル-1-(3-クロロフェニル)-5-(3-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 1-(3-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

1-(3-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル (135 mg、0.34 mmol、実施例8の工程(b)参照)と3-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (96 mg、0.50 mmol) から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量 110 mg (60%)。

(b) 2-カルボキシメチル-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-1-(3-クロロフェニル)-インドール-3-カルボン酸

1-(3-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (100 mg、0.18 mmol、上の工程(a)参照) から実施例40の工程(c)に従って表題化合物を調製した。収量 62 mg (69%)、融点 210 - 212 。

10

20

30

40

50

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ : 3.88-4.17 (m, 2H); 6.95 (dd,  $J = 8.8, 1.9$  Hz, 1H); 7.00-7.18 (m, 3H); 7.26-7.61 (m, 6H); 7.93 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H)。

【 0 1 6 7 】

実施例 7 3

2-カルボキシメチル-5-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-ジエチルアミノフェニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 5-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-インドール-3-カルボン酸エチルエステル

1-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル (150 mg、0.35 mmol、実施例 1 の工程 (b) 参照) と 4-クロロフェニルボロン酸 (83 mg、0.53 mmol) から実施例 1 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。収量 107 mg (57%)。

(b) 2-カルボキシメチル-5-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-ジエチルアミノフェニル)インドール-3-カルボン酸

5-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-インドール-3-カルボン酸エチルエステル (107 mg、0.20 mmol、上の工程 (a) 参照) から実施例 2 の工程 (d) に従って表題化合物を調製した。収量 90 mg (89%)、融点 210。

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ : 1.14 (t,  $J = 6.7$  Hz, 6H); 3.41 (q,  $J = 6.7$  Hz, 4H, DMSOと水とオーバーラップ); 3.93 (s, 2H); 6.75-6.87 (m, 2H); 6.88-7.07 (m, 4H); 7.09-7.21 (m, 2H); 7.32-7.43 (m, 2H); 7.68 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H); 12.1-12.6 (br s, 2H)。

【 0 1 6 8 】

実施例 7 4

2-カルボキシメチル-1-(4-ジエチルアミノフェニル)-5-(2-ナフチルオキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 1-(4-ジエチルアミノフェニル)-5-(2-ナフチルオキシ)-2-エトキシカルボニルメチルインドール-3-カルボン酸エチルエステル

1-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル (150 mg、0.35 mmol、実施例 1 の工程 (b) 参照) と 2-ナフチルボロン酸 (91 mg、0.53 mmol) から実施例 1 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。収量 66 mg (34%)。

(b) 2-カルボキシメチル-1-(4-ジエチルアミノフェニル)-5-(2-ナフチルオキシ)インドール-3-カルボン酸

1-(4-ジエチルアミノフェニル)-5-(2-ナフチルオキシ)-2-エトキシカルボニルメチルインドール-3-カルボン酸エチルエステル (107 mg、0.20 mmol、上の工程 (a) 参照) から実施例 2 の工程 (d) に従って表題化合物を調製した。収量 50 mg (79%)、融点 210。

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ : 1.14 (t,  $J = 6.7$  Hz, 6H); 3.41 (q,  $J = 6.7$  Hz, 4H, DMSOと水とオーバーラップ); 3.93 (s, 2H); 6.75-6.87 (m, 2H); 6.88-7.07 (m, 4H); 7.09-7.21 (m, 2H); 7.32-7.43 (m, 2H); 7.68 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H); 12.1-12.6 (br s, 2H)。

【 0 1 6 9 】

実施例 7 5

1-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

(a) 1-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

1-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル (438 mg、1 mmol、実施例 1 の工程 (b) 参

10

20

30

40

50

照)と4-トリフルオロメトキシベンゼンボロン酸(347mg、1.3mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量400mg(67%)。

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; TMS),  $\delta$ : 1.16-1.29 (m, 9H); 1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); 3.43 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H); 4.06 (s, 2H); 4.13 (q;  $J = 7.1$  Hz, 2H); 4.35 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H); 6.66-6.80 (m, 2H); 6.90 (dd,  $J = 8.8, 2.2$  Hz, 1H); 6.94-7.09 (m, 3H); 7.10-7.21 (m, 4H); 7.83 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H)。

(b) 2-カルボキシメチル-1-(4-ジエチルアミノフェニル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

1-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(210mg、0.35mmol、上の工程(a)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量101mg(53%)。

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.15 (t,  $J = 6.8$  Hz, 6H); 3.42 (q,  $J = 6.8$  Hz, 4H,  $\text{DMSO}$ と水とオーバーラップ); 3.93 (s, 2H); 6.76-6.88 (m, 2H); 6.95 (dd,  $J = 8.8, 2.2$  Hz, 1H); 6.99-7.10 (in, 3H); 7.11-7.21 (m, 2H); 7.28-7.40 (m, 2H); 7.71 (d,  $J = 2.2$  Hz); 12.0-12.8 (br s, 2H)。

【0170】

実施例76

2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)-5-トリフルオロメタンスルホニル-オキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10mL)中の2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(400mg、1.01mmol、実施例10の工程(b)参照)の溶液にピリジン(0.6mL)を加えた。その溶液を0°Cに冷却し、無水トリフルオロメタンスルホン酸を加えた。反応混合物をrtで26時間撹拌した。 $\text{H}_2\text{O}$  (50mL)を加え、水性相を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した。抽出物を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物を得た。収量477mg(87%)。

(b) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)-5-トリフルオロメタンスルホニル-オキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル(133mg、0.25mmol、上の工程(a)参照)、4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸(142mg、0.75mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (276mg、2mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (78mg、0.067mmol)及び無水ジオキサン(10mL)の混合物を90°Cで4時間撹拌した。混合物をEtOAc(30mL)で希釈し、飽和 $\text{NaHCO}_3$  (水性、飽和)で洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物を得た。収量102mg(76%)。

(c) 2-カルボキシメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(100mg、0.19mmol、上の工程(b)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量75mg(81%)。

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.30 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H); 3.05 (heptet,  $J = 6.9$  Hz, 1H); 3.98 (s, 2H); 7.10 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H); 7.33-7.43 (m, 2H); 7.49-7.61 (m, 3H); 7.78-7.94 (m, 4H); 8.41 (d, 1H); 12.3-12.7 (br s, 2H)。

【0171】

実施例77

10

20

30

40

50

2-カルボキシメチル-1-(4-ジエチルアミノフェニル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

1-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(150 mg、0.25 mmol、実施例75の工程(a)参照)を、NaOH(水性、2 M、2 mL)及びジオキサン(2 mL)を用いて55℃で3時間加水分解した。実施例1の工程(d)に記載されたように処理して表題化合物を得た。収量110 mg(77%)。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 6H); 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 3.43 (q, J = 7.0 Hz, 4H); 4.02 (s, 2H); 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H); 6.68-6.83 (m, 2H); 6.92 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H); 6.96-7.23 (m, 7H); 7.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H)。

10

【0172】

実施例78

1-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

1-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(63 mg、0.12 mmol、実施例75の工程(a)参照)、HCl(水性、1 M、0.2 mL)及びEtOH(1 mL)の混合物を還流下で2時間加熱し、冷却した。pHをNaOH(水性、1 M)で4に調整し、混合物をEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。収量61 mg(89%)。

20

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.07-1.99 (m, 9H); 3.36 (q, J = 7.0 Hz, 4H); 4.02 (s, 2H); 4.07 (q, J = 7.3 Hz, 2H); 6.59-6.76 (m, 2H); 6.78-6.95 (m, 3H); 6.97-7.17 (m, 5H); 7.87 (d, 1H)

【0173】

実施例79

2-カルボキシメチル-1-(9-エチルカルバゾール-イル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 1-(1-エチルカルバゾール-4-イル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

30

2-エトキシカルボニルメチル-1-(9-エチルカルバゾール-3-イル)-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル(150 mg、0.31 mmol、実施例14の工程(b)参照)と4-トリフルオロメトキシフェニル硼酸(130 mg、0.62 mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量100 mg(50%)。

(b) 2-カルボキシメチル-1-(9-エチルカルバゾール-イル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

2-カルボキシメチル-1-(9-エチルカルバゾール-イル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(100 mg、0.155 mmol、上の工程(a)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量62 mg(68%)。

40

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H); 3.86 (s, 2H); 4.55 (q, J = 6.9 Hz, 2H); 6.92 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H); 6.99-7.11 (m, 3H); 7.19-7.40 (m, 3H); 7.42-7.59 (m, 2H); 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 8.19 (d, J = 7. Hz, 1H); 8.27 (d, 1H)。

【0174】

実施例80

2-カルボキシメチル-1-(4-モルホリン-1-イル-フェニル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-モルホリン-1-イル-フェニル)-5-(4-ト

50

リフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-ホルホルリン-1-イル-フェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(300mg、0.66mmol、実施例15の工程(b)参照)と4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸(270mg、1.32mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量238mg(59%)。

(b) 2-カルボキシメチル-1-(4-ホルホルリン-1-イル-フェニル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-ホルホルリン-1-イル-フェニル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(230mg、0.375mmol、上の工程(a)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量30mg(14%)、融点185-190。

10

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), : 3.08-3.30 (m, 4H, DMSOと水とオーバーラップ); 3.65-3.86 (m, 6H); 6.84-7.08 (m, 4H); 7.08-7.19 (m, 2H); 7.21-7.39 (m, 4H); 7.76 (d, 1H)。

【0175】

実施例81

2-カルボキシメチル-1-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

20

1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル(150mg、0.37mmol、実施例16の工程(b)参照)と4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸(50mg、0.74mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量120mg(57%)。

(b) 2-カルボキシメチル-1-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(120mg、0.21mmol、上の工程(a)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量40mg(37%)、融点188-192。

30

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), : 3.00 (m, 6H); 3.79 (s, 2H); 6.82-7.10 (m, 6H); 7.14-7.26 (m, 2H); 7.28-7.39 (m, 2H); 7.74 (d, 1H)。

【0176】

実施例82

2-カルボキシメチル-1-(3-クロロフェニル)-5-(4-イソプロポキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 1-(3-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-イソプロポキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

40

1-(3-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸エチルエステル(135mg、0.34mmol、実施例8の工程(b)参照)と4-イソプロポキシフェニルボロン酸(91mg、0.50mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量70mg(39%)。

(b) 2-カルボキシメチル-1-(3-クロロフェニル)-5-(4-イソプロポキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

1-(3-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-イソプロポキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(65mg、0.12mmol、上の工程(a)参照)、NaOH(水性、1M、15mL)及びEtOH(20mL)の混合物を50で48時間加熱し、rtで一晩攪拌し、HCl(水性、1M)でpH4に酸性化

50

し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した。有機層を $\text{H}_2\text{O}$ とブラインで洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製した。収量45mg(78%)、融点188-190。

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), : 1.29 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H); 3.82-4.16 (m, 2H); 4.44 (h eptet,  $J = 6.1$  Hz, 1H); 6.76-7.02 (m, 6H); 7.28-7.59 (m, 4H); 7.81 (s, 1H)。

【0177】

#### 実施例 8 3

2-カルボキシメチル-1-(4-ピペリジン-1-イルフェニル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-ピペリジン-1-イルフェニル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル 10

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-ピペリジン-1-イルフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(300mg、0.66mmol、実施例17の工程(b)参照)と4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸(270mg、1.32mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量257mg(63%)。

(b) 2-カルボキシメチル-1-(4-ピペリジン-1-イルフェニル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-1-(4-ピペリジン-1-イルフェニル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(250mg、0.41mmol、上の工程(a)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。収量30mg(13%)、融点>200。 20

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), : 1.50-2.01 (m, 4H); 2.07-2.37 (m, 2H); 3.88-4.09 (m, 2H); 4.02 (s, 2H); 4.16-4.38 (m, 2H), 6.96-7.15 (m, 4H); 7.28-7.42 (m, 2H); 7.68-7.87 (m, 3H); 8.25-8.40 (m, 2H)。

【0178】

#### 実施例 8 4

2-カルボキシメチル-5-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-ピペリジン-1-イルフェニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-ピペリジン-1-イルフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル 30

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-ピペリジン-1-イルフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(150mg、0.33mmol、実施例17の工程(b)参照)と4-クロロフェニルボロン酸(100mg、0.66mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量120mg(63%)。

(a) 2-カルボキシメチル-5-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-ピペリジン-1-イルフェニル)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-5-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-ピペリジン-1-イルフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル(120mg、0.21mmol、上の工程(a)参照)から実施例2の工程(d)に従って表題化合物を調製した。融点50mg(46%)、融点183-187。 40

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), : 1.50-1.77 (m, 6H); 3.19-3.54 (m, 4H); 3.76 (s, 2H); 6.89 (dd,  $J = 8.9, 2.2$  Hz, 1H), 6.93-7.04 (m, 3H); 7.05-7.15 (m, 2H); 7.17-7.27 (m, 2H); 7.32-7.43 (m, 2H); 7.71 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H)。

【0179】

#### 実施例 8 5

3-(2-アセチルアミノ-2-カルボキシエチル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸

(a) 3-(2-アセチルアミノ-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-2-エトキシカルボニルビニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエ 50

## ステル

1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-3-ヨード-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(700 mg、1.13 mmol; 実施例67の工程(c)参照)、2-アセチルアミノアクリル酸エチルエステル(324 mg、2.26 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>) (39.6 mg、0.056 mmol)、NaOAc(370 mg、4.52 mmol)、Et<sub>3</sub>N(0.22 ml、1.6 mmol)及びDMF(2.1 mL)の混合物を100 で21時間攪拌し、冷却し、EtOAcで希釈した。混合物をNaHCO<sub>3</sub>(水性、5%)、HCl(水性、0.5 M)、H<sub>2</sub>O及びブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物を得た。収量375 mg(52%)。

10

(b) 3-(2-アセチルアミノ-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-2-エトキシカルボニルエチル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

MeOH(15 mL)及びTHF(15 mL)中の3-(2-アセチルアミノ-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-2-エトキシカルボニルビニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(370 mg、0.58 mmol; 上の工程(b)参照)を、Pd-C(10%、300 mg)上で6.5時間水素化(rt、7バール)した。混合物をセライト(登録商標)で濾過し、濃縮して副題化合物を得た。収量378 mg(100%)。

20

(c) 3-(2-アセチルアミノ-2-カルボキシエチル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸

20

3-(2-アセチルアミノ-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-2-エトキシカルボニルエチル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(373 mg、0.60 mmol; 上の工程(b)参照)、NaOH(240 mg、6 mmol)、H<sub>2</sub>O(10 mL)及びEtOH(14 mL)の混合物を還流下で3時間加熱し、冷却し、HCl(水性、1 M)でpH2に酸性化した。固形物を集め、トルエン/EtOHから再結晶化させ、表題化合物を得た。収量218 mg(62%)。

30

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 13.0-12.4 (2H, br s) 8.33 (1H, d, J = 8.2 Hz) 8.19 (1H, d, J = 1.5 Hz) 8.00-7.90 (2H, m) 7.85-7.75 (2H, m) 7.62 (1H, dd, J = 8.8 1.5 Hz) 7.24-7.15 (2H, m) 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz) 7.07-6.96 (2H, m) 4.92-4.80 (1H, m) 4.68-4.50 (1H, m) 3.67 (1H, dd, J = 13.9, 6.2 Hz) 3.41-3.27 (1H, m) 2.06-1.50 (8H, m) 1.65 (3H, s)。

【0180】

## 実施例86

塩化[5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-カルボキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-イルメチル]カルボキシメチルメチルアンモニウム

(a) 5-プロモ-3-ホルミルインドール-2-カルボン酸エチルエステル

塩化オキサリル(3.43 mL、39.9 mmol)を攪拌しながら0 でDMF(30 mL)とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(80 mL)に加えた。0 で20分後、DMF(80 mL)中の5-プロモインドール-2-カルボン酸エチルエステル(10 g、37.3 mmol)を加えた。混合物をrtで24時間攪拌し、NaHCO<sub>3</sub>(水性、飽和)に注ぎ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。混合した抽出物をH<sub>2</sub>Oとブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濃縮した。EtOHからの結晶化により副題化合物を得た。収量8.9 g(81%)。

40

(b) 5-プロモ-3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-プロモ-3-ホルミルインドール-2-カルボン酸エチルエステル(4 g、13.51 mmol; 上の工程(a)参照)と4-イソプロポキシフェニルボロン酸(4.86 g、27.02 mmol)から実施例1の工程(c)に従って副題化合物を調製した。収量4.1 g(71%)。

50

(c) 5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-ブロモ-3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(4.07 g、9.46 mmol;上の工程(b)参照)と4-tert-ブチルフェニルボロン酸(2.53 g、14.19 mmol)から実施例67の工程(a)に従って副題化合物を調製した。収量4.16 g(91%)。

(d) 5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[(エトキシカルボニルメチルメチルアミノ)メチル]-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

MeOH(20 mL)中の5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(400 mg、0.83 mmol;上の工程(c)参照)の懸濁液に、N-メチルグリシンエチルエステル塩酸塩(255 mg、1.66 mmol)を加え、pHを、数滴の氷酢酸の添加により6に調節した。rtで1時間後、NaCNBH<sub>3</sub>(75 mg、1.18 mmol)を加え、混合物をrtで24時間攪拌し、H<sub>2</sub>Oに注ぎ、EtOAcで抽出した。混合した抽出物をH<sub>2</sub>Oとブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物を得た。収量400 mg(87%)。

(e) 5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[(エトキシカルボニルメチルメチルアミノ)メチル]-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[(エトキシカルボニルメチルメチルアミノ)メチル]-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(198 mg、0.36 mmol、工程(d)参照)、NaOH(水性、1 M、2 mL)及びジオキサン(3 mL)の混合物を120 °Cで30分加熱し、冷却し、HCl(水性、1 M)でpH 5に酸性化し、EtOAcで抽出した。混合した抽出物をH<sub>2</sub>Oとブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物を得た。収量184 mg(98%)。

(f) 塩化[5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-カルボキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-イルメチル]カルボキシメチルメチルアンモニウム

ジオキサン(4 mL)中の5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[(エトキシカルボニルメチルメチル-アミノ)メチル]-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(189 mg、0.35 mmol;上の工程(e)参照)の懸濁液に過剰のHCl(ジオキサン中の4 M)を添加した。10分後、混合物を濃縮し、残渣をEt<sub>2</sub>Oで処理し、濾過して表題化合物を得た。

200 MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.28-8.23 (1H, m) 7.69-7.59 (3H, m) 7.54-7.46 (2H, m) 7.35-7.26 (2H, m) 7.14-7.03 (3H, m) 4.83 (2H, s) 4.71 (1H, m) 4.12 (2H, s) 2.84 (3H, s) 1.34 (6H, d, J= 6.0 Hz) 1.33 (9H, s)。

【0181】

実施例87

塩化1-[5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-カルボキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-イルメチル]-2-カルボキシピロリジニウム

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステルとL-プロリンメチルエステル塩酸塩から実施例86に従って表題化合物を調製した。

200 MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 14.0-11.0 (2H, br s) 8.33 (1H, s) 7.72-7.60 (3H, m) 7.54-7.45 (2H, m) 7.33-7.25 (2H, m) 7.15-7.03 (3H, m) 5.02 (1H, d, J = 13.4 Hz) 4.94 (1H, d, J = 13.4 Hz) 4.71 (1H, m) 4.45 (1H, dd, J = 9.05 6.5 Hz) 3.67- 3.52 (1H, m) 3.44-3.25 (1H, m) 2.53-2.47 (1H, m) 2.18-1.80 (3H, m) 1.35 (6H, d, J= 6.0 Hz) 1.33 (9H, s)。

【0182】

実施例88

3-(2-カルボキシエチル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチ

10

20

30

40

50



## ルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

(a) 3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

80 で5-プロモ-3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(581 mg、1.35 mmol、実施例86の工程(b)参照)、KOA c(198 mg、2.02 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(375 mg、1.46 mmol)及びジオキサン(10 mL)の攪拌混合物に、アルゴン下で、ジオキサン(3.4 mL)中のPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.31 g、0.034 mmol)及びトリシクロヘキシルホスフィン(57 mg、0.20 mmol)を加えた。混合物を80 で24時間攪拌し、冷却し、セライト(登録商標)で濾過した。固形物をEtOAcで洗浄し、混合した濾液を濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して副題化合物を得た。収量600 g(93%)。

(b) 3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(600 mg、1.26 mmol;上の工程(a)参照)、2-プロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(426 mg、1.89 mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(水性、2 M、1.89 mL、3.78 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(70 mg、0.06 mmol)、EtOH(5 mL)及びトルエン(20 mL)の混合物を80 で24時間加熱し、冷却し、H<sub>2</sub>Oに注ぎ、EtOAcで抽出した。混合した抽出物をH<sub>2</sub>Oとブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物を得た。収量500 mg(80%)。

(c) 3-(2-エトキシカルボニルビニル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

DMF(15 mL)中の3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(427 mg、0.95 mmol;上の工程(b)参照)の懸濁液に(カルボエトキシメチレン)トリフェニルホスホラン(330 mg、0.95 mmol)を添加し、混合物をrtで3時間攪拌した。更なる(カルボエトキシメチレン)トリフェニルホスホラン(165 mg、0.47 mmol)を加え、攪拌を12時間継続した。混合物をH<sub>2</sub>Oに注ぎ、EtOAcで抽出した。混合した抽出物をH<sub>2</sub>Oとブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物を得た。収量386 mg(80%)。

(d) 3-(2-エトキシカルボニルエチル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

無水EtOH中の3-(2-エトキシカルボニルビニル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(150 mg、0.26 mmol、上の工程(c)参照)、Pd-C(10%)、シクロヘキセン(1.2 mL)の混合物をマイクロ波照射によって135 で1時間加熱した。混合物をセライト(登録商標)で濾過し、固形物をEtOAcで洗浄した。混合した濾液を濃縮して副題化合物を得た。収量150 mg(100%)。

(e) 3-(2-カルボキシエチル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

3-(2-エトキシカルボニルエチル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(150 mg、0.26 mmol;上の工程(d)参照)、NaOH(水性、1 M、2.5 mL)及びジオキサン(4 mL)の混合物を90 で1時間加熱し、冷却し、HCl(水性、1 M)でpH2まで酸性化し、EtOAcで抽出した。混合した抽出物をH<sub>2</sub>Oとブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、表題

10

20

30

40

50

化合物を得た。収量 50 mg (38%)。

200 MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 15.0-14.0 (2H, br s) 9.06-8.97 (1H, m) 8.57-8.49 (1H, m) 8.32-8.18 (2H, m) 8.03 (1H, dd, J = 8.8, 1.2 Hz) 7.27-7.16 (2H, m) 7.14 (1H, d, J = 8.8 Hz) 7.04-6.91 (2H, m) 4.74-4.51 (1H, m) 3.40-3.24 (2H, m) 2.77- 2.63 (2H, m) 1.30 (6H, d5 J= 5.9 Hz)。

【0183】

実施例 89

2-カルボキシメチル-5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

3-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)ペント-2-エン二酸ジエチルエステル (2.76 g、10.5 mmol; J. Org. Chem. 1951, 16, 896 の手順に従って調製) から実施例 1 の工程 (b) に従って副題化合物を調製した。収量 1.40 g (40%)。

(b) 2-エトキシカルボニルメチル-5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (0.96 g、2.26 mmol; 上の工程 (a) 参照) と 3-クロロフェニルボロン酸 (0.70 g、4.52 mmol) から実施例 1 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。収量 100 mg (39%)。

(c) 2-カルボキシメチル-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (0.10 g、0.19 mmol; 上の工程 (b) 参照)、NaOH (0.10 g、2.50 mmol)、H<sub>2</sub>O (2.5 mL) 及び EtOH (2.5 mL) の混合物を還流下で 2 時間加熱し、冷却し、HCl (水性、濃) で酸性化した。固形物を集め、乾燥させて、表題化合物を得た。収量 0.06 g (6%)。

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 13.0-12.0 (2H, br s) 7.72 (1H, d, J = 1.9 Hz) 7.42-7.30 (3H, m) 7.21-7.08 (3H, m) 7.04 (1H, d, J = 8.8 Hz) 7.02-6.96 (2H, m) 6.92 (1H, dd, J= 8.8, 1.9 Hz) 4.73 (1H, m) 3.95 (2H, s) 1.33 (6H, d, J= 5.9 Hz)。

【0184】

実施例 90

次の化合物はここに記載の技術に従って調製される：

3-(2-カルボキシエチル)-1-(4-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドール-2-カルボン酸；

1-(4-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-3-(2,2-ジカルボキシエチル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドール-2-カルボン酸；

3-(3-カルボキシプロピル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸；

3-((1R,2R)-2-カルボキシシクロヘキシル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸；

3-(2-カルボキシプロパン-2-イル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸；

3-((1R,2R)-2-カルボキシシクロプロピル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸；

2-(カルボキシメチル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)インドール-3-カルボン酸；

2-(4-カルボキシフェニル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)インドール-3-カルボン酸；

1-(4-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドール-2,3-ジカルボン酸；

1-(4-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-3-ホスホノ-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドール-2-カルボン酸；

3-(3-カルボキシフェニル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸；及び

3-(5-カルボキシピリジン-3-イル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸。

【0185】

#### 実施例 9 1

10

本実施例の表題化合物を上述した生物学的試験で試験したところ、10  $\mu$ M又はそれ以下の濃度でmPGE<sub>2</sub>-1を50%阻害することが見出された。例えば、実施例の次の代表的化合物は次のIC<sub>50</sub>値を示した：

実施例 19 : 4300 nM

実施例 67 : 1900 nM

実施例 85 : 6900 nM

実施例 87 : 2300 nM

実施例 88 : 5400 nM

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		In national application No PCT/GB2005/004981
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> C07D209/42 A61P11/00 A61P29/00 A61K31/404 C07D401/04 C07D403/04 C07D405/04 C07D401/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K		
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, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/43672 A (GENETICS INSTITUTE, INC) 2 September 1999 (1999-09-02) cited in the application claims	1,32-45
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 March 2006		Date of mailing of the international search report 04/04/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bosma, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.  
PCT/GB2005/004981

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 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 39-41 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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 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

Original application No  
PCT/GB2005/004981

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9943672	A	02-09-1999	AU 3297099 A	15-09-1999
			BG 104781 A	31-10-2001
			BR 9909242 A	14-11-2000
			CA 2322163 A1	02-09-1999
			CN 1298404 A	06-06-2001
			EE 200000522 A	15-02-2002
			EP 1062216 A1	27-12-2000
			HR 20000513 A1	31-12-2001
			HU 0100156 A2	30-07-2001
			ID 26123 A	23-11-2000
			JP 2002504551 T	12-02-2002
			NO 20004217 A	23-10-2000
			PL 342516 A1	18-06-2001
			SK 12782000 A3	09-04-2001
			TR 200002445 T2	21-12-2000

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 5/24 (2006.01)	A 6 1 P 5/24	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
C 0 7 D 407/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 K 31/405 (2006.01)	C 0 7 D 407/04	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/405	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/403	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
	C 0 7 D 401/06	

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

(72)発明者 オロフソン, クリストファー  
スウェーデン国 エス - 1 7 1 6 5 ソルナ, プラン 5, ベルセリウス ヴェイ 3,  
パイオリボックス エービー

(72)発明者 カツケヴィックス, マーティンス  
ラトビア国 エルヴィ - 1 0 0 6 リガ, アイズクラウクレス エスティアール. 2 1, ラ  
トビアン インスティテュート オブ オーガニック シンセシス

(72)発明者 オゾラ, ヴィータ

- ラトビア国 エルヴィ - 1 0 0 6 リガ, アイズクラウクレス エスティアール. 2 1, ラ  
トビアン インスティテュート オブ オーガニック シンセシス  
(72)発明者 スナ, エドガース
- ラトビア国 エルヴィ - 1 0 0 6 リガ, アイズクラウクレス エスティアール. 2 1, ラ  
トビアン インスティテュート オブ オーガニック シンセシス  
(72)発明者 カルヴィンス, イバース
- ラトビア国 エルヴィ - 1 0 0 6 リガ, アイズクラウクレス エスティアール. 2 1, ラ  
トビアン インスティテュート オブ オーガニック シンセシス  
(72)発明者 トラベンシーリス, ピーテリス
- ラトビア国 エルヴィ - 1 0 0 6 リガ, アイズクラウクレス エスティアール. 2 1, ラ  
トビアン インスティテュート オブ オーガニック シンセシス  
(72)発明者 カトケヴィカ, デイス
- ラトビア国 エルヴィ - 1 0 0 6 リガ, アイズクラウクレス エスティアール. 2 1, ラ  
トビアン インスティテュート オブ オーガニック シンセシス  
(72)発明者 シャール, ウェスリー
- スウェーデン国 エス - 1 7 1 6 5 ソルナ, プラン 5, ベルセリウス ヴェイ 3,  
バイオリボックス エービー

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB02 BB03 BB08 CC08 CC10 CC12 CC14 CC81 DD06  
EE01  
4C086 AA01 AA03 BC14 BC17 BC21 BC28 BC73 GA02 GA07 GA08  
GA12 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA07 ZA08 ZA33 ZA34  
ZA45 ZA59 ZA66 ZA67 ZA68 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97  
ZB05 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB33 ZB35 ZC11 ZC35  
4C204 BB01 BB09 CB03 DB18 DB25 EB03 FB08 FB13 GB25