

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-19042

(P2009-19042A)

(43) 公開日 平成21年1月29日(2009.1.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/565 (2006.01)	A 6 1 K 31/565	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	4 C 2 0 4
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 15/12 (2006.01)	A 6 1 P 15/12	

審査請求 有 請求項の数 21 O L (全 101 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-195115 (P2008-195115)
 (22) 出願日 平成20年7月29日 (2008. 7. 29)
 (62) 分割の表示 特願2000-549246 (P2000-549246) の分割
 原出願日 平成11年5月11日 (1999. 5. 11)
 (31) 優先権主張番号 09/079, 561
 (32) 優先日 平成10年5月15日 (1998. 5. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 591011502
 ワイス
 W y e t h
 アメリカ合衆国07940-0874ニュー
 ジャージー州 マディソン、ファイブ・
 ジラルダ・ファームズ
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100084146
 弁理士 山崎 宏
 (74) 代理人 100116311
 弁理士 元山 忠行
 (74) 代理人 100122301
 弁理士 富田 憲史

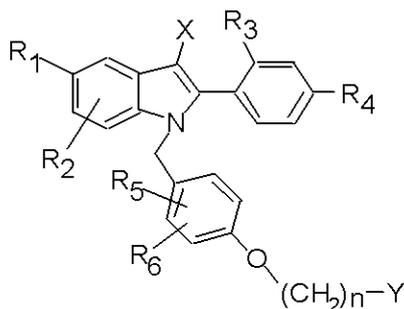
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エストロゲンと組み合わせる2-フェニル-1-[4-(2-アミノエトキシ)ベンジルオキシ]インドール

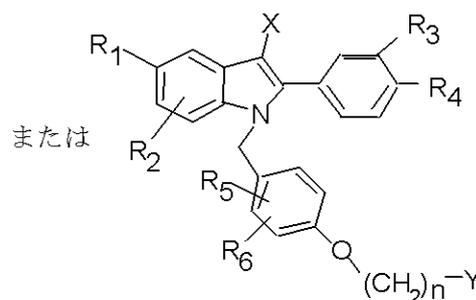
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】単独で投与した場合に、子宮刺激をほとんど示すことなく、17-エストラジオールの作用を拮抗することができる化合物を提供する。

【解決手段】2-フェニル-1-[4-(2-アミノエトキシ)ベンジル]-インドール化合物、ならびに一般式(I)または(II)の構造式を有する医薬組成物およびこれら化合物を用いる治療法を提供する。



(I)



(II)

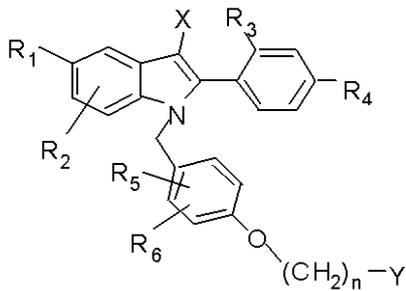
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

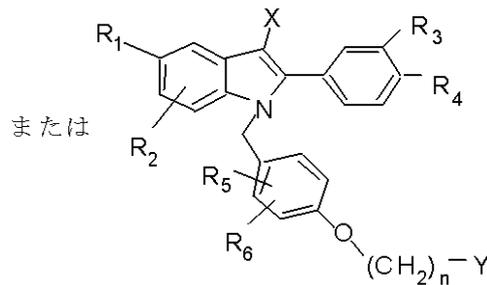
【請求項 1】

1 またはそれ以上のエストロゲンと、構造式：

【化 1】



(I)



(II)

10

[式中：

R_1 は H、OH または $C_1 - C_{12}$ エステル（直鎖または分岐鎖）または $C_1 - C_{12}$ アルキルエーテル（直鎖もしくは分岐鎖または環状）、またはハロゲン；あるいはトリフルオロメチルエーテルおよびトリクロロメチルエーテルを含む、 $C_1 - C_4$ ハロゲン化エーテルから選択され；

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は、独立して、H、OH またはその $C_1 - C_{12}$ エステル（直鎖または分岐鎖）または $C_1 - C_{12}$ アルキルエーテル（直鎖もしくは分岐鎖または環状）、ハロゲン、またはトリフルオロメチルエーテルおよびトリクロロメチルエーテルを含む $C_1 - C_4$ ハロゲン化エーテル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル（直鎖または分岐鎖）、あるいはトリフルオロメチルから選択される；ただし、 R_1 が H である場合、 R_2 は OH 以外の基であり；

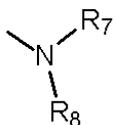
20

X は H、 $C_1 - C_6$ アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ハロゲンから選択され；

n は 2 または 3 であり；

Y は、式：

【化 2】



30

(式中、 R_7 および R_8 は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは CN、 $C_1 - C_6$ アルキル（直鎖または分岐鎖）、 $C_1 - C_6$ アルコキシ（直鎖または分岐鎖）、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CF_3$ もしくは $-OCF_3$ により置換されていてもよいフェニルからなる群より選択されるか、あるいは R_7 および R_8 は、 p が 2 ないし 6 の整数である、 $-(CH_2)_p-$ として連結し、そうして形成された環は $C_1 - C_3$ アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、水素、フェニル、ニトロおよび $-CN$ から選択される 1 ないし 3 個の置換基により置換されていてもよい)

40

で示される基である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩と、医薬上許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 2】

R_1 が H、OH または $C_1 - C_4$ エステルまたはアルキルエーテルあるいはハロゲンから選択され；

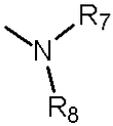
R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 が、独立して、H、OH または $C_1 - C_4$ エステルまたはアルキルエーテル、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはトリフルオロメチルから選択される；ただし、 R_1 が H である場合、 R_2 は OH 以外の基であり；

50

XがH、C₁ - C₆アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ハロゲンから選
 択され；

Yが、式：

【化3】



(式中、R₇およびR₈は、独立して、H、C₁ - C₆アルキルまたはCN、C₁ - C₆
 アルキル(直鎖または分岐鎖)、C₁ - C₆アルコキシ(直鎖または分岐鎖)、ハロゲン
 、 - OH、 - CF₃もしくは - OCF₃により置換されていてもよいフェニルからなる群
 より選択されるか、あるいはR₇およびR₈は、pが2ないし6の整数である、-(CH
 2)_p-として連結し、そうして形成された環はC₁ - C₃アルキル、トリフルオロメチ
 ル、ハロゲン、水素、フェニル、ニトロおよび - CNから選択される1ないし3個の置換
 基により置換されていてもよい)

で示される化合物またはその医薬上許容される塩および医薬上許容される担体または賦形
 剤とを含む、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】

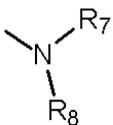
R₁がOHであり；

R₂、R₃、R₄、R₅およびR₆が、独立して、H、OHまたはC₁ - C₄エステル
 またはアルキルエーテル、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₆アルキルまたはトリフルオロメ
 チルから選択される；ただし、R₁がHである場合、R₂はOH以外の基であり；

XがCl、NO₂、CN、CF₃またはCH₃の群より選択され；

Yが、式：

【化4】



(式中、R₇およびR₈は、独立して、H、C₁ - C₆アルキルまたはCN、C₁ - C₆
 アルキル(直鎖または分岐鎖)、C₁ - C₆アルコキシ(直鎖または分岐鎖)、ハロゲン
 、 - OH、 - CF₃もしくは - OCF₃により置換されていてもよいフェニルからなる群
 より選択されるか、あるいはR₇およびR₈は、pが2ないし6の整数である、-(CH
 2)_p-として連結し、そうして形成された環はC₁ - C₃アルキル、トリフルオロメチ
 ル、ハロゲン、水素、フェニル、ニトロおよび - CNから選択される1ないし3個の置換
 基により置換されていてもよい)

で示される化合物あるいは医薬上許容される塩、および医薬上許容される担体または賦形
 剤とを含む、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項4】

化合物が5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - エトキシフェニル) - 3 - メチル - 1 - [4
 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ)ベンジル] - 1H - インドールまたはその医
 薬上許容される塩である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項5】

化合物が1 - [4 - (2 - アゼパン - 1 - イル - エトキシ)ベンジル] - 2 - (4 - ヒ
 ドロキシ - フェニル) - 3 - メチル - 1H - インドール - 5 - オールまたはその医薬上許
 容される塩である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項6】

化合物が4 - {3 - メチル - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ)ベン
 ジル] - 1H - インドール}またはその医薬上許容される塩である、請求項1記載の医薬
 組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 7】

化合物が 4 - { 5 - フルオロ - 3 - メチル - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - ベンジル] - 1 H - インドール - 2 - イル } - フェノールまたはその医薬上許容される塩である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

化合物が 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 1 - [4 - (2 - ジメチル - 1 - イル - エトキシ) ベンジル] - 1 H - インドール - 5 - オールまたはその医薬上許容される塩である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

化合物が 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 1 - [4 - (2 - ジエチル - 1 - イル - エトキシ) ベンジル] - 1 H - インドール - 5 - オールまたはその医薬上許容される塩である、請求項 1 記載の医薬組成物。

10

【請求項 10】

化合物が 2 - (4 - シクロペンチルオキシフェニル) - 3 - メチル - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) ベンジル] - 1 H - インドール - 5 - オールまたはその医薬上許容される塩である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

化合物が 3 - メチル - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) ベンジル] - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 H - インドール - 5 - オールまたはその医薬上許容される塩である、請求項 1 記載の医薬組成物。

20

【請求項 12】

化合物が 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) ベンジル] - 3 - メチル - 1 H - インドール - 5 - オールまたはその医薬上許容される塩である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 13】

化合物が 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - アゼパン - 1 - イル - エトキシ) ベンジル] - 3 - メチル - 1 H - インドール - 5 - オールまたはその医薬上許容される塩である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 14】

1 またはそれ以上のエストロゲンが、エキリン、エキレニン、エストラジエン、エチニルエストラジオール、17 - エストラジオール、17 - ジヒドロエキレニン、17 - ジヒドロエキレニン、メンストラノール、抱合エストロゲン、エストロン、17 - エストラジオール硫酸塩、8, 9 - デヒドロエストロン、エクオールまたはエンテロラクトン；あるいはその医薬上許容される塩またはエステルから選択される、請求項 1 ないし 13 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

30

【請求項 15】

1 またはそれ以上のエストロゲンの医薬上許容される塩がナトリウム塩である、請求項 14 記載の医薬組成物。

【請求項 16】

哺乳動物における骨喪失の治療または予防方法であって、有効量のエストロゲンと、有効量の請求項 1 ないし 13 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬上許容される塩とをその治療または予防を必要とする哺乳動物に投与することを含む、方法。

40

【請求項 17】

哺乳動物におけるエストロゲン欠乏に起因または付随する病態または症候群の治療または予防方法であって、有効量のエストロゲンと、有効量の請求項 1 ないし 13 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬上許容される塩とをその治療または予防を必要とする哺乳動物に投与することを含む、方法。

【請求項 18】

哺乳動物における心血管病の治療または予防方法であって、有効量のエストロゲンと、有効量の請求項 1 ないし 13 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬上許容される

50

塩とをその治療または予防を必要とする哺乳動物に投与することを含む、方法。

【請求項 19】

子宮内膜または子宮内膜様組織の増殖あるいは異常な発達、作用または成長によって起こる哺乳動物の疾患の治療または予防方法であって、有効量のエストロゲンと、有効量の請求項 1 ないし 13 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬上許容される塩とをその治療または予防を必要とする哺乳動物に投与することを含む、方法。

【請求項 20】

疾患が子宮内膜症である、請求項 19 記載の方法。

【請求項 21】

心血管病、または子宮内膜または子宮内膜様組織の増殖または異常な発達、作用または成長によって起こる哺乳動物の疾患、あるいはエストロゲン欠乏により引き起こされるもしくはその欠乏に付随する病態または症候群の治療または予防に、同時に、別々にまたは連続して使用される組み合わせ調製物としての、1 またはそれ以上のエストロゲンと、請求項 1 ないし 13 のいずれか 1 つに記載の構造式 (I) または (II) の化合物とを含む、製品。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、エストロゲンと組み合わせる、エストロゲン物質として有用な新規な 2-フェニル-1-[4-(2-アミノエトキシ)-ベンジル]-インドール化合物、ならびにこれらの化合物を利用する医薬組成物および治療法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

閉経後の女性の骨喪失を防止するためにホルモン代替療法を利用することは十分に前例のある方法である。通常のプロトコルは、エストロン、エストリオール、エチニルエストラジオール、17 β -エストラジオール、エステル化エストロゲン、または天然源より単離した抱合エストロゲン（すなわち、Wyeth-Ayerst から由来のプレマリン (Premarin) (登録商標) 抱合エストロゲン) 配合の処方を用いてエストロゲンを補足する必要がある。ある患者においては、拮抗剤のないエストロゲン（エストロゲンをプロゲステロンと組み合わせる服用しない）の増殖作用が子宮組織において起こるため、その療法に対して禁忌を示す。この増殖は子宮内膜症および/または子宮内膜癌の危険性が増大することと関連している。拮抗剤のないエストロゲンの胸部組織に対する作用は、それほど明らかではないが、ある程度は関係している。骨の節約効果を維持する一方で子宮および胸部における増殖作用を最小限にすることができるエストロゲンに対する要求があるのは明らかである。特定の非ステロイド系抗エストロゲンが卵巣を切除したラット実験ならびにヒト臨床実験にて骨重量を維持することが明らかにされた。例えば、タモキシフェン (Tamoxifen) (デラウェア州、ウィルミントン、ゼネカ・ファーマシューティカルズ (Zeneca Pharmaceuticals) により、ノバデックス (Novadex) の商品名で市販されている、クエン酸タモキシフェン) は乳癌の治療に有用な緩和剤であり、ヒトの骨に対してエストロゲンアゴニスト様効果を発揮することが証明されている。しかしながら、このタモキシフェンはまた子宮において部分アゴニストであり、このことが懸念の原因である。ラロキシフェン (Raloxifene)、すなわち、ベンゾチオフエン抗エストロゲンが、骨を節約する能力を維持しながら、卵巣を切除したラットにてタモキシフェンよりも少ない程度で子宮増殖を刺激することが明らかにされた。組織選択的エストロゲンについての適当な報文が、「Tissue-Selective Actions of Estrogen Analogs」、Bone Vol. 17、No. 4、1995年10月、181S-190S に示されている。

30

40

【0003】

インドールをエストロゲンアンタゴニストとして使用することが、Von Angerer により、Chemical Abstracts、Vol. 99、No. 7 (1983)、Abstract No. 53886u に報告されている。さらに、J. Med. Chem. 1990、33、2635-2640; J. Med. Chem

50

1987、30、131-136を参照のこと。また、Ger. Offen.、DE3821148A1 891228およびWO96/03375も参照のこと。これらの先行文献に記載の化合物は本発明の化合物と構造的に類似するが、機能的に異なるものである。塩基性アミンを含有する化合物では、側鎖を固定するためのフェニル基がない。

WO A 95 17383 (Karo Bio AB) は長い直鎖を有するインドール抗エストロゲンを記載する。別の関連する特許WO A 93 10741は広範囲に及ぶ側鎖を有する5-ヒドロキシインドールを記載する。WO 93/23374 (Otsuka Pharmaceuticals、日本) は、本発明の以下の式(I)および(II)のR₃に言う構造基がチオアルキルと特定されていることを除き、本発明の化合物と構造的に類似する化合物を記載するが、その引例は本発明により提供される化合物と同じ構造を有するインドール窒素から側鎖を有する化合物を開示するものではない。

論文「Postmenopausal Hormone replacement therapy with estrogen periodically supplemented with antiestrogen」、Am.J.Ovstet.Gynecol.、Vol.140、No.7、1981、787-792頁において、Kauppilらは、7週間のエストロゲン投与、つづいて10日間の抗エストロゲンであるクエン酸クロミフェン(cломiphene citrate)を用いる治療の閉経後エストロゲン療法の研究を記載する。

また、論文「Comparison of Megestrol acetate and Clomiphene Citrate as Supplemental Medication in Postmenopausal Oestrogen Replacement Therapy」、Arch.Gynecol.(1983)234:49-58において、Kauppilらは、エストロゲンに酢酸メゲストロールおよびクエン酸クロミフェンを無作為に補足した、閉経後の女性の組み合わせ療法を記載する。

【0004】

米国特許第4894373号(Young)は、閉経となる徴候を治療し、骨粗鬆症を治療または予防するのに、エストロゲンの不在下で、クロミフェンおよびその異性体、クエン酸および誘導体を含む、抗エストロゲンの使用を教示する。米国特許第5552401号(Cullinanら)は、閉経後症候群、および子宮平滑筋腫に付随する種々の医学的適応症、子宮内膜症および動脈平滑筋増殖の治療に有用であるベンゾチオフェン化合物を記載し、その化合物はエストロゲンまたはプロゲステンを含有していてもよい医薬処方に用いられる。米国特許第5646137号および第5591753号(共に、Blackらに付与)は、メドロキシプロゲステロン、ノルエチンドロンまたはノルエチノドレルあるいはその医薬上許容される塩から選択されるプロゲステンと組み合わせた、ラロキシフィン型アリアルベンゾチオフェン化合物の製剤を用いる骨粗鬆症の治療法を開示する。米国特許第5550107号(Labrie)は、抗エストロゲンを、アンドロゲン、プロゲステン、性ステロイド形成、特に17-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼおよびアロマトラーゼ活性の少なくとも1つの阻害剤、プロラクチン分泌の少なくとも1つの阻害剤、成長ホルモン分泌の1つの阻害剤、およびACTH分泌の1つの阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの化合物と組み合わせて、乳癌または子宮内膜癌を治療することからなる発明をクレームしている。米国特許第5672609号(Bryantら)は閉経後症候群を治療するのに有用なピリジン化合物、およびエストロゲンまたはプロゲステンを含有する製剤を開示する。米国特許第5534527号(Blackら)は骨喪失の阻害におけるアロイルベンゾチオフェンおよびエストロゲンの使用を教示する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、エストロゲンと組み合わせた、好ましくは1またはそれ以上の医薬上許容される担体または賦形剤と組み合わせた、以下の式(I)および(II)の化合物を含む、医薬組成物およびその使用方法を提供する。とりわけ、本発明の処方を用いると、閉経周辺および閉経後の徴候を含む、女性の閉経後症候群の徴候が緩和される。本発明の処方および治療法を用いてエストロゲン治療または療法の望ましくない副作用を最小とすることができ、かつそれを用いて個々の治療計画に不可欠なエストロゲンの投与量を最小にするこ

ともできる。

【課題を解決するための手段】

【0006】

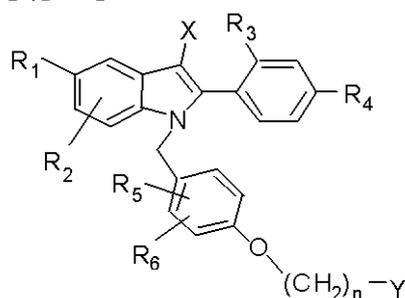
式(I)および(II)に示される一般的な構造型の化合物は、エストロゲン欠乏に伴う疾患の治療に有用なエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストであり、1997年10月22日付け公開の、その内容を出典明示により本明細書の一部とする、EP-A-0802183に開示されている。該化合物は、単独で投与した場合に、子宮刺激をほとんど示すことなく、17-エストラジオールの作用を拮抗することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

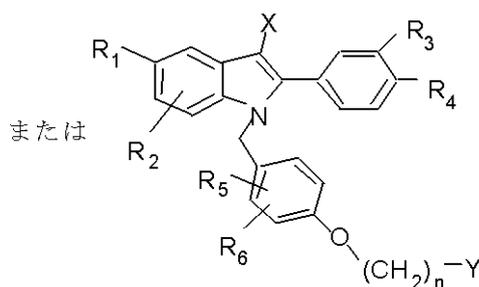
【0007】

本発明は、1またはそれ以上のエストロゲンと組み合わせた、以下の式(I)または(II)：

【化1】



(I)



(II)

10

20

【0008】

[式中：

R₁はH、OHまたはそのC₁-C₁₂エステル(直鎖または分岐鎖)またはC₁-C₁₂アルキルエーテル(直鎖もしくは分岐鎖または環状)、またはハロゲン;あるいはトリフルオロメチルエーテルおよびトリクロロメチルエーテルを含む、C₁-C₄ハロゲン化エーテルから選択され;

R₂、R₃、R₄、R₅およびR₆は、独立して、H、OHまたはそのC₁-C₁₂エステル(直鎖または分岐鎖)またはC₁-C₁₂アルキルエーテル(直鎖もしくは分岐鎖または環状)、ハロゲン、またはトリフルオロメチルエーテルおよびトリクロロメチルエーテルを含む、C₁-C₄ハロゲン化エーテル、シアノ、C₁-C₆アルキル(直鎖または分岐鎖)、あるいはトリフルオロメチルから選択される;ただし、R₁がHである場合、R₂はOH以外の基であり;

XはH、C₁-C₆アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ハロゲンから選択され;

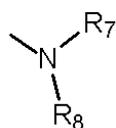
nは2または3であり;

【0009】

Yは：

a)式：

【化2】



(式中、R₇およびR₈は、独立して、H、C₁-C₆アルキルまたはCN、C₁-C₆アルキル(直鎖または分岐鎖)、C₁-C₆アルコキシ(直鎖または分岐鎖)、ハロゲン、-OH、-CF₃もしくは-OCF₃で置換されていてもよいフェニルからなる群より選択されるか、あるいはR₇およびR₈は、pが2ないし6、好ましくは4ないし6の整数である、-

30

40

50

(CH_2)_p - として連結し、そうして形成された環は $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、水素、フェニル、ニトロおよび - CN から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい)

で示される基 ; または

b) ヒドロキシル、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、トリハロメチル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、トリハロメトキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アシルオキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルチオ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルスルフィニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルキル、- CO_2H 、- CN、- CONHR_1 (R_1 は上記と同意義または $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルである)、- NH_2 、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルアミノ、ジ-($\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル)アミノ、- NHSO_2R_1 、- NHCOR_1 、- NO_2 および 1 ないし 3 個の ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルキルで置換されていてもよいフェニルから独立して選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、- O -、- NH -、- $\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{アルキル}) -$ 、- N = および - $\text{S}(\text{O})_m -$ (m は 0 ないし 2 の整数) からなる群より選択される 2 個までのヘテロ原子を含有する、飽和、不飽和または一部不飽和の 5 員複素環 ;

c) 水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、トリハロメチル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、トリハロメトキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アシルオキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルチオ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルスルフィニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルキル、- CO_2H 、- CN、- CONHR_1 、- NH_2 、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルアミノ、ジ-($\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル)アミノ、- NHSO_2R_1 、- NHCOR_1 、- NO_2 および 1 ないし 3 個の ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルキルで置換されていてもよいフェニルからなる群より独立して選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、- O -、- NH -、- $\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{アルキル}) -$ 、- N = および - $\text{S}(\text{O})_m -$ (m は 0 ないし 2 の整数) からなる群より選択される 2 個までのヘテロ原子を含有する、飽和、不飽和または一部不飽和の 6 員複素環 ;

d) 水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、トリハロメチル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、トリハロメトキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アシルオキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルチオ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルスルフィニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルキル、- CO_2H 、- CN、- CONHR_1 、- NH_2 、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルアミノ、ジ-($\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル)アミノ、- NHSO_2R_1 、- NHCOR_1 、- NO_2 および 1 ないし 3 個の ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルキルで置換されていてもよいフェニルからなる群より独立して選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、- O -、- NH -、- $\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{アルキル}) -$ 、- N = および - $\text{S}(\text{O})_m -$ (m は 0 ないし 2 の整数) からなる群より選択される 2 個までのヘテロ原子を含有する、飽和、不飽和または一部不飽和の 7 員複素環 ;

e) 架橋しているか、または縮合しており、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、トリハロメチル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、トリハロメトキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アシルオキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルチオ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルスルフィニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルキル、- CO_2H 、- CN、- CONHR_1 、- NH_2 、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルアミノ、ジ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル)アミノ、- NHSO_2R_1 、- NHCOR_1 、- NO_2 および 1 ないし 3 個の ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルキルで置換されていてもよいフェニルからなる群より独立して選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、- O -、- NH -、- $\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{アルキル}) -$ および - $\text{S}(\text{O})_m -$ (m は 0 ないし 2 の整数) からなる群より選択される 2 個までのヘテロ原子を含有する、炭素数 6 - 12 の二環式複素環

から選択される]

で示される化合物およびその医薬上許容される塩の使用を包含する。

【0010】

本発明のさらに好ましい処方は、1 またはそれ以上の医薬担体または賦形剤と一緒に、

a) 1 またはそれ以上のエストロゲン ; および

b) 上記した一般式 (I) または (II) から選択される 1 またはそれ以上の化合物を有する処方であって、ここで、

R_1 は H、OH またはその $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ エステルまたはアルキルエーテルあるいはハロゲン

10

20

30

40

50

から選択され；

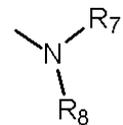
R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は、独立して、H、OHまたはその $C_1 - C_{12}$ エステルまたはアルキルエーテル、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはトリハロメチル、好ましくはトリフルオロメチルから選択される；ただし、 R_1 がHである場合、 R_2 はOH以外の基であり；

XはH、 $C_1 - C_6$ アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ハロゲンから選択され；

Yは：

式：

【化3】



(式中、 R_7 および R_8 は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキルより選択されるか、あるいはpが2ないし6の整数である、 $-(CH_2)_p-$ により連結されて環を形成し、その環が水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、トリハロメチル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、トリハロメトキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、 $C_1 - C_4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ($C_1 - C_4$)アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-CONH(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノ、 $-NHHSO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-NHCO(C_1 - C_4)$ アルキルおよび $-NO_2$ から選択される3個までの置換基により置換されていてもよい)

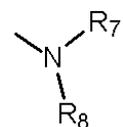
で示される基である、化合物を有する処方である。

【0011】

上記したように、 R_7 および R_8 を連結することで形成される環は、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンアミンまたはヘプタメチレンアミン環を包含しうるが、これらに限定されるものではない。

本発明の処方の最も好ましい化合物は、上記した構造式(I)または(II)を有する化合物であって、ここで、 R_1 はOHであり； $R_2 - R_6$ は上記と同意義であり；XはCl、 NO_2 、 CN 、 CF_3 または CH_3 の群より選択され；Yは、式：

【化4】



(式中、 R_7 および R_8 は、rが4ないし6の整数である、 $-(CH_2)_r-$ として連結して環を形成し、その環が水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、トリハロメチル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、トリハロメトキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、 $C_1 - C_4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ($C_1 - C_4$)アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-CONH(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ、 $-NHHSO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-NHCO(C_1 - C_4)$ アルキルおよび $-NO_2$ から選択される3個までの置換基により置換されていてもよい)

で示される基である化合物、およびその医薬上許容される塩である。

【0012】

本発明のもう一つ別の具体例において、 R_7 および R_8 が $-(CH_2)_p$ (pは2ないし6の整数、好ましくは4ないし6の整数である)のように連結する場合、そのように形成した環は、 $C_1 - C_3$ アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、フェニル、ニトロおよび $-CN$ より選択される1 - 3個の置換基で置換されていてもよい。

本発明は、フェノール基のサルフェート、サルファメートおよび硫酸エステルを包含する。サルフェートは、その遊離フェノール化合物を、アミン、例えば、ピリジン、トリメ

10

20

30

40

50

チルアミン、トリエチルアミン等と錯形成した三酸化硫黄と反応させることで容易に調製することができる。サルファメートは、その遊離フェノール化合物を、適当な塩基、例えば、ピリジンの存在下で、所望のアミノまたはアルキルアミノもしくはジアルキルアミノスルファミルクロリドと反応させることで調製することができる。硫酸エステルは、その遊離フェノールを、適当な塩基、例えば、ピリジンの存在下で、所望のアルカンスルホンクロリドと反応させることにより調製することができる。加えて、本発明は、フェノールでホスフェートならびにジアルキルホスフェートを含有する化合物を包含する。ホスフェートは、フェノールを適当なクロロホスフェートと反応させることで調製することができる。ジアルキルホスフェートを加水分解し、遊離ホスフェートを得ることができる。フェノールを所望のジアルキルホスフィンクロリドと反応させてフェノールの所望のジアルキルホスフィネートが得られる、そのようなホスフィネートもまた本発明の及ぶ範囲である。

10

【0013】

本発明は無機または有機酸との付加反応により形成される許容される塩の形態を包含する。塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸などの無機酸が有用であり、ならびに酢酸、プロピオン酸、クエン酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、フタル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、樟脳スルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸が有用である。塩基性窒素を有する化合物は多種の酸（プロトン酸および非プロトン酸の両方）と複合体を形成させ得ることがわかっており、通常、本発明の化合物は酸付加塩の形態で投与することが好ましい。加えて、本発明は本明細書に記載の化合物の第4級アンモニウム塩を包含する。これらの塩は、側鎖にある求核アミンを適宜反応性に富むアルキル化剤、例えば、アルキルハライドまたはベンジルハライドと反応させることで調製することができる。

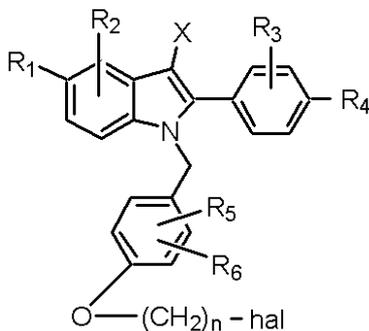
20

【0014】

本発明に用いられる化合物は、以下の：

a) 式：

【化5】



30

[式中、 n 、 $R_1 - R_6$ および X は上記と同意義であり、 hal は塩素または臭素を意味する]

で示される化合物を、式：



40

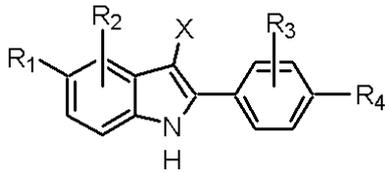
[式中、 R_7 および R_8 は上記と同意義である]

で示される化合物と反応させ、対応する式 (I) または (I I) の化合物を得るか、または

【0015】

b) 式：

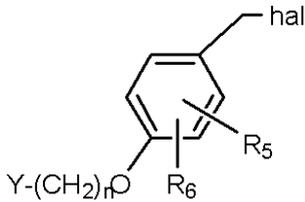
【化6】



[式中、 R_1 - R_4 および X は上記と同意義である]

で示される化合物を、塩基、例えば、 NaH の存在下で、式：

【化7】



10

[式中、 n 、 R_5 、 R_6 および Y は上記と同意義であり、 hal はハロゲン、例えば、 Cl または Br を意味する]

で示される化合物と反応させて対応する式 (I) の化合物を得；

【0016】

必要ならば、上記した各工程の間、いずれの反応性置換基も保護し、そしてその保護基を除去し；

20

所望により、そのフェノール基をホスフェート、サルフェート、サルファメートまたは硫酸エステルに変え、さらに所望により、式 (I) または (II) の化合物を医薬上許容される塩に変換してもよい

工程を含む方法により調製される。

【0017】

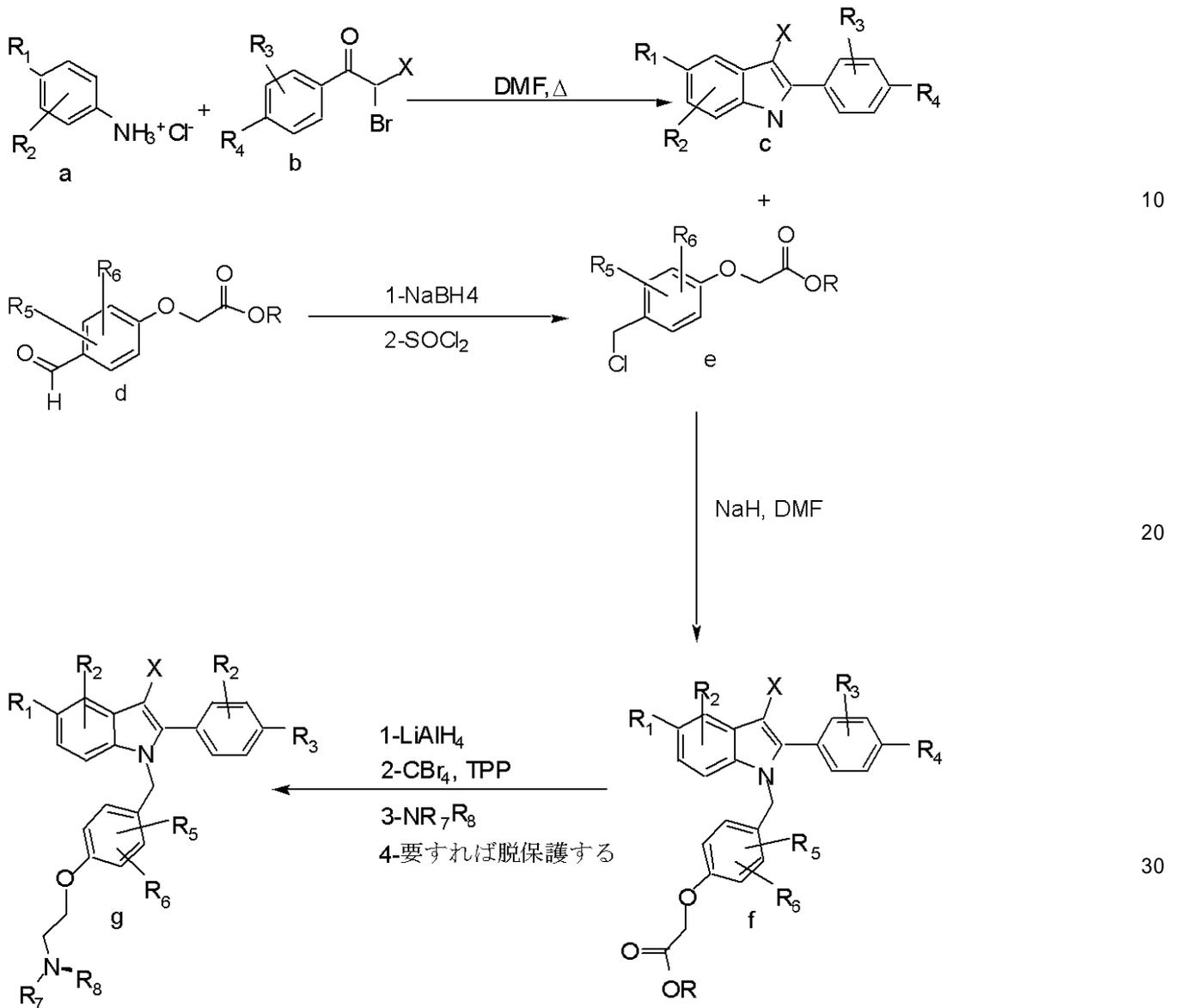
方法

本発明の化合物は、以下のスキーム 1 に従う、一般的操作にて合成することができる。

スキーム 1

【化 8】

スキーム 1



【 0 0 1 8 】

第 1 のインドール合成は、適宜置換した - プロモケトン (b) を所望のアニリン (a) と DMF 中で加熱し、インドール (c) を形成することでなされる。ついで、該生成物を塩化ベンジル (e) でアルキル化し、置換インドール (f) を得る。塩化ベンジル (e) は、上記される 2 工程で、アルデヒド (d) から容易に調製することができる。生成物 (g) は、化合物 (f) のエステルを還元し、アルコールをプロミドに変換し、そのプロミドを適当な溶媒、例えば、THF または DMF 中で所望のアミンと置換し、最後に要すれば脱保護することにより化合物 (f) から調製することができる。脱保護は、 R_1 または R_2 あるいは両方が保護フェノールである場合に必要となる。好ましい保護基は、幾つかの慣用的操作、特に水素化分解により、容易に除去できるベンジル基である。

40

【 0 0 1 9 】

X が H、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロである化合物を合成する場合、スキーム 2 に示される別の合成法が好ましい。3-位でのハロゲンの形成は、N-クロ

50

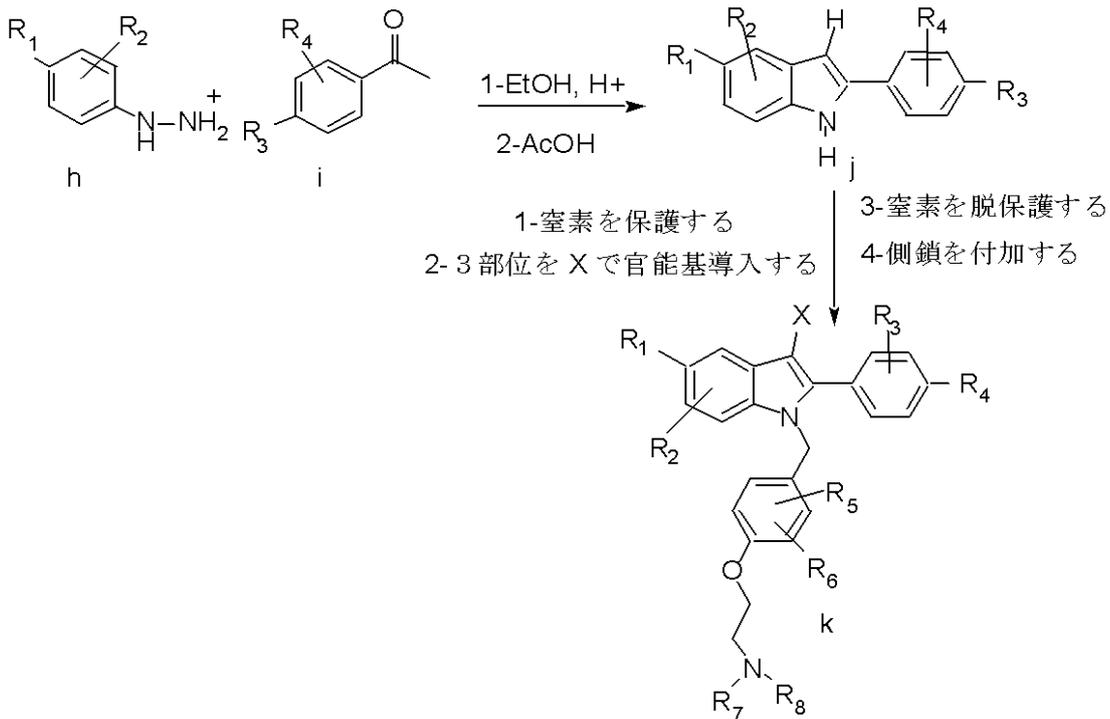
ロスクシンアミド、N-ブロモスクシンアミドまたはN-ヨードスクシンアミドなどの試薬を用いて容易に行うことができる。得られた3-ヨードインドール化合物を、パラジウム触媒とビストリフルオロメチルマーキュリー(II)を利用してカップリング反応させる、3-トリフルオロメチル化合物の前駆体として用いることができる。3-位にシアノ基を有する化合物は、親電子的シアノ化操作により調製することができ、あるいはまた、その3-位を(例えば、ホルミルイミニウムを用いて)ホルミル化し、ついでそのホルミル基をオキシムに変え、つづいて脱水してニトリルにすることができる。別法として、3-シアノ化合物は、3-置換されていないインドールをクロロスルホニルイソシアネートと、つづいてトリエチルアミンと反応させて合成することもできる。3-位にニトロ基を有する化合物は、インドールを亜硝酸ナトリウムおよび酢酸と一緒に加熱することで調製することができる。当業者であれば、これらの反応経路が限定されず、他の経路も利用できることが解る。

10

【0020】

【化9】

スキーム2



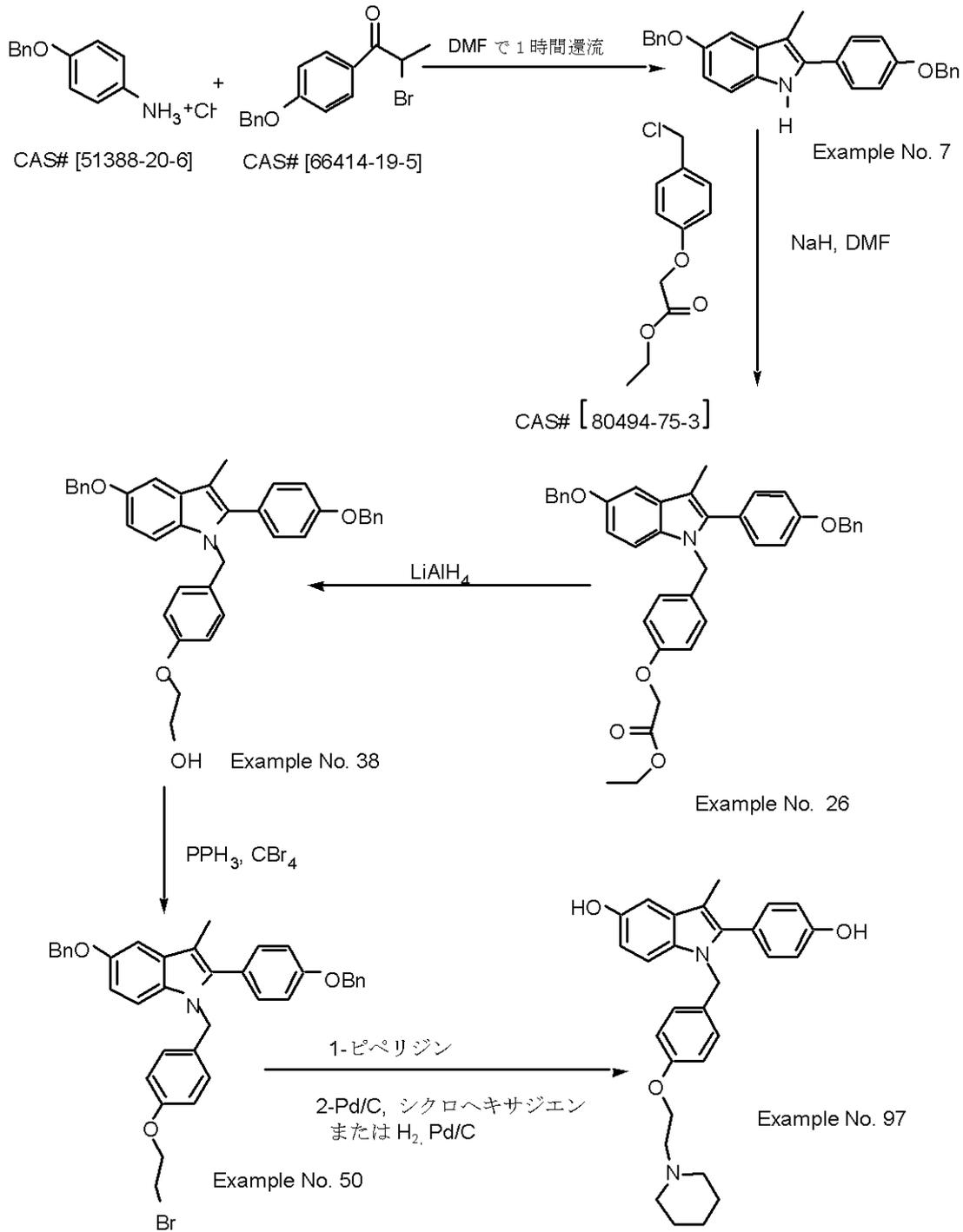
20

30

【0021】

選択された代表的な化合物の合成を以下のスキームに示す：

【化10】



10

20

30

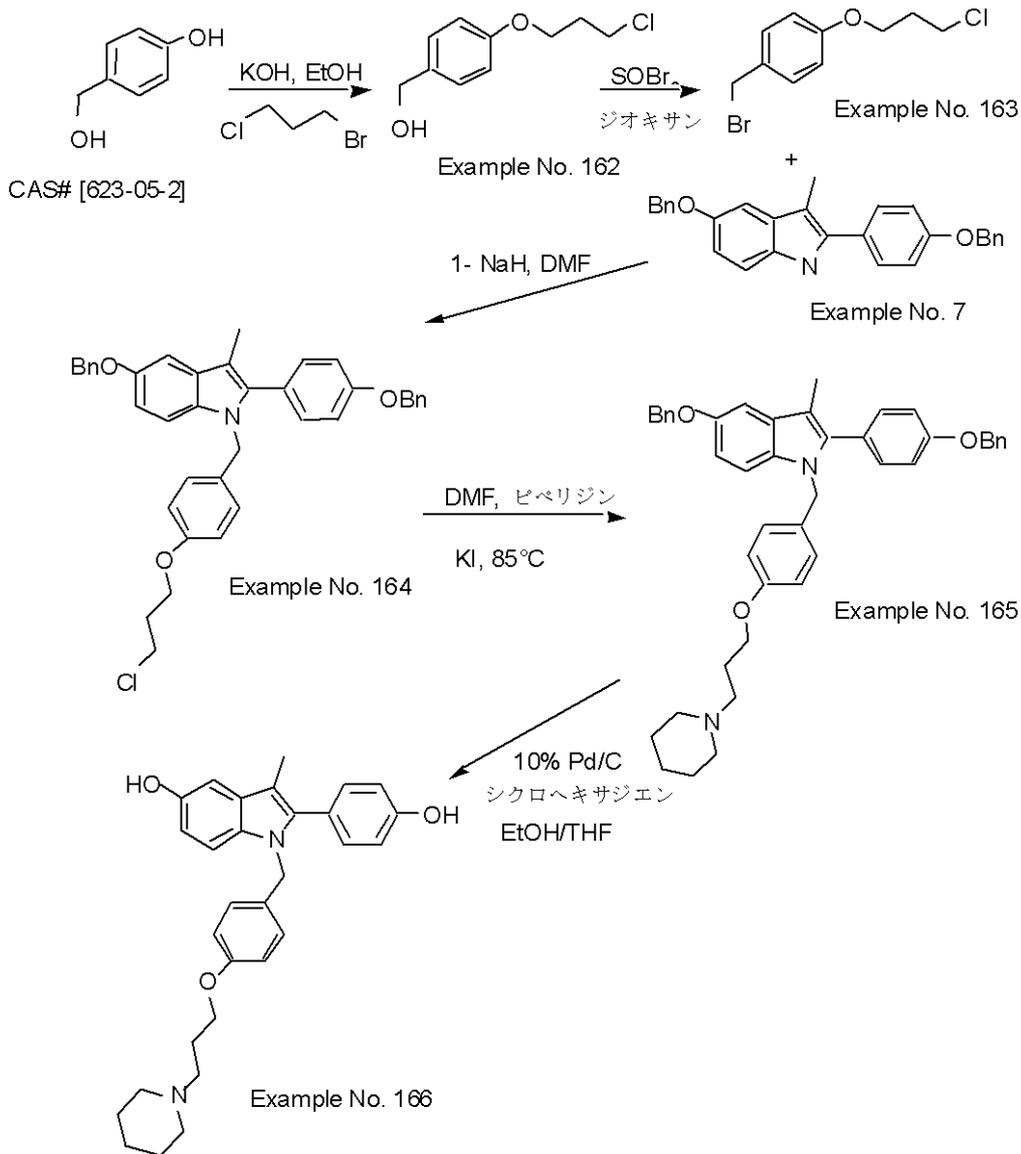
【0022】

酸素および塩基性アミンの間に、炭素数が3の鎖を有する類似化合物（実施例166）の合成は、スキーム4に示すように行うことができる。

40

【化 1 1】

スキーム 4

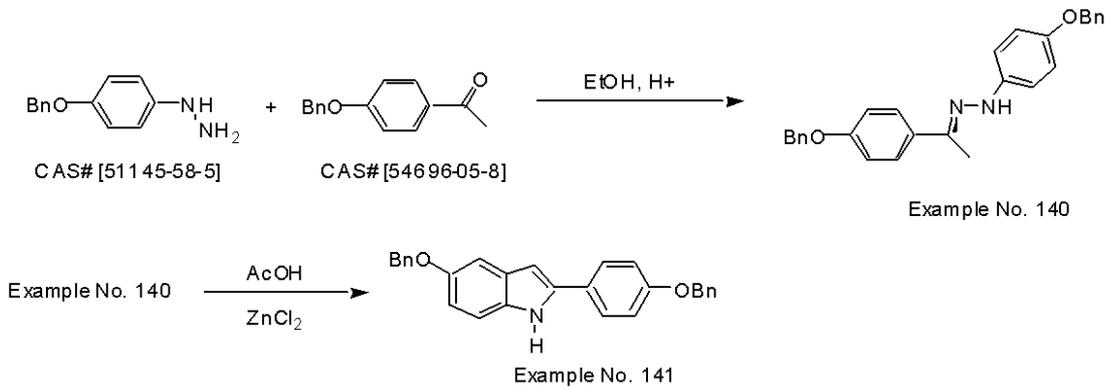


【 0 0 2 3 】

スキーム 4 に示す合成操作は、スキーム 3 の実施例 9 7 に類似する炭素数 2 の鎖を有する化合物に用いることができる。これを実施例 1 2 7 を合成するためのスキーム 4 a に示す。

【化 1 3】

スキーム 5



10

【 0 0 2 6】

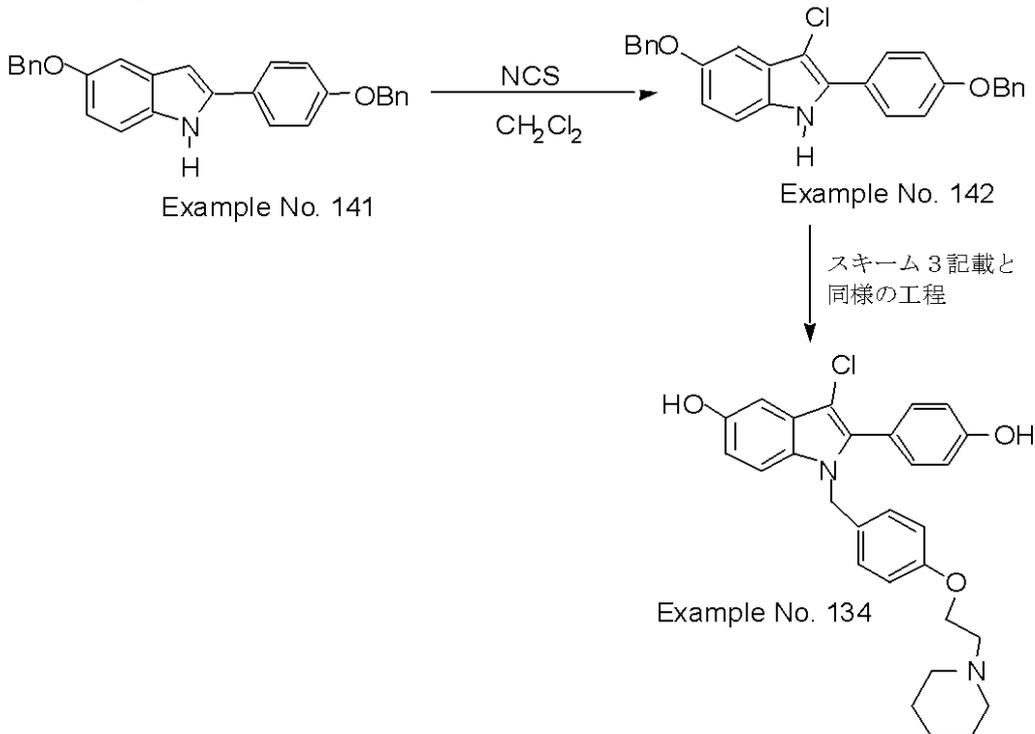
実施例 1 3 4 の 3 - クロロインドール化合物の合成をスキーム 6 で説明する。スキーム 5 のインドール (実施例 1 4 1) を N - クロロスクシンアミドで塩素化する。そうして得られた 3 - クロロインドール (実施例 1 4 2) をスキーム 3 に示す経路と類似する経路にて最終生成物にする。

20

【 0 0 2 7】

【化 1 4】

スキーム 6



30

40

【 0 0 2 8】

3 - シアノ類似体はスキーム 7 に示される前駆体インドール (実施例 1 4 1) より合成される。前駆体インドール (実施例 1 4 1) をクロルスルホニルイソシアネートと反応させ、つづいてトリエチルアミンを添加し、3 - シアノインドール (実施例 1 5 5) を得る。側鎖は、CAS 番号 [1 1 1 7 2 8 - 8 7 - 1] のベンジルアルコールを THF 中で臭

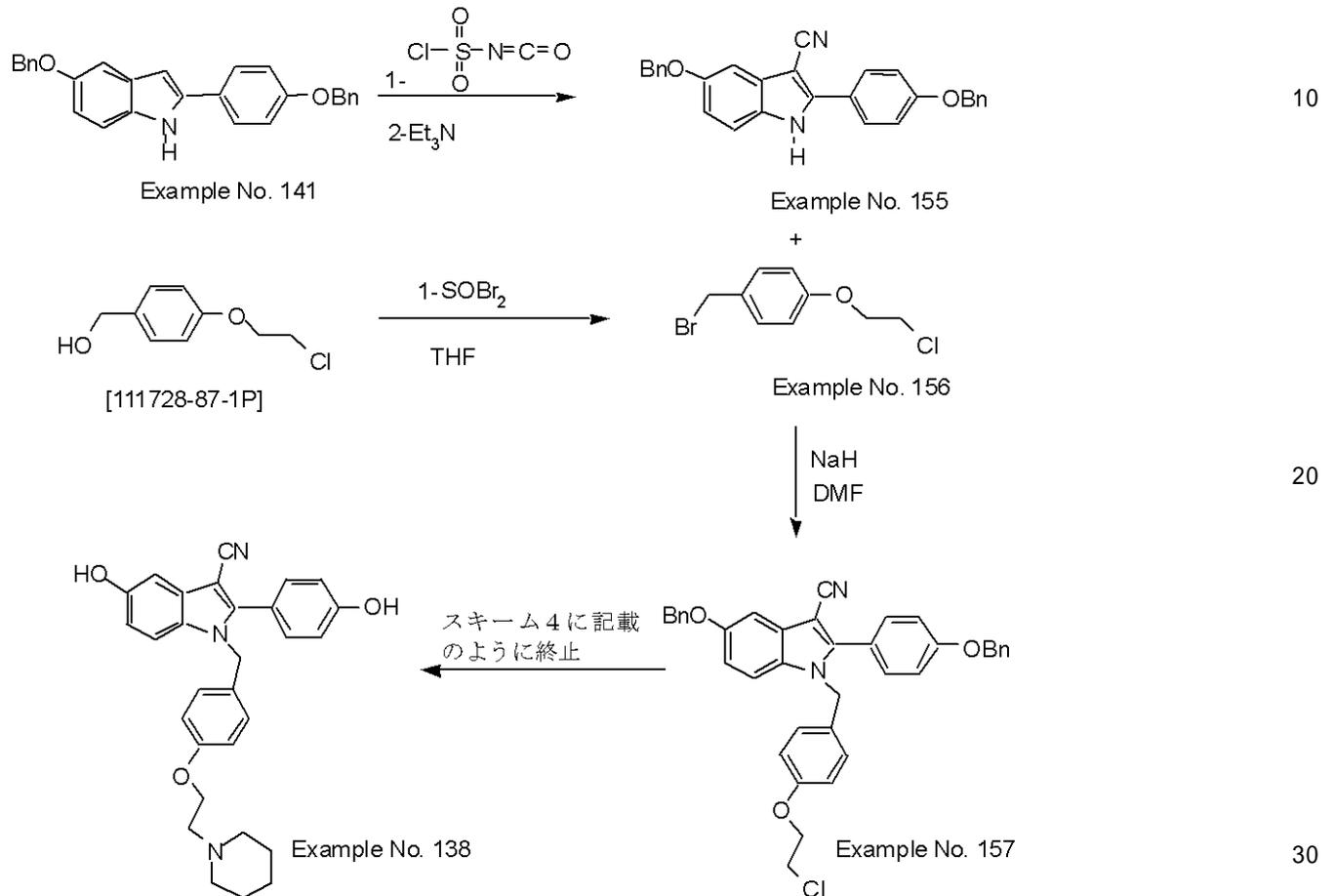
50

化チオニルを用いてベンジルプロミド（実施例 156）に変換することで形成される。インドールを、DMF中、水素化ナトリウムを用いてその側鎖でアルキル化して中間体（実施例 157）を得る。ついで、これはスキーム 4 に示す方法と類似する方法にて最終生成物（実施例 138）とすることができる。

【0029】

【化15】

スキーム 7



【0030】

式 (I) および (II) の化合物は、部分的なエストロゲンアゴニストであり、エストロゲン受容体に対して強い親和性を示す。多くのエストロゲンと異なり、これらの化合物は子宮の湿重量を増加させない。これらの化合物は子宮にて抗エストロゲン作用を示し、子宮組織にてエストロゲンアゴニストの滋養効果を完全に拮抗することができる。これらの化合物は、エストロゲン欠乏により引き起こされるか、またはその欠乏に付随する哺乳動物の病態または症候群を治療または予防するのに有用である。この組織選択性のため、子宮組織などの他の組織での活性を制限しながら、骨などの特定の組織にて所望のエストロゲン活性を得るためにそれらを用いることが可能となる。

【0031】

本発明の処方に有用なエストロゲンは、エストロン、エストリオール、エキリン、エストラジン、エキレニン、エチニルエストラジオール、17 β -エストラジオール、17 β -ジヒドロエキレニン、17 β -ジヒドロエキレニン（米国特許第 2834712 号）、17 β -ジヒドロエキリン、17 β -ジヒドロエキリン、メントラノールおよび抱合エストロゲンホルモン、例えば、ワイス・エアスト・ラボラトリー社のプレマリン（Premarin）（登録商標）製品を包含する。フィトエストロゲン、例えば、エクオールまたはエンテ

ロラクトンも本発明の処方および方法に用いることができる。本発明の好ましい具体例は、1またはそれ以上の本明細書に列挙した式(I)または(II)の化合物と一緒に、抱合エストロゲンホルモン、例えば、ワイス・エラスト・ラボラトリー社の製品、プレマリオン品を用いる医薬組成物および治療法を含む。エステル化エストロゲン、例えば、ソルベイ・ファーマシューティカル・インコーポレイテッド(Solvay Pharmaceuticals, Inc.)で、商品名: エストラタブ(Estratab)(登録商標)の下で市販されている製品も本発明の処方と一緒に用いることができる。使用可能なエストロゲンの塩もまた、本発明で用いるのに好ましく、ナトリウム塩が最も好ましい。これら好ましい塩の例は、エストロン硫酸ナトリウム、エキリン硫酸ナトリウム、17-ジヒドロエキリン硫酸ナトリウム、17-エストラジオール硫酸ナトリウム、8,9-デヒドロエストロン硫酸ナトリウム、エキレニン硫酸ナトリウム、17-ジヒドロエキリン硫酸ナトリウム、17-ジヒドロエキレニン硫酸ナトリウム、17-エストラジオール硫酸ナトリウム、17-ジヒドロエキレニン硫酸ナトリウム、エストロン3-硫酸ナトリウム、エキリン3-硫酸ナトリウム、17-ジヒドロエキリン3-硫酸ナトリウム、3-ヒドロキシ-エストラ-5(10),7-ジエン-17-オン3-硫酸ナトリウム、5-プレグナン-3-20R-ジオール20-硫酸ナトリウム、5-プレグナン-3,16-ジオール,20-オン3-硫酸ナトリウム、(8,9)-デヒドロエストロン3-硫酸ナトリウム、エストラ-3,17-ジオール3-硫酸ナトリウム、3-ヒドロキシ-エストラ-5(10)-エン,17-オン3-硫酸ナトリウムまたは5-プレグナン-3,16,20R-トリオール3-硫酸ナトリウムも本発明の処方にて有用である。エストロンの好ましい塩は、ナトリウム塩およびピペリン酸塩を包含するが、これらに限定されるものではない。

10

20

30

40

50

【0032】

本発明の式(I)および(II)の化合物は、コレステロールを下げ、骨喪失を妨げるなどの、エストロゲンアゴニストのように、あるいはエストロゲンアンタゴニストのように、作動する能力を有する組織選択的化合物である。したがって、本発明の処方中のこれらの化合物は、骨粗鬆症、前立腺肥大症、不妊症、乳癌、子宮内膜増殖症、子宮内膜癌、子宮内膜症、嚢胞性腺増殖症、子宮増殖症、子宮頸管増殖症、良性前立腺増殖症、心血管疾患、避妊、アルツハイマー病および黒色腫を含む、多くの疾患の治療に有用である。本発明のかかる処方または、性質上、内分泌疾患として類別される疾患を含め、過剰なグルココルチコイドから由来の疾患を含め、二次性骨粗鬆症から由来の骨喪失、上皮小体亢進症、甲状腺亢進症、性腺機能低下症、高プロリン血症および真性糖尿病を治療するのに用いることができる。骨喪失はまた、薬物誘発の、例えば、ヘパリン治療、アルコール使用、またはタバコ、バルビツレートもしくはコルチコステロイドの使用から由来するものであってもよい。薬物誘発の骨喪失はまた、ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRHまたはLHRH)または合成GnRHアンタゴニストまたはアゴニスト、例えば、商品名: LUPRON(登録商標)の下でTAPファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド(TAP Pharmaceuticals Inc.)より市販されている注射可能な酢酸ルイプロリド(leuproli de acetate)または商品名: Zoladex(登録商標)の下でゼネカ・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド(Zeneca Pharmaceuticals Inc.)より市販されている酢酸ゴセレリンインプラントを用いる治療からも由来しうる。かかる骨喪失はまた、個々の、慢性腎不全、吸収不良症候群、肝疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチまたはサルコイドーシスの流動的でないことから由来しうる。

【0033】

加えて、これらの処方は、閉経後の、またはエストロゲン補充が効果的である他のエストロゲン欠乏状態の女性のホルモン代替療法に用いることができる。本発明の治療法における化合物とエストロゲンの共生活性は、エストロゲン療法の望ましくない結果、例えば、子宮内膜増殖症または子宮内膜症に至りうる、出血および/または過剰な子宮内刺激を解決するのに特に重要である。したがって、これらの処方は、哺乳動物における過剰なエストロゲン性子宮刺激を治療または予防する方法に用いることができる。

【 0 0 3 4 】

本発明の処方はまだ、個々の新しい骨組織の形成と、古い組織の吸収が不均衡となり、最終的に骨が喪失する、骨喪失の治療法に用いることができる。かかる骨消耗は、一連の個体、特に閉経後の女性、子宮摘出/卵巣摘出術を受けた女性、拡大コルチコステロイド療法を受けているまたは受けた女性、生殖腺発育不全を経験している女性、およびクッシング(Cushing)症候群を患っている女性に起こる。骨置換についての必要性は、骨折している個体、骨構造に欠陥のある個体、および骨に関連する手術および/または補綴を移植している個体にて、これらの処方を用いて処理することができる。上記した問題に加えて、これらの処方は、骨関節炎、パジェット病、骨軟化症、骨石灰脱失症、子宮内膜癌、多発性骨髄種および骨組織に対して有害な作用を及ぼす他の形態の癌の治療に用いることができる。本明細書に列挙した疾患の治療法は、かかる治療を必要とする個体に、医薬上有効な量の1またはそれ以上の式(I)および(II)の化合物またはその医薬上許容される塩を、治療上望ましい量のエストロゲンと組み合わせて投与することを含むことが理解される。本発明はまた、1またはそれ以上の本発明の化合物、および/またはその医薬上許容される塩を、1またはそれ以上の医薬上許容される担体、賦形剤等と一緒に用いる、医薬組成物を包含する。

10

【 0 0 3 5 】

エストロゲンは多くの生理学的工程を制御する。エストロゲンの主たる標的組織は、生殖器(卵巣;子宮;膣)、哺乳動物組織、骨格、心血管系および中枢神経系(CNS)を包含する。循環エストロゲンの減少は、多くの変化をもたらす。無月経、子宮萎縮症に伴う生殖機能の停止、膣乾燥(ケラチナミン化の不足)の増加がある。哺乳動物組織は相対的に静止状態となる。年齢が35歳以上のすべての個体に見られる、年に平均0.5-1.0%の骨重量の喪失割合に比べて、その割合が2-7%と上昇する。脂質特性の変化が、通常測定される低密度リポ蛋白(LDL)の増加および高密度リポ蛋白(HDL)の減少と共に生じ、関連して心血管事象(心臓発作、卒中)の危険性が増大する。中枢神経系の変化は血管運動徴候(顔面潮紅)の増加および潜在的には認識力および記憶の変化を包含する。

20

【 0 0 3 6 】

エストロゲン代替療法(ERT)はこれらの変化のいくつかを正常にし、特に心血管系に関連するもの(LDLの低下、HDLの上昇、心臓発作の危険性の減少)、骨格に関連するもの(骨重量の維持、骨折の危険の減少)および中枢神経系に関連するもの(顔面潮紅の頻度および重度の減少)を正常とする。生殖器が応答する一方で、すべてがすべて陽性というわけではない。陽性面では、膣乾燥が緩和される。しかしながら、陰性の子宮応答として、月経のような出血を伴う、肥大および増殖が挙げられる。肺もまた影響を受け、外部からのエストロゲン療法が乳癌の危険性の増加と相関関係にあるというデータもある。

30

近年、子宮を去勢していない女性に、エストロゲン単独では処方しないが、エストロゲンとプロゲスチンを組み合わせて処方して子宮刺激を減少させている。子宮内膜癌の危険性はホルモン処理をしないレベルにまで減少するが、別のプロゲスチンの副作用のため、女性のホルモン代替療法に対する了承は減少している。

40

【 0 0 3 7 】

本発明の組織選択的エストロゲン(TSE)化合物は、子宮および肺に関連する陰性の作用がなく、エストロゲンに類似する陽性の骨格および心血管作用を提供する。TSEとエストロゲンの組み合わせは、CNS、骨および心血管に対してエストロゲンの陽性作用を誘導し、その組み合わせで骨および心血管系に対して相補的または付加的な効果が得られる。主な違いは、競争するもののないエストロゲンの主たる2つの陰性作用である、子宮および肺に対するエストロゲン性作用をTSEが遮断できることである。

式(I)および(II)の化合物の投与量、投与計画および投与経路は、疾患によって変化し、関与する内科医の判断に供される。本発明の1またはそれ以上の化合物の投与は低い用量で開始し、所望の効果が得られるまで上昇させることが好ましい。同様に、本発

50

明の処方に配合されるエストロゲンの投与量は慣用的方法に従って選択される。必要とする最少量のエストロゲンで所望の結果が得られるように、その投与量はモニターすることが最も好ましい。

【0038】

式(I)および(II)の化合物の効果的な投与は、約0.01mg/日ないし約1000mg/日の用量で投与される。好ましくは、投与を1回の投与で、または2回またはそれ以上に分けた投与で1mg/日ないし約600mg/日であってもよい。約1mg/日と約150mg/日の間にある日用量を投与することが最も好ましい。かかる用量は、経口的、非経口的(静脈内、腹腔内および皮下注射、移植などを包含)、経腔的および経皮的方法を含む、本発明の活性化合物を受験者に入れるのに有用な方法にて投与することができる。本開示の目的には、経皮投与は、体表面ならびに上皮および粘膜組織を包含する体通絡の内層を横切るすべての投与を含むものと理解される。ローション、クリーム、フォーム、パッチ、懸濁液、溶液、および坐薬(直腸および腔)の、本発明の化合物、あるいはその医薬上許容される塩を用いてかかる投与を行ってもよい。

10

【0039】

式(I)および(II)の活性化合物を含有する経口処方は、錠剤、カプセル、パッカール形態、トローチ、ロゼンジおよび経口服液、懸濁液もしくは溶液を包含する、慣用的に使用される経口形態を含んでもよい。カプセルは、医薬上許容される澱粉(例えば、トウモロコシ、ポテトまたはタピオカ澱粉)、砂糖、人工甘味料、結晶および微結晶セルロースのごとき粉末セルロース、澱粉、ゼラチン、ガム等などの不活性充填剤および/または希釈剤と活性化合物との混合物を含有していてもよい。有用な錠剤処方を慣用的な打錠、湿式顆粒化または乾式顆粒化法により製造してもよく、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アルギン酸、アラビアゴム、キサンタンガム、クエン酸ナトリウム、複合シリケート、炭酸カルシウム、グリシン、デキストリン、シュークロース、ソルビトール、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、乳糖、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、タルク、乾燥澱粉および粉末砂糖(これらに限らない)を包含する医薬上許容される希釈剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、懸濁剤または安定剤を用いてもよい。本明細書における経口処方は、活性化合物の吸収を変化させる標準的な遅延または除放性処方を用いるのものであってもよい。坐薬の融点を変化させるための口を伴ったあるいは伴わないカカオ脂、ならびにグリセリンを包含する伝統的な材料から坐薬処方を製造してもよい。種々の分子量のポリエチレングルコールのごとき水溶性坐薬基材を用いてもよい。

20

30

【0040】

本発明のエストロゲンは、受験者の耐性および意図する個々の治療および維持計画に応じて、通常の投与計画の用量にて投与されることが理解されるであろう。式(I)および(II)の化合物は、エストロゲンの処方活性を所望のレベルにまで作動させるのに、あるいは拮抗させるのに必要な量にて投与されるであろう。抱合エストロゲン(USP)を用いる場合、一日の投与量は0.1mgないし5.0mg、より好ましくは約0.3mgと約2.5mgの間であり、最も好ましくは約0.3mgと約1.25mg/日の間にある。メストラノール(mestranol)またはエチニルエストラジオールの場合、一日の投与量は、約1μgないし約0.15mg/日であり、エチニルエストラジオールでは約1μgないし約0.3mg/日の投与量、好ましくは約52gと約0.15mg/日のエチニルエストラジオールを用いることができる。

40

【0041】

本発明の化合物はそれだけでまたは投与用医薬担体と共に処方することができ、その割合は化合物の溶解性および化学的特性、選択される投与経路および標準的薬理慣習により決定される。医薬担体は固体または液体とすることができる。

固体担体は、矯味矯臭剤、滑沢剤、可溶化剤、懸濁化剤、充填剤、滑動剤、圧縮助剤、結合剤または錠剤崩壊剤としても作用しうる1またはそれ以上の物質を包含することがで

50

きる；それはまたカプセル化物質とすることもできる。散剤中の担体は微細化した有効成分と混合する微細化固体である。錠剤では、適当な割合で必要な圧縮特性を有する担体と有効成分を混合し、所望の形状または大きさに圧縮する。散剤および錠剤は、好ましくは、99%までの有効成分を含有する。適当な固体担体は、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ショ糖、ラクトース、デキストリン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、低融点蠟およびイオン交換樹脂を包含する。

【0042】

液体担体は、溶液、懸濁液、エマルジョン、シロップ、エリキシルおよび加圧組成物の調製に使用される。有効成分は、水、有機溶媒、その両方の混合液または医薬上許容される油脂などの医薬上許容される液体担体に溶解または懸濁させることができる。液体担体は、他の適当な医薬添加剤、例えば、可溶化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤、甘味剤、矯味矯臭剤、懸濁化剤、増粘剤、着色剤、粘度調節剤、安定化剤または浸透圧調節剤を含有しうる。経口および非経口投与用の液体担体の適当な例は、水（部分的に、上記した添加剤、例えば、セルロース誘導体、好ましくは、カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液を含有する）、アルコール（一価アルコールおよび多価アルコール、例えば、グリコールを包含する）およびその誘導体、レチシンおよび油（例えば、分別ココヤシ油および落花生油）を包含する。非経口投与の場合、担体はまた、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルなどの油状エステルとすることもできる。滅菌液体担体は非経口投与用の滅菌液体形組成物に有用である。加圧組成物用の液体担体はハロゲン化炭化水素または他の医薬上許容される噴射剤とすることができる。

10

20

【0043】

滅菌溶液または懸濁液である液体医薬組成物は、例えば、筋肉内、腹腔内または皮下注射により用いることができる。滅菌溶液はまた静脈内投与することもできる。本発明の化合物はまた液体または固体組成物の形態のいずれかで経口投与することもできる。

本発明の化合物は通常、坐剤、クリーム、ゲルなどの形態で経直腸または経膈投与してもよい。鼻内または気管支内吸入または通気による投与の場合、本発明の化合物は水性または部分水性溶液に処方し、ついでそれをエアロゾルの形態にて使用することができる。本発明の化合物はまた、有効成分と、この有効成分に不活性であり、皮膚に対して毒性がなく、そして全身性吸収のためにその薬剤を皮膚を通して血流にデリバリーさせる担体を含有する経皮用パッチを用いて経皮的に投与することもできる。その担体は、クリームおよび軟膏、ペースト、ゲルおよび吸蔵装置などの多くの形態を取ることができる。クリームおよび軟膏は、水中油型または油中水型いずれかの粘性な液体または半固体エマルジョンであってもよい。有効成分を含有する鉱油または親水性鉱油中に分散させた吸着性粉末を含むペーストもまた適当である。担体と共にまたはなしで有効成分を含有するリザーバーを覆う半透膜、または有効成分を含有するマトリックスなどの、種々の吸蔵装置を用いて有効成分を血流中に放出することができる。他の吸蔵装置も文献中に記載されている。

30

【0044】

投与量は、用いる個々の組成物、投与経路、徴候の重篤度および治療する個々の対象に応じて変化する。治療は、一般に、化合物を最適用量よりも少ない用量で開始する。その後、その環境下で最適な作用が得られるまで用量を増加させる；経口、非経口、経皮、経直腸または経膈あるいは経膈坐剤、経鼻または気管支内および他の投与の正確な投与量は、治療した個々の対象での経験に基づいて内科医が決定する。好ましくは、医薬組成物は単位剤形、例えば、錠剤またはカプセルの形態である。そのような形態の組成物は、適量の有効成分を含有する単位用量に細分割されており、単位剤形は包装された組成物、例えば、包装散剤、バイアル、アンプル、予め充填されたシリンジまたは液体含有のサッシュとすることができる。単位剤形は、例えば、カプセルまたは錠剤それ自体であり得る；あるいは適当な数の包装した形態の組成物とすることもできる。

40

本発明の処方の式(I)および(II)の化合物ならびにエストロゲンは、別個の投与単位で、例えば、別個のピル、錠剤、散剤等にて、あるいは一の処方に組み合わせて投与

50

することができる。これらの処方式 (I) および (II) の化合物およびエストロゲンの最適用量を決定したならば、投与が簡単なように、その両方を一個の処方に組み込むことが好ましい。本明細書中の処方は、他の医薬上活性な成分を含んでいてもいなくてもよいことも理解される。

【0045】

本明細書に記載の反応に使用する溶媒は、さらに精製することなく、無水の、Aldrich Sure Seal™ 溶媒を用いた。試薬は、典型的には、Aldrich社製であり、さらに精製することなく使用した。反応はすべて窒素雰囲気下で行った。230 - 400メッシュのシリカゲル (Merck Grade 60、Aldrich Chemical Company) を用いてクロマトグラフィー操作を行った。薄層クロマトグラフィーはEMサイエンスからのSilica Gel 60 F₂₅₄ プレートを用いて行った。¹H NMRスペクトルをDMSO中でBruker AM-400装置を用いて得、化学シフトをppmで記録した。融点はThomas-Hoover装置を用いて行い、未修正のままである。IRスペクトルはPerkin-Elmer回折格子またはPerkin-Elmer 784分光光度計にて記録した。質量スペクトルはKratos MS50またはFinnigan 8230質量分光計にて記録した。元素分析はPerkin-Elmer 2400元素分析器を用いて得た。CHNが報告されている化合物では、それは所定の式の理論値の0.4%以内にある。

10

【0046】

-プロモケトンの合成

方法 a

プロモケトンの合成は、一般に、出発フェニルケトン室温でエチルエーテルに軽く溶かし (0.05 - 0.10 M)、1.1当量の臭素を滴下することにより達成される。反応は出発物質の消費についてTLCで観察することができる。反応物は、水性炭酸水素ナトリウム溶液で、つづいて10%水性亜硫酸マグネシウム溶液で洗浄して後処理する。エーテル層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。典型的には、反応混合物を濃縮し、プロモケトンを高収率および純度で得る。プロモケトンをそのまま (精製または特徴化することなく) 次の工程に用いた。

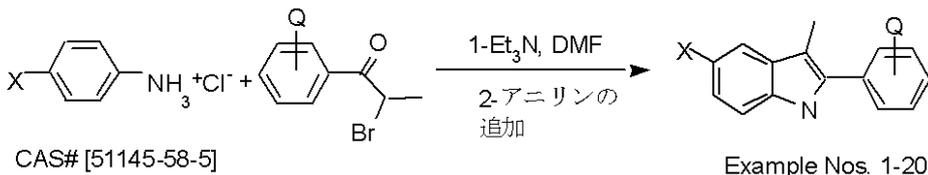
20

【0047】

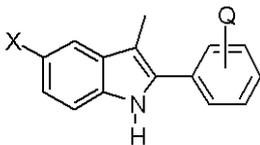
【化16】

3-メチルインドール

スキーム 8



30



40

【0048】

【表 1】

表 1

実施例	X	Q
1	H	H
1 a	F	O Bn
2	H	4'-O Bn
6	O Bn	4'-O Et
7	O Bn	4'-O Bn
8	O Bn	4'-F
9	O Bn	3'-OMe、 4'-O Bn
1 0	O Bn	3',4'-OCH ₂ O-
1 1	O Bn	4'-O-iPr
1 2	O Bn	4'-O-Cp
1 3	O Bn	4'-CF ₃
1 4	O Bn	4'-CH ₃
1 5	O Bn	4'-Cl
1 6	O Bn	2'-OMe、 4'-OMe
1 7	O Bn	3'-O Bn
1 8	O Bn	4'-O Bn、3'-F
1 9	O Bn	3'-OMe
2 0	O Bn	4'-OCF ₃

10

20

【0049】

方法 1

実施例 7 について説明する

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

フラスコに 4-ベンジルオキシアニリン塩酸塩 CAS 番号 [5 1 1 4 5 - 5 8 - 5] (4 5 g、0.23 モル)、4'-ベンジルオキシ-2-プロモフェニルプロピオフェノン CAS 番号 [6 6 4 1 4 - 1 9 - 5] (2 1 g、0.066 モル) および 50 mL DMF を充填した。反応物を還流温度で 30 分間加熱し、ついで室温に冷却し、250 mL の EtOAc と 100 mL の 1 N HCl (水性) の間に分配した。EtOAc を NaHCO₃ (水性) およびブラインで洗浄し、ついで MgSO₄ で乾燥させた。溶液を濃縮し、残渣を CH₂Cl₂ に溶かし、ヘキサンを加えて、粗固体 (25 g) を沈殿させた。固体を CH₂Cl₂ に溶かし、シリカゲル上で蒸発させ、CH₂Cl₂/ヘキサン (1:5) を用いるクロマトグラフィーに付し、黄褐色固体 (33%、9.2 g) を得た：融点：150-152 °C；¹H NMR (DMSO) 10.88 (s, 1H)、7.56 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、7.48 (d, 4H, J = 7.9 Hz)、7.42-7.29 (m, 6H)、7.21 (d, 1H, J = 7.0 Hz)、7.13 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、7.08 (d, 1H, J = 2.2 Hz)、6.94 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz)、5.16 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、2.33 (s, 3H)；IR (KBr) 3470、2880、2820、1620 cm⁻¹；MS eI m/z 419。

40

【0050】

方法 (スキーム 8 に示す)

さらに実施例 7 について説明する。

50

用いた試薬は、この方法におけるトリエチルアミンの付加的な使用を除いて、方法1の試薬と同じであった。DMF (200 mL) 中のプロモケトンCAS番号 [66414-19-5] (50.0 g、0.16 mol) をアニリン塩酸塩CAS番号 [51145-58-5] (44 g、0.22 mol) と反応させ、その反応物に窒素を10分間パージさせた。トリエチルアミン (54.6 mL) を加え、反応物を120 で2時間加熱した。TLC分析 (EtOAc/ヘキサン) によれば、出発物質は消滅しており、さらなる極性スポットが形成されている。その反応混合物を冷却し、さらに48 gのアニリン塩酸塩を加える。反応物を150 で2時間加熱した。さらに5 gのアニリン塩酸塩を添加し、反応物を150 でさらに30分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ついで約1.5リットルの水中に注ぎ、2リットルの酢酸エチルで抽出する。必要ならば、さらなる酢酸エチルを用いて固体を溶解させる。酢酸エチル層を1リットルの1N NaOH水溶液、1リットルの水、ブラインで洗浄し、ついで硫酸マグネシウムで乾燥させて濾過する。有機層を濃縮して粗固体を得、それを500 mLのメタノールと一緒に攪拌し、濾過する。ついで、その固体を500 mLのエチルエーテルと一緒に攪拌し、濾過する。その固体が白色がっており、方法1の実施例7に記載されている融点と同様の融点を有するまで、それをメタノールおよびエーテルと交互に攪拌した。反応により、36 gの生成物を得る。

10

【0051】

インドールについての物理的データ

以下の3-メチルインドール (実施例1-20) を、出発物質として適宜置換されたプロモケトン (上記のように調製) およびアニリン (市販品: Aldrich) を用い、方法2を利用し、スキーム2に記載の操作にしたがって合成した。

20

【0052】

実施例1

2-フェニル-3-メチル-1H-インドール

融点: 90 - 94 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 11.13 (s, 1H)、7.68 - 7.64 (m, 2H)、7.54 - 7.46 (m, 3H)、7.37 - 7.32 (m, 2H)、7.12 - 7.06 (m, 1H)、7.03 - 6.97 (m, 1H)、2.40 (s, 3H); MS eI m/z 207 (M+).

【0053】

実施例1a

5-フルオロ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

融点: 143 - 146 。

30

【0054】

実施例2

2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

融点: 118 - 120 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 11.03 (s, 1H)、7.57 (dd, 2H, J = 2.0 Hz, 6.6 Hz)、7.48 - 7.46 (m, 3H)、7.44 - 7.28 (m, 4H)、7.18 - 7.11 (m, 2H)、7.08 - 7.03 (m, 1H)、7.0 - 6.95 (m, 1H)、5.16 (s, 2H)、2.36 (s, 3H); MS eI m/z 313 (M+).

40

【0055】

実施例3

5-ベンジルオキシ-2-フェニル-3-メチル-1H-インドール

融点: 141 - 144 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.98 (s, 1H)、7.65 - 7.61 (m, 2H)、7.51 - 7.44 (m, 4H)、7.42 - 7.28 (m, 4H)、7.23 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、7.10 (d, 1H, J = 2.5 Hz)、6.80 (d, 1H, J = 6.0 Hz)、5.10 (s, 2H)、2.36 (s, 3H); MS eI m/z 313 (M+).

【0056】

実施例4

50

5-ベンジルオキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

融点：158 ; $^1\text{H NMR}$ 10.85 (br s, 1H)、7.56 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz)、7.48 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz)、7.45 - 7.36 (m, 2H)、7.34 - 7.28 (m, 1H)、7.21 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz)、7.09 - 7.04 (m, 3H)、6.79 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz)、5.11 (s, 2H)、3.80 (s, 3H)、2.33 (s, 3H); IR (KBr) 3400、2900、1610 cm^{-1} ; MS eI m/z 343 (M^+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2 + 0.25\text{H}_2\text{O}$ として計算する。

【0057】

実施例 5

5-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

融点：139 - 142 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.85 (s, 1H)、7.57 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz)、7.19 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz)、7.04 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz)、6.95 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz)、6.71 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.4$ Hz)、3.80 (s, 3H)、3.76 (s, 3H)、2.33 (s, 3H); MS eI m/z 267 (M^+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ として計算する。

【0058】

実施例 6

5-ベンジルオキシ-2-(4-エトキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

融点：143 - 145 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.86 (s, 1H)、7.54 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz)、7.46 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz)、7.41 - 7.37 (m, 2H)、7.32 - 7.30 (m, 1H)、7.20 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz)、7.05 (d, 1H)、7.03 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz)、6.79 (dd, 1H, $J = 8.6$ Hz, $J = 2.4$ Hz)、5.10 (s, 2H)、4.07 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz)、2.32 (s, 3H)、1.34 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz); MS eI m/z 357 (M^+).

【0059】

実施例 8

5-ベンジルオキシ-2-(4-フルオロ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

融点：132 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 11.0 (s, 1H)、7.68 - 7.64 (m, 2H)、7.49 - 7.47 (m, 2H)、7.41 - 7.31 (m, 5H)、7.23 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz)、7.10 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz)、6.82 (dd, 1H, $J = 8.8$, $J = 2.4$ Hz)、5.11 (s, 2H)、2.34 (s, 3H); MS E I m/z 331; 元素分析: CHN; $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FNO}$ として計算する。

【0060】

実施例 9

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

融点：155 - 158 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.88 (s, 1H)、7.50 - 7.45 (m, 4H)、7.41 - 7.35 (m, 6H)、7.22 - 7.20 (m, 2H)、7.14 (s, 2H)、7.08 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz)、6.78 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.4$ Hz)、5.13 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、3.85 (s, 3H)、2.35 (s, 3H); MS eI m/z 449 (M^+).

【0061】

実施例 10

2-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-5-ベンジルオキシ-3-メチル-1H-インドール

融点：142 - 145 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.86 (s, 1H)、7.48 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz)、7.40 - 7.30 (m, 3H)、7.20 (m, 2H)、7.10 - 7.05 (m, 3H)、6.78 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz)、6.06 (s, 2H)、5.10 (s, 2H)、2.31 (s, 3H); MS eI m/z 357 (M^+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ として計算する。

【0062】

10

20

30

40

50

実施例 1 1

5-ベンジルオキシ-2-(4-イソプロポキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

融点：136 - 138 ; $^1\text{H NMR (DMSO)}$ 10.86 (s, 1H)、7.55 - 7.51 (m, 2H)、7.50 - 7.47 (d, 2H, $J = 7.3 \text{ Hz}$)、7.40 - 7.34 (m, 2H)、7.39 - 7.28 (m, 1H)、7.20 (d, 1H, $J = 8.7 \text{ Hz}$)、7.06 (d, 1H, $J = 2.2 \text{ Hz}$)、7.02 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$)、6.77 (dd, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}, 8.8 \text{ Hz}$)、5.10 (s, 2H)、4.68 - 4.62 (m, 1H)、2.32 (s, 3H)、1.28 (d, 6H, $J = 6.0 \text{ Hz}$) ; MS e I m / z 371 (M⁺)。

【0063】

実施例 1 2

5-ベンジルオキシ-2-(4-シクロペンチルオキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

融点：161 - 167 ; $^1\text{H NMR (DMSO)}$ 10.85 (s, 1H)、7.53 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$)、7.47 (d, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、7.40 - 7.36 (m, 2H)、7.33 - 7.28 (m, 1H)、7.20 (d, 1H, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、7.07 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$)、7.01 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$)、6.78 (dd, 1H, $J = 8.6 \text{ Hz}, 2.2 \text{ Hz}$)、5.10 (s, 2H)、4.88 - 4.84 (m, 1H)、2.32 (s, 3H)、1.99 - 1.88 (m, 2H)、1.78 - 1.69 (m, 4H)、1.64 - 1.52 (m, 2H) ; IR (KBr) 3400、2920、1600 cm^{-1} ; MS e I m / z 397 (M⁺) ; 元素分析：CHN ; $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_2 + 0.25 \text{H}_2\text{O}$ として計算する。

【0064】

実施例 1 3

5-ベンジルオキシ-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 11.0 (br s, 1H)、7.87 - 7.82 (m, 4H)、7.48 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$)、7.44 - 7.35 (m, 2H)、7.34 - 7.26 (m, 2H)、7.15 (d, 1H, $J = 2.2 \text{ Hz}$)、6.87 (dd, 1H, $J = 8.6 \text{ Hz}, 2.4 \text{ Hz}$)、5.12 (s, 2H)、2.41 (s, 3H) ; 元素分析：CHN ; $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}$ として計算する。

【0065】

実施例 1 4

5-ベンジルオキシ-2-(4-メチル-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

融点：144 - 146 ; $^1\text{H NMR (DMSO)}$ 10.91 (s, 1H)、7.56 - 7.20 (m, 10H)、7.08 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$)、6.80 (dd, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}, 8.6 \text{ Hz}$)、5.11 (s, 2H)、2.34 (s, 3H)、2.34 (s, 3H) ; MS e I m / z 327 (M⁺)。

【0066】

実施例 1 5

5-ベンジルオキシ-2-(4-クロロ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

融点：134 - 136 ; $^1\text{H NMR (DMSO)}$ 11.04 (s, 1H)、7.65 (d, 2H, $J = 8.3 \text{ Hz}$)、7.53 (d, 2H, $J = 8.5 \text{ Hz}$)、7.47 (d, 2H, $J = 6.8 \text{ Hz}$)、7.41 - 7.37 (m, 2H)、7.31 - 7.28 (m, 1H)、7.25 (d, 1H, $J = 8.5 \text{ Hz}$)、7.11 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$)、6.82 (dd, 1H, $J = 8.8 \text{ Hz}, 2.4 \text{ Hz}$)、5.11 (s, 2H)、2.35 (s, 3H) ; IR (KBr) 3380、1210 cm^{-1} ; MS e I m / z 347 (M⁺) ; 元素分析：CHN ; $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClINO}_2$ として計算する。

【0067】

実施例 1 6

5-ベンジルオキシ-2-(2,4-ジメトキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

油状物 ; $^1\text{H NMR (DMSO)}$ 10.58 (s, 1H)、7.50 - 7.18 (m, 7H)、7.04 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$)、6.76 (dd, 1H, $J = 2.3 \text{ Hz}, 8.6 \text{ Hz}$)、

10

20

30

40

50

6.69 - 6.62 (m, 2H)、5.11 (s, 2H)、3.82 (s, 3H)、3.78 (s, 3H)、2.12 (s, 3H)。

【0068】

実施例 17

5-ベンジルオキシ-2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

融点：83 - 86 。

【0069】

実施例 18

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

融点：135 - 137 ；¹H NMR (DMSO) 10.94 (s, 1H)、7.50 - 7.31 (m, 13H)、7.22 (d, 1H, J = 8.6 Hz)、7.10 (d, 1H, J = 2.2 Hz)、6.81 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, 2.2 Hz)、5.23 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、2.34 (s, 3H)；MS e I m/z 437 (M+)；元素分析：CHN；C₂₉H₂₄FNO₂として計算する。

【0070】

実施例 19

5-ベンジルオキシ-2-(3-メトキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

融点：107 - 109 ；¹H NMR (DMSO) 11.00 (s, 1H)、7.51 - 7.48 (m, 2H)、7.43 - 7.20 (m, 7H)、7.13 - 7.12 (d, 1H, J = 2.1 Hz)、6.93 - 6.90 (dd, 1H, J = 2.3 Hz, J = 5.7 Hz)、6.86 - 6.82 (dd, 1H, J = 2.3 Hz, J = 6.3 Hz)、5.12 (s, 2H)、3.83 (s, 3H)、2.38 (s, 3H)；IR (KBr) 3400、2900、1600 cm⁻¹；MS e I m/z 343 (M+)；元素分析：CHN；C₂₃H₂₁NO₂として計算する。

【0071】

実施例 20 5-ベンジルオキシ-3-メチル-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1H-インドール

融点：127 - 128 ；¹H NMR (DMSO) 11.07 (s, 1H)、7.77 - 7.74 (dd, 2H, J = 1.8 Hz, J = 5.0 Hz)、7.50 - 7.48 (d, 4H, J = 8.3 Hz)、7.42 - 7.25 (m, 4H)、7.14 - 7.13 (d, 1H, J = 2.2 Hz)、6.87 - 6.83 (dd, 1H, J = 2.3 Hz, J = 6.3 Hz)、5.13 (s, 2H)、2.37 (s, 3H)；IR (KBr) 3360、1600 cm⁻¹；MS e I m/z 396 (M+)；元素分析：CHN；C₂₃H₁₈F₃NO₂として計算する。

【0072】

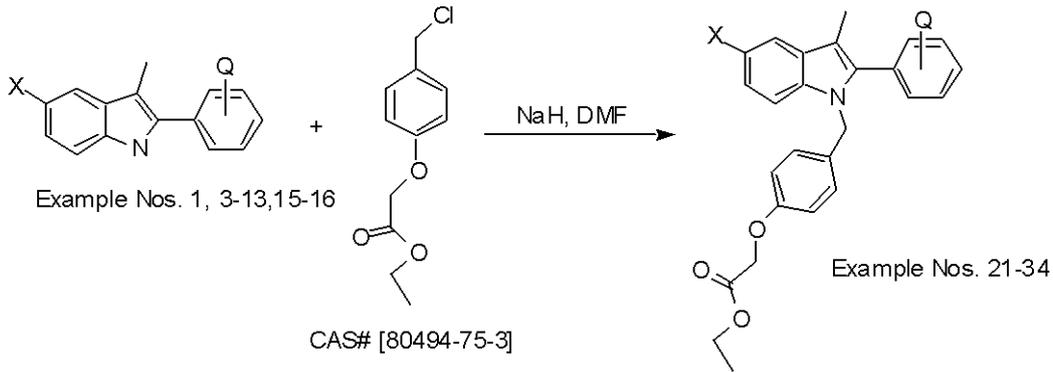
10

20

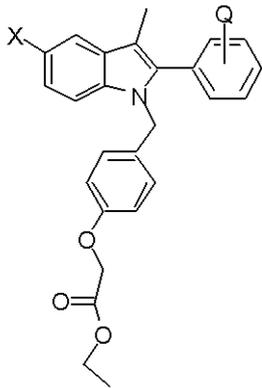
30

【化 17】

3-メチルインドール酢酸エチルエステル
スキーム 9



10



20

【 0 0 7 3 】

【表 2】

表 2

30

実施例	X	Q
2 1	H	H
2 2	O Bn	H
2 3	O Bn	4'-OMe
2 4	OMe	4'-OMe
2 5	O Bn	4'-OEt
2 6	O Bn	4'-OBn
2 7	O Bn	4'-F
2 8	O Bn	3'-OMe, 4'-OBn
2 9	O Bn	4'-O-iPr
3 0	O Bn	3', 4'-OCH ₂ O-
3 1	O Bn	4'-OCp
3 2	O Bn	4'-CF ₃
3 3	O Bn	4'-Cl
3 4	O Bn	2'-OMe, 4'-OMe

40

【 0 0 7 4 】

3-メチルインドール酢酸エチルエステルについての実験操作

50

合成法 3

実施例 26 について説明する

{4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル

DMF (0.15 L) 中の 5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール (インドール、実施例 7) (32 g、77 ミリモル) を 0 に冷却し、水素化ナトリウム (2.2 g、89 ミリモル) と反応させた。反応物を 20 分間攪拌し、ついで塩化ベンジル CAS 番号 [80494-75-3] (29 g、127 ミリモル) を加え、反応物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルをブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。酢酸エチルを濃縮し、エーテルでトリチュレートし、白色固体 (21 g) を得た。濾液を濃縮し、エーテルでトリチュレートし、さらに 7 g の白色固体を得た。総収量 28 g。融点: 129-131 ; ¹H NMR (DMSO) 7.47 (d, 4 H, J = 7.2 Hz)、7.39 (q, 4 H, J = 7.9 Hz)、7.36-7.32 (m, 1 H)、7.29 (d, 2 H, J = 8.8 Hz)、7.19 (d, 1 H, J = 9.0 Hz)、7.13-7.09 (m, 4 H)、6.80 (dd, 1 H, J = 8.8, 2.4 Hz)、6.73 (s, 4 H)、5.16 (s, 2 H)、5.13 (s, 2 H)、5.11 (s, 2 H)、4.66 (s, 2 H)、4.11 (q, 2 H, J = 7.2 Hz)、2.15 (s, 3 H)、1.16 (t, 3 H, J = 7.2 Hz); MS e I m/z 612。

【0075】

インドールエチルエステルについての物理的データ

以下のインドールアルキル化生成物を、出発物質として実施例 1-16 より選択した適宜置換された 3-メチルインドールを用い、方法 3 を利用してスキーム 9 に従って調製した。

【0076】

実施例 21

{4-[2-フェニル-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル

油状物; ¹H NMR (DMSO) 7.57-7.30 (m, 7 H)、7.13-7.02 (m, 2 H)、6.77-6.70 (m, 4 H)、5.22 (s, 2 H)、4.65 (s, 2 H)、4.09 (q, 2 H, J = 7.2 Hz)、2.20 (s, 3 H)、1.15 (t, 3 H, J = 7.0 Hz); MS e I m/z 399 (M+).

【0077】

実施例 22

{4-[5-ベンジルオキシ-2-フェニル-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル

油状物; ¹H NMR (DMSO) 7.50-7.40 (m, 10 H)、7.22 (d, 1 H, J = 8.4 Hz)、7.14 (d, 1 H, J = 2.5 Hz)、6.83 (d, 1 H, J = 2.5 Hz)、6.72 (s, 4 H)、5.18 (s, 2 H)、5.11 (s, 2 H)、4.65 (s, 2 H)、4.10 (q, 2 H, J = 7.2 Hz)、2.16 (s, 3 H)、1.14 (t, 3 H, J = 7.0 Hz); MS e I m/z 505 (M+).

【0078】

実施例 23

{4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル

融点: 90-96 ; ¹H NMR (DMSO) 7.47 (d, 2 H, J = 6.8 Hz)、7.41-7.37 (m, 2 H)、7.33-7.27 (m, 3 H)、7.19 (d, 1 H, J = 8.8 Hz)、7.12 (d, 1 H, J = 2.4 Hz)、7.03 (d, 2 H, J = 8.8 Hz)、6.80 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz)、6.74 (s, 4 H)、5.16 (s, 2 H)、5.11 (s, 2 H)、4.65 (s, 2 H)、4.11 (q, 2 H, J = 7.0 Hz)、3.79 (s, 3 H)、2.15 (s, 3 H)、1.16 (t, 3 H, J = 7.0 Hz); IR (KBr) 2

990、2900、1760、1610 cm^{-1} ; MS FAB m/z 536 ($M+H^+$)。

【0079】

実施例 24

{4-[5-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル

融点：109-113 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.27 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz)、7.17 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz)、7.03 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz)、6.99 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz)、6.78 - 6.70 (m, 5H)、5.15 (s, 2H)、4.65 (s, 2H)、4.11 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz)、3.78 (s, 3H)、3.76 (s, 3H)、2.15 (s, 3H)、1.15 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz); MS EI m/z 459 (M^+)。

10

【0080】

実施例 25

{4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-エトキシ-フェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル

融点：113-115 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.45 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz)、7.40 - 7.25 (m, 5H)、7.17 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz)、7.11 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz)、7.01 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz)、6.78 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz)、6.73 (s, 4H)、5.15 (s, 2H)、5.10 (s, 2H)、4.65 (s, 2H)、4.15 - 4.01 (m, 4H)、2.14 (s, 3H)、1.33 (t, 3H, $J = 5.7$ Hz)、1.16 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz); MS EI m/z 549 (M^+)。

20

【0081】

実施例 27

{4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-フルオロ-フェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.50 - 7.15 (m, 16H)、5.20 (s, 2H)、5.12 (s, 2H)、4.62 (s, 2H)、4.13 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz)、2.18 (s, 3H)、1.20 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz)。

30

【0082】

実施例 28

{4-[5-ベンジルオキシ-2-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシ)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル

泡沫体; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.50 - 7.30 (m, 10H)、7.22 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz)、7.13 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz)、6.85 - 6.70 (m, 6H)、5.17 (s, 2H)、5.13 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、4.66 (s, 2H)、4.14 (m, 2H)、3.61 (s, 3H)、2.17 (s, 3H)、1.16 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz)。

40

【0083】

実施例 29

{4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-イソプロポキシ-フェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル

油状物; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.46 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz)、7.42 - 7.28 (m, 3H)、7.25 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz)、7.17 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz)、7.11 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz)、6.99 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz)、6.79 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz)、6.73 (s, 4H)、5.15 (s, 2H)、5.10 (s, 2H)、4.70 - 4.60 (m, 3H)、4.10 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz)、2.15 (s, 3H)、1.27 (d, 6H, $J = 5.9$ Hz)、1.16 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz); MS EI m/z 563 (M^+)。

50

【0084】

実施例30

{4-[5-ベンジルオキシ-2-(3,4-メチレンジオキシ-ベンジルオキシ)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル

油状物；¹H NMR (DMSO) 7.45 (d, 2H, J = 7.0 Hz)、7.37 (m, 2H)、7.32 (m, 1H)、7.19 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、7.11 (d, 1H, J = 2.2 Hz)、7.00 (d, 1H, J = 7.9 Hz)、6.90 (d, 1H, 5.0 Hz)、6.82 - 6.75 (m, 6H)、6.07 (s, 2H)、5.16 (s, 2H)、5.10 (s, 2H)、4.65 (s, 2H)、4.10 (m, 2H)、2.15 (s, 3H)、1.15 (t, 3H, J = 7.0 Hz)；MS eI m/z 549 (M+)。

10

【0085】

実施例31

{4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-シクロペンチルオキシ-フェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル

融点：96-98；¹H NMR (DMSO) 7.47 (d, 1H, J = 7.2 Hz)、7.40 - 7.36 (m, 2H)、7.33 - 7.30 (m, 1H)、7.26 (m, 2H)、7.18 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、7.11 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.98 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、6.79 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz)、6.74 (s, 5H)、5.15 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、4.86 - 4.80 (m, 1H)、4.66 (s, 2H)、4.13 (q, 2H, J = 7.2 Hz)、2.15 (s, 3H)、1.98 - 1.85 (m, 2H)、1.79 - 1.65 (m, 4H)、1.62 - 1.55 (m, 2H)、1.16 (t, 3H, J = 7.0 Hz)；IR (KBr) 2950、2910、2890、1760、1610 cm⁻¹；MS eI m/z 589 (M+)；元素分析：CHN；計算値(%) C：77.39；H：6.67；N：2.38；測定値(%) C：76.76；H：6.63；N：2.27。

20

【0086】

実施例32

{4-[5-ベンジルオキシ-3-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル

融点：221；¹H NMR (DMSO) 7.83 (d, 2H, J = 8.1 Hz)、7.60 (d, 2H, J = 7.9 Hz)、7.48 (d, 2H, J = 8.4 Hz)、7.40 - 7.36 (m, 4H)、7.18 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.86 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz)、6.72 (s, 4H)、5.21 (s, 2H)、5.12 (s, 2H)、4.65 (s, 2H)、4.11 (q, 2H, J = 7.2 Hz)、2.20 (s, 3H)、1.16 (t, 3H, J = 7.0 Hz)；IR (KBr) 2920、1730 cm⁻¹；MS eI m/z 573 (M+)；元素分析：CHN；C₃₄H₃₀F₃NO₄ + 0.25 H₂Oとして計算する。

30

【0087】

実施例33

{4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-クロロフェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル

融点：99-101；¹H NMR (DMSO) 7.52 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、7.46 (d, 2H, J = 6.8 Hz)、7.42 - 7.38 (m, 4H)、7.36 (m, 1H)、7.25 (d, 1H, J = 9.0 Hz)、7.14 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.83 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 2.5 Hz)、6.72 (s, 4H)、5.18 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、4.65 (s, 2H)、4.11 (q, 2H, J = 7.2 Hz)、2.16 (s, 3H)、1.15 (t, 3H, J = 7.2 Hz)；MS eI m/z 539 (M+)；元素分析：CHN；C₃₃H₃₀ClNO₄として計算する。

40

【0088】

実施例34

{4-[5-ベンジルオキシ-2-(2,4-ジメトキシ)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]

50

-フェノキシ}-酢酸エチルエステル

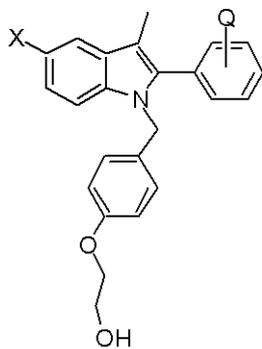
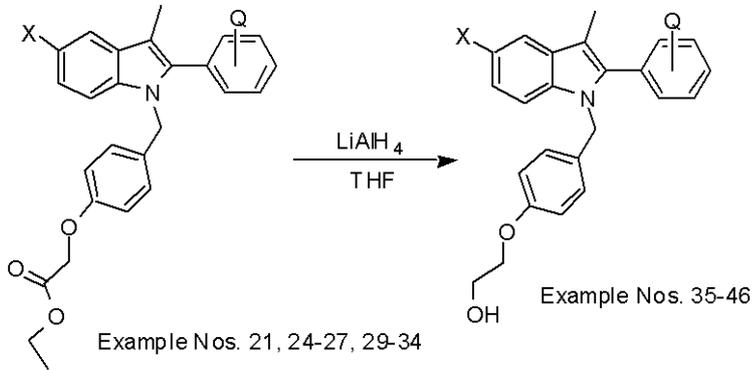
油状物；¹H NMR (DMSO) 7.30 - 6.45 (m, 15 H)、4.95 (s, 2 H)、4.75 - 4.65 (m, 2 H)、4.50 (s, 2 H)、3.97 (q, 2 H, J = 7.1 Hz)、3.65 (s, 3 H)、3.51 (s, 3 H)、1.87 (3 H)、1.01 (t, 3 H, J = 7.1 Hz)。

【0089】

3-メチルインドールフェニルエタノール

【化18】

スキーム10



【0090】

【表3】

表3

実施例	X	Q
35	H	H
36	OMe	4'-OMe
37	OBn	4'-OEt
38	OBn	4'-OBn
39	OBn	4'-F
40	OBn	3',4'-OCH ₂ O-
41	OBn	4'-O-iPr
42	OBn	4'-OCp
43	OBn	4'-CF ₃
44	OBn	4'-CH ₃
45	OBn	4'-Cl
46	OBn	2'-OMe、4'-OMe

【0091】

3-メチルインドールフェニタノール合成についての実験操作

方法 4

実施例 38 について説明する

2-{4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-エタノール

上記した工程の実施例 26 (5.5 g、8.8 ミリモル) の THF (50 mL) 中溶液を 0 に冷却し、LiAlH₄ (10 mL、1 M) の THF 中溶液を滴下した。0 で 30 分経過した後、反応物を注意して EtOAc と 1 N HCl の間に分配した。EtOAc を MgSO₄ で乾燥させて、濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン (2:3)) に付し、白色泡沫体として実施例 38 (4.0 g) を得た。¹H NMR (DMSO) 7.48-7.46 (m, 4H)、7.42-7.27 (m, 8H)、7.20 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、7.12-7.10 (m, 3H)、6.80 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz)、6.73 (s, 4H)、5.15 (s, 2H)、5.13 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、4.80 (t, 1H, J = 5.5 Hz)、3.86 (t, 2H, J = 4.8 Hz)、3.63 (q, 2H, J = 5.3 Hz)、2.15 (s, 3H)。

【0092】

インドールフェネタノールについての物理的データ

以下の化合物を、実施例 21-34 より選択した適宜置換されたインドールエチルエステルを用い、スキーム 10 および方法 4 に従って調製した。

【0093】

実施例 35

2-{4-[2-フェニル-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-エタノール
油状物；¹H NMR (DMSO) 7.57-7.32 (m, 7H)、7.13-7.02 (m, 2H)、6.74 (s, 4H)、5.21 (s, 2H)、4.80 (s, 1H)、3.86-3.83 (m, 2H)、3.62 (s, 2H)、2.20 (s, 3H)；MS e I m/z 357 (M+)。

【0094】

実施例 36

2-{4-[5-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-エタノール

油状物；¹H NMR (DMSO) 7.27 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、7.17 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、7.03 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、6.99 (d, 1H, J = 2.5 Hz)、6.78-6.70 (m, 5H)、5.14 (s, 2H)、4.80 (brs, 1H)、3.85 (t, 2H, J = 5.0 Hz)、3.78 (s, 3H)、3.76 (s, 3H)、3.63 (t, 2H, J = 5.0 Hz)、2.16 (s, 3H)；MS e I m/z 417 (M+)。

【0095】

実施例 37

2-{4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-エトキシ-フェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-エタノール

泡沫体；¹H NMR (DMSO) 7.45 (d, 2H, J = 7.3 Hz)、7.40-7.25 (m, 5H)、7.17 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、7.11 (d, 1H, J = 2.2 Hz)、7.01 (d, 2H, J = 6.8 Hz)、6.78 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz)、6.73 (s, 4H)、5.15 (s, 2H)、5.10 (s, 2H)、4.80 (brs, 1H)、4.06 (q, 2H, J = 6.8 Hz)、3.85 (t, 2H, J = 5.0 Hz)、3.63 (t, 2H, J = 4.8 Hz)、2.14 (s, 3H)、1.33 (t, 3H, J = 6.9 Hz)；MS e I m/z 507 (M+)。

【0096】

実施例 39

2-{4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-フルオロ-フェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-エタノール

¹H NMR (DMSO) 7.40-6.60 (m, 16H)、5.10 (s, 1H)、5.07

10

20

30

40

50

(s, 2H)、5.02 (s, 2H)、3.76 (t, 2H, J = 4.9 Hz)、3.53 (t, 2H, J = 5.0 Hz)、2.06 (s, 3H)。

【0097】

実施例40

2-{4-[5-ベンジルオキシ-2-(3,4-メチレンジオキシ-フェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-エタノール

油状物；¹H NMR (DMSO) 7.45 (d, 2H, J = 7.0 Hz)、7.37 (m, 2H)、7.32 (m, 1H)、7.19 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、7.11 (d, 1H, J = 2.2 Hz)、7.00 (d, 1H, J = 7.9 Hz)、6.90 (d, 1H, 5.0 Hz)、6.82 - 6.75 (m, 6H)、6.07 (s, 2H)、5.16 (s, 2H)、5.10 (s, 2H)、3.86 (t, 2H, J = 5.0 Hz)、3.63 (t, 2H, J = 5.0 Hz)、2.15 (s, 3H)；MS eI m/z 507 (M+)。

10

【0098】

実施例41

2-{4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-イソプロポキシ-フェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-エタノール

泡沫体；¹H NMR (DMSO) 7.46 (d, 2H, J = 7.7 Hz)、7.42 - 7.28 (m, 3H)、7.25 (d, 2H, J = 8.7 Hz)、7.17 (d, 1H, J = 8.7 Hz)、7.11 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.99 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、6.79 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz)、6.73 (s, 4H)、5.14 (s, 2H)、5.10 (s, 2H)、4.80 (br s, 1H)、4.70 - 4.60 (m, 1H)、3.85 (t, 2H, J = 4.8 Hz)、3.63 (t, 2H, J = 5.1 Hz)、2.13 (s, 3H)、1.30 (d, 6H, J = 5.9 Hz)；MS eI m/z 521 (M+)。

20

【0099】

実施例42

2-{4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-シクロペンチルオキシ-フェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-エタノール

融点：129-131；¹H NMR (DMSO) 7.47 (d, 2H, J = 7.2 Hz)、7.38 (t, 2H, J = 7.2 Hz)、7.33 - 7.28 (m, 1H)、7.25 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、7.18 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、7.11 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.98 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、6.79 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz)、6.74 (s, 4H)、5.15 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、4.84 - 4.80 (m, 1H)、4.79 (t, 1H, J = 5.7 Hz)、3.86 (t, 2H, J = 4.8 Hz)、3.63 (q, 2H, J = 5.1 Hz)、2.15 (s, 3H)、1.96 - 1.87 (m, 2H)、1.77 - 1.65 (m, 4H)、1.62 - 1.53 (m, 2H)；IR (KBr) 3490 br、2920、1620 cm⁻¹；MS eI m/z 547 (M+)。

30

【0100】

実施例43

2-{4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-エタノール

泡沫体；¹H NMR (DMSO) 7.83 (d, 2H, J = 8.1 Hz)、7.59 (d, 2H, J = 7.9 Hz)、7.47 (d, 2H, J = 8.3 Hz)、7.42 - 7.36 (m, 2H)、7.35 - 7.29 (m, 2H)、7.18 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.87 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, 2.4 Hz)、6.77 - 6.68 (m, 4H)、5.21 (s, 2H)、5.12 (s, 2H)、4.81 (br s, 1H)、3.85 (t, 2H, J = 5.1 Hz)、3.63 (t, 2H, J = 5.1 Hz)、2.19 (s, 3H)；MS eI m/z 531。

40

【0101】

実施例44

2-{4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-メチル-フェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-エタノール

50

油状物；¹H NMR (DMSO) 7.46 (d, 2H, J = 7.2 Hz)、7.45 - 7.18 (m, 8H)、7.12 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.81 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, 8.6 Hz)、6.73 (s, 4H)、5.15 (s, 2H)、5.10 (s, 2H)、4.80 (bs, 1H)、3.85 (t, 2H, J = 4.8 Hz)、3.63 (t, 2H, J = 4.9 Hz)、2.34 (s, 3H)、2.15 (s, 3H)；MS eI m/z 477 (M+)。

【0102】

実施例 45

2-{4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-クロロ-フェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-エタノール

融点：110 - 113；¹H NMR (DMSO) 7.52 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、7.46 (d, 2H, J = 6.8 Hz)、7.38 (m, 4H)、7.42 - 7.37 (m, 1H)、7.25 (d, 1H, J = 9.0 Hz)、7.14 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.83 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 2.5 Hz)、6.76 - 6.70 (m, 4H)、5.17 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、3.85 (t, 2H, J = 5.2 Hz)、3.63 (t, 2H, J = 5.0 Hz)、2.16 (s, 3H)；MS eI m/z 497 (M+)。

10

【0103】

実施例 46

2-{4-[5-ベンジルオキシ-2-(2,4-ジメトキシ-フェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-エタノール

油状物；¹H NMR (DMSO) 7.46 (d, 2H, J = 7.5 Hz)、7.39 - 7.35 (m, 2H)、7.31 - 7.28 (m, 1H)、7.16 - 7.06 (m, 3H)、6.82 - 6.72 (m, 5H)、6.68 (d, 1H, J = 2.2 Hz)、6.61 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, 8.3 Hz)、5.0 (s, 1H)、4.88 (s, 2H)、4.85 (d, 1H, J = 6.3 Hz)、4.69 (d, 1H, J = 6.3 Hz)、3.63 (t, 2H, J = 6.9 Hz)、3.58 (s, 3H)、3.46 (s, 3H)、3.40 (t, 2H, J = 6.9 Hz)、1.80 (s, 3H)。

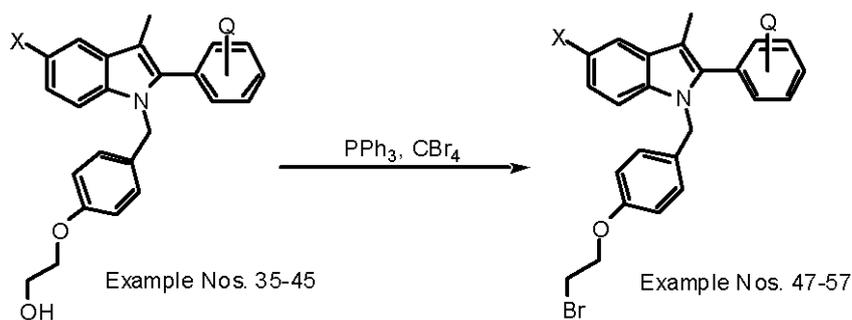
20

【0104】

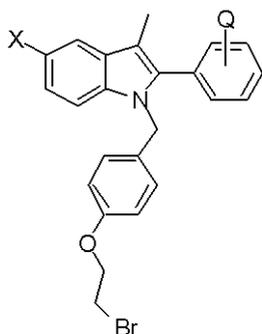
3-メチルインドールフェニルエチルプロミドに関するデータ

【化 19】

スキーム 11



10



20

【 0 1 0 5 】

【表 4】

表 4

実施例	X	Q
47	H	H
48	OMe	4'-OMe
49	OBn	4'-OEt
50	OBn	4'-OBn
実施例	X	Q
51	OBn	4'-F
52	OBn	3',4'-OCH ₂ O-
52a	OBn	3'-OMe、4'-OBn
53	OBn	4'-O-iPr
54	OBn	4'-OCp
55	OBn	4'-CF ₃
56	OBn	4'-CH ₃
57	OBn	4'-Cl

30

40

【 0 1 0 6 】

3-メチルインドールフェネチルブロミド合成に関する実験操作

方法 5

実施例 50 について説明する

実施例 50

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1-[4-(2-プロモ-エトキシ)-ベンジル]-3-メチル-1H-インドール

50

実施例 38 (3.3 g、5.8 ミリモル) の THF (50 mL) 中溶液に、 CBr_4 (2.9 g、8.7 ミリモル) および PPh_3 (2.3 g、8.7 ミリモル) を添加した。反応物を室温で 3 時間攪拌し、ついで濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1:4) から EtOAc への勾配溶出を用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付し、白色固体 (3.2 g) を得た。融点: 131-134 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.64-7.30 (m, 10H)、7.29 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz)、7.20 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz)、7.12-7.09 (m, 3H)、6.80 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.4$ Hz)、6.77-6.73 (m, 4H)、5.16 (s, 2H)、5.13 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、4.20 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz)、3.73 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz)、2.15 (s, 3H); MS FAB 631/633 (M+H⁺、Br の存在)。

10

【0107】

インドールフェネチルプロミドに関する物理的データ

以下の化合物を、実施例 35 - 45 から選択する適宜置換されたインドールを用い、方法 5 に記載されるように、スキーム 11 に従って調製した。

【0108】

実施例 47

1-[4-(2-プロモ-エトキシ)-ベンジル]-2-フェニル-3-メチル-1H-インドール

油状物; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.57-7.32 (m, 7H)、7.13-7.02 (m, 2H)、6.74 (s, 4H)、5.21 (s, 2H)、4.19 (t, 2H, $J = 5.2$ Hz)、3.71 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz)、2.20 (s, 3H); MS eI m/z 419 (M+)

20

【0109】

実施例 48

5-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-1-[4-(2-プロモ-エトキシ)-ベンジル]-3-メチル-1H-インドール

油状物; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.27 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz)、7.17 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz)、7.03 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz)、6.99 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz)、6.80-6.69 (m, 5H)、5.14 (s, 2H)、4.19 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz)、3.78 (s, 3H)、3.76 (s, 3H)、3.72 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz)、2.16 (s, 3H); MS eI m/z 479 (M+)

30

【0110】

実施例 49

5-ベンジルオキシ-2-(4-エトキシ-フェニル)-1-[4-(2-プロモ-エトキシ)-ベンジル]-3-メチル-1H-インドール

融点: 118-120 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.45 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz)、7.41-7.26 (m, 5H)、7.17 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz)、7.11 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz)、7.01 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz)、6.78 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz)、6.78-6.74 (m, 4H)、5.15 (s, 2H)、5.10 (s, 2H)、4.22-4.18 (m, 2H)、4.04 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz)、3.72 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz)、2.14 (s, 3H)、1.33 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz); MS eI m/z 569 (M+)

40

【0111】

実施例 51

5-ベンジルオキシ-1-[4-(2-プロモ-エトキシ)-ベンジル]-2-(4-フルオロ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

融点: 114-116 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.47 (m, 2H)、7.45-7.20 (m, 8H)、7.14 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz)、6.83 (dd, 1H, $J = 2.7$ Hz, 9.0 Hz)、6.80-6.70 (m, 4H)、5.16 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、4.19 (t, 2H, $J = 5.27$ Hz)、3.72 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz)、2.15 (s, 3H); MS eI m/z 543 (M+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{BrFN}\text{O}_2$

50

として計算する。

【0112】

実施例 5 2

2-ベンゾ[1,3]ジオキシル-5-イル-5-ベンジルオキシ-1-[4-(2-プロモ-エトキシ)-ベンジル]-3-メチル-1H-インドール

融点：133-136；¹H NMR (DMSO) 7.45 (d, 2H, J = 7.0 Hz)、7.41-7.38 (m, 2H)、7.35-7.30 (m, 1H)、7.19 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、7.11 (d, 1H, J = 2.2 Hz)、7.00 (d, 1H, J = 7.9 Hz)、6.90 (d, 1H, 1.4 Hz)、6.82-6.78 (m, 2H)、6.77 (s, 4H)、6.07 (s, 2H)、5.16 (s, 2H)、5.10 (s, 2H)、4.20 (t, 2H, J = 5.5 Hz)、3.73 (t, 2H, J = 5.2 Hz)、2.15 (s, 3H)；MS e I m/z 569 (M+)。

10

【0113】

実施例 5 2 a

5-ベンジルオキシ-1-[4-(2-プロモ-エトキシ)-ベンジル]-2-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

泡沫体；¹H NMR (DMSO) 7.47-7.42 (m, 4H)、7.40-7.30 (m, 6H)、7.20 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、7.12-7.10 (m, 2H)、6.86-6.84 (m, 2H)、6.81 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz)、6.78 (s, 4H)、5.17 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、5.10 (s, 2H)、4.20 (t, 2H, J = 5.0 Hz)、3.72 (t, 2H, J = 5.4 Hz)、3.63 (s, 3H)、2.17 (s, 3H)；MS FAB m/z 662 (M+H+)。

20

【0114】

実施例 5 3

5-ベンジルオキシ-1-[4-(2-プロモ-エトキシ)-ベンジル]-2-(4-イソプロポキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

融点：125-128；¹H NMR (DMSO) 7.46 (d, 2H, J = 7.7 Hz)、7.42-7.28 (m, 3H)、7.25 (d, 2H, J = 8.7 Hz)、7.17 (d, 1H, J = 8.7 Hz)、7.11 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.99 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、6.79 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz)、6.73 (s, 4H)、5.14 (s, 2H)、5.10 (s, 2H)、4.70-4.60 (m, 1H)、4.19 (t, 2H, J = 5.3 Hz)、3.72 (t, 2H, J = 4.4 Hz)、2.13 (s, 3H)、1.30 (d, 6H, J = 5.9 Hz)；MS e I m/z 583 (M+)。

30

【0115】

実施例 5 4

5-ベンジルオキシ-1-[4-(2-プロモ-エトキシ)-ベンジル]-2-(4-シクロペンチルオキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

融点：110-112；7.47 (d, 2H, J = 7.0 Hz)、7.38 (t, 2H, J = 7.0 Hz)、7.35-7.28 (m, 1H)、7.25 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、7.18 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、7.11 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.98 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、6.79 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, 2.4 Hz)、6.78-6.74 (m, 4H)、5.16 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、4.86-4.83 (m, 1H)、4.20 (t, 2H, J = 5.3 Hz)、3.73 (t, 2H, J = 5.5 Hz)、2.15 (s, 3H)、2.00-1.87 (m, 2H)、1.79-1.65 (m, 4H)、1.63-1.56 (m, 2H)；IR (KBr) 2950、2910、1610 cm⁻¹；MS e I m/z 609, 611 (M+、Brの存在)。

40

【0116】

実施例 5 5

5-ベンジルオキシ-1-[4-(2-プロモ-エトキシ)-ベンジル]-3-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-インドール

50

融点：106 - 109 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.83 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz)、7.60 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz)、7.35 - 7.29 (m, 2H)、7.48 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz)、7.39 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz)、7.18 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz)、6.87 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, 2.6 Hz)、6.77 - 6.71 (m, 4H)、5.22 (s, 2H)、5.12 (s, 2H)、4.20 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz)、3.72 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz)、2.20 (s, 3H); IR (KBr) 2910、2850、1620 cm^{-1} ; MS eI m/z 595、593 (M^+)。

【0117】

実施例 56

5-ベンジルオキシ-1-[4-(2-プロモ-エトキシ)-ベンジル]-3-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1H-インドール

10

融点：82 - 95 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.46 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz)、7.45 - 7.18 (m, 8H)、7.12 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz)、6.81 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, 8.6 Hz)、6.73 (s, 4H)、5.15 (s, 2H)、5.10 (s, 2H)、4.19 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz)、3.72 (t, 2H, $J = 4.4$ Hz)、2.34 (s, 3H)、2.15 (s, 3H); MS eI m/z 539 (M^+)。

【0118】

実施例 57

5-ベンジルオキシ-1-[4-(2-プロモ-エトキシ)-ベンジル]-3-メチル-2-(4-クロロフェニル)-1H-インドール

20

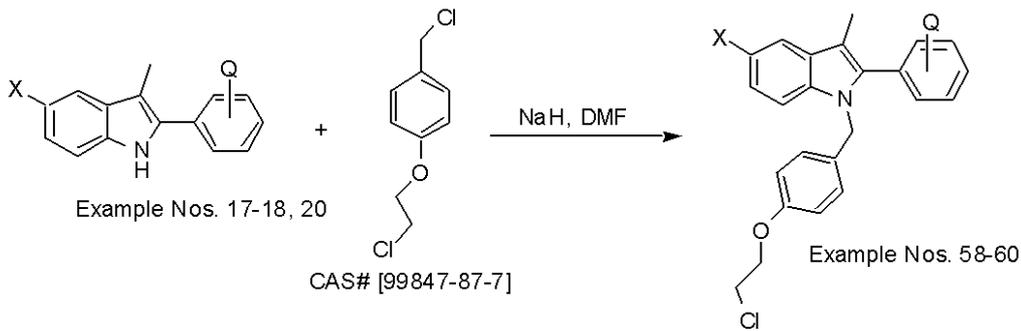
$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.52 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz)、7.46 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz)、7.38 (m, 4H)、7.36 (m, 1H)、7.25 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz)、7.14 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz)、6.83 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.5$ Hz)、6.72 (m, 4H)、5.17 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、4.19 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz)、3.72 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz)、2.16 (s, 3H); MS eI m/z 559 (M^+)。

【0119】

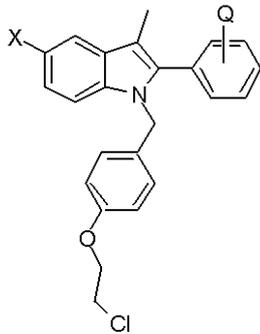
中間体として用いる数種の3-メチルインドールフェニルエチルクロリドに関するデータ

【化 20】

スキーム 12



10



20

【 0 1 2 0 】

【表 5】

表 5	X	Q
実施例	X	Q
58	OBn	3'-OBn
59	OBn	3'-F、4'-OBn
60	OBn	4'-OCF ₃

30

【 0 1 2 1 】

3-メチルインドールフェネチルクロリド合成について実験操作

方法 5 a

実施例 58 について説明する

5-ベンジルオキシ-2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-1-[4-(2-クロロ-エトキシ)-ベンジル]-3-メチル-1H-インドール

9.7 g (0.0231 mol) の 5-ベンジルオキシ-3-メチル-2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-1H-インドール (インドール、実施例 17) の乾燥 DMF (80 mL) 中溶液に、0.85 g の水素化ナトリウム (鉱油中 60%) を加えた。この混合物を 30 分間攪拌させた後 (気体発生がなくなるまで)、4.8 g の 1-クロロメチル-4-(2-クロロ-エトキシ)-ベンゼン CAS 番号 [99847-87-7] を加えた。反応混合物を室温で一夜反応させた。200 mL の酢酸エチルをこの反応混合物に加え、ついで水 (3 × 100 mL) で洗浄した。有機溶液を集め、飽和ブラインで洗浄し、取り出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで蒸発乾固させた。生成物を酢酸エチルから再結晶した。

40

融点: 125 - 127 ; ¹H NMR (DMSO) 7.48 - 7.46 (d, 2H, J = 6.8 Hz)、7.40 - 7.35 (m, 7H)、7.33 - 7.28 (m, 2H)、7.23 - 7.21 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、7.13 - 7.12 (d, 1H, J = 2.2 Hz)、7.07

50

- 7.04 (m, 1H)、6.94 - 6.92 (d, 2H, J = 6.1 Hz)、6.83 - 6.80 (dd, 1H, J = 2.5 Hz, J = 6.3 Hz)、6.78 - 6.72 (m, 4H)、5.14 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、5.04 (s, 2H)、4.13 - 4.10 (t, 2H, J = 5.1 Hz)、3.86 - 3.84 (t, 2H, J = 5.1 Hz)、2.14 (s, 3H); IR 3420、2900 cm^{-1} ; MS e I m/z 587 (M+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{ClNO}_3$ として計算する。

【0122】

インドールフェネチルクロリドに関する物理データ

以下の化合物を、適宜置換されたインドール、実施例18、20を用い、方法5aに記載される、スキーム12に従って調製した。

【0123】

実施例59

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロ-フェニル)-1-[4-(2-クロロ-エトキシ)-ベンジル]-3-メチル-1H-インドール

融点: 88-91; ^1H NMR (DMSO) 7.49-7.43 (m, 4H)、7.43-7.28 (m, 7H)、7.26-7.21 (m, 2H)、7.13-7.09 (m, 2H)、6.88-6.72 (m, 5H)、5.21 (s, 2H)、5.18 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、4.13 (t, 2H, J = 5.2 Hz)、3.87 (t, 2H, J = 5.2 Hz)、2.16 (s, 3H); MS e I m/z 605 (M+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{ClFNO}_3$ として計算する。

【0124】

実施例60

5-ベンジルオキシ-1-[4-(2-クロロ-エトキシ)-ベンジル]-3-メチル-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1H-インドール

融点: 108-110; ^1H NMR (DMSO) 7.49-7.48 (m, 6H)、7.40-7.25 (m, 4H)、7.17-7.16 (d, 1H, J = 2.9 Hz)、6.88-6.84 (m, 1H)、6.77-6.72 (m, 4H)、5.20 (s, 2H)、5.14-5.13 (d, 2H, J = 2.3 Hz)、4.16-4.11 (m, 2H)、3.89-3.84 (m, 2H)、2.19-2.17 (m, 3H); IR 3400、2900、1600 cm^{-1} ; MS e I m/z 566 (M+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{NO}_3 + 0.25\text{H}_2\text{O}$ として計算する。

【0125】

アミノエトキシインドール

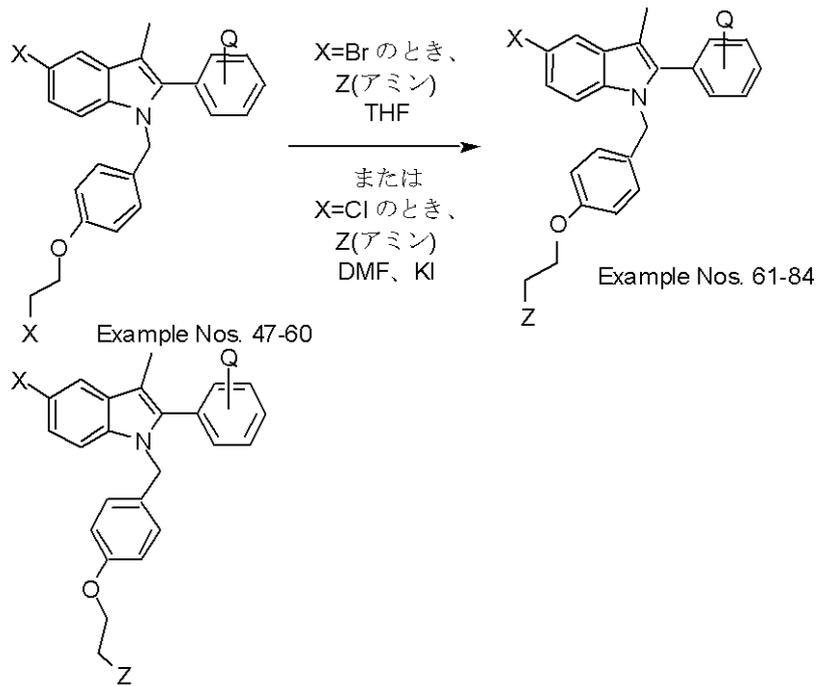
10

20

30

【化 2 1】

スキーム 1 3



10

20

【 0 1 2 6 】

【表 6】

表 6

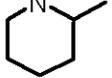
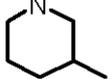
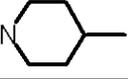
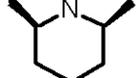
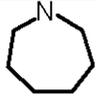
実施例	X	Q	Z
6 1	O Bn	4'-O Et	
6 2	O Bn	H	
6 3	O Bn	4'-O Bn	
6 4	O Bn	4'-O Bn	
6 5	O Bn	4'-O Bn	

30

40

【表 7】

表 6 のつづき

実施例	X	Q	Z
6 6	OBn	4'-OBn	
6 6a	OBn	4'-OBn	
6 7	OBn	4'-OBn	
6 8	OBn	4'-OBn	
6 9	OBn	4'-OBn	
7 0	OBn	4'-OBn	
7 1	OBn	4'-OBn	
7 1a	OBn	4'-OBn	
7 2	OBn	4'-F	

10

20

【表 8】

表 6 のつづき

実施例	X	Q	Z
7 2 a	OBn	4'-F	
7 2 b	OBn	4'-Cl	
7 3	OBn	3',4'-OCH ₂ O -	
7 4	OBn	4'-O-iPr	
7 5	OBn	4'-CH ₃	
7 6	OBn	3'-OBn	
7 7	OBn	3'-OBn	
7 8	OBn	4'-OBn, 3'-F	
7 9	OBn	4'-OBn, 3'-F	

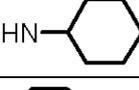
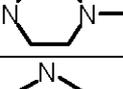
10

20

30

【表 9】

表 6 のつづき

実施例	X	Q	Z
8 0	OBn	3'-OMe	
8 1	OBn	4'-OCF ₃	
8 2	OBn	4'-OBn	
8 3	OBn	4'-OBn	
8 4	OBn	3'-OMe	

40

【 0 1 2 7 】

3-メチルアミノエトキシインドール合成に関する実験操作
方法 6

50

実施例 63 について説明する。

ブロミドの置換

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

実施例 50 (3.2 g、5.0 ミリモル) の THF (50 mL) 中溶液をピペリジン (5.0 mL、50 ミリモル) と反応させ、加熱して還流させた。5 時間後、反応混合物を濃縮し、EtOAc に溶かし、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させて、EtOAc/ヘキサンから EtOAc への勾配溶出を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーに付した。生成物 (2.7 g) は融点が 93 - 95 の白色固体であった；¹H NMR (DMSO) 7.48 - 7.46 (m, 4H)、7.42 - 7.38 (m, 4H)、7.38 - 7.32 (m, 2H)、7.29 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、7.19 (d, 1H, J = 9.0 Hz)、7.12 - 7.10 (m, 3H)、6.80 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz)、6.73 (s, 4H)、5.15 (s, 2H)、5.13 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、3.93 (t, 2H, J = 5.7 Hz)、2.60 - 2.50 (m, 2H)、2.41 - 2.30 (m, 4H)、2.15 (s, 3H)、1.47 - 1.42 (m, 4H)、1.36 - 1.32 (m, 2H)；MS FAB 637 (M + H⁺)。 10

【0128】

別の方法

方法 6a

クロリドの置換

実施例 76 の生成物の合成について説明する

実施例 76

5-ベンジルオキシ-2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

1.1 g (0.00953 モル) の 5-ベンジルオキシ-2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-1-[4-(2-クロロ-エトキシ)-ベンジル]-3-メチル-1H-インドール (実施例 58) の DMF (10 mL) 中溶液に、1.1 mL (0.0112 モル) のピペリジンおよび 0.93 g (0.0561 モル) のヨウ化カリウムを加えた。反応混合物を約 40 - 50 で 4 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却した後、150 mL の酢酸エチルを加え、混合物を水 (3 x 100 mL) で洗浄した。有機溶液を集め、飽和ブラインで洗浄し、取り出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させ、精製した後に 1.0 g の生成物を得た。 30

融点：125 - 126；¹H NMR (DMSO) 7.48 - 7.45 (d, 2H, J = 7.2 Hz)、7.41 - 7.35 (m, 7H)、7.33 - 7.28 (m, 2H)、7.23 - 7.21 (d, 1H, J = 9.0 Hz)、7.13 - 7.12 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、7.06 - 7.03 (m, 1H)、6.95 - 6.91 (m, 2H)、6.83 - 6.80 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, J = 6.3 Hz)、6.75 - 6.70 (m, 4H)、5.13 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、5.02 (s, 2H)、3.93 - 3.90 (t, 2H, J = 6.0 Hz)、2.56 - 2.53 (t, 2H, J = 5.9 Hz)、2.49 - 2.48 (m, 4H)、2.14 (s, 3H)、1.46 - 1.40 (m, 4H)、1.35 - 1.31 (m, 2H)；IR (KBr) 3400、2900 cm⁻¹；MS e I m/z 636 (M+)；元素分析：CHN；C₄₃H₄₄N₂O₃ + 0.25 H₂O として計算する。 40

【0129】

アミン置換化合物に関する物理データ

方法 6a を用いて調製した実施例 76 - 84 の化合物を除く、以下の化合物は、方法 6 を用いスキーム 13 に従って調製した。

実施例 61

5-ベンジルオキシ-2-(4-エトキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

融点：188 - 191；¹H NMR (DMSO) 7.45 (d, 2H, J = 7.3 Hz)、 50

7.40 - 7.25 (m, 5H)、7.17 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、7.11 (d, 1H, J = 2.2 Hz)、7.01 (d, 2H, J = 6.8 Hz)、6.78 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz)、6.73 (s, 4H)、5.15 (s, 2H)、5.10 (s, 2H)、4.05 (q, 2H, J = 6.8 Hz)、3.93 (t, 2H, J = 6.0 Hz)、2.55 (t, 2H, J = 5.7 Hz)、2.41 - 2.35 (m, 4H)、2.14 (s, 3H)、1.46 - 1.40 (m, 4H)、1.38 - 1.30 (m, 5H); MS eI m/z 574 (M+).

【0130】

実施例 6 2

5-ベンジルオキシ-2-フェニル-3-メチル-1-[4-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

油状物; ¹H NMR (DMSO) 7.50-7.43 (m, 4H)、7.42-7.37 (m, 5H)、7.33-7.30 (m, 1H)、7.22 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、7.14 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.81 (d, 1H, J = 6.6 Hz)、6.72 (s, 4H)、5.18 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、3.90 (t, 2H, J = 6.1 Hz)、2.81-2.75 (m, 2H)、2.68-2.59 (m, 4H)、2.16 (s, 3H)、1.58-1.43 (m, 8H); MS eI m/z 544 (M+).

【0131】

実施例 6 4

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

融点: 106 - 107 ; ¹H NMR (DMSO) 7.47 (d, 4H, J = 8.3 Hz)、7.41 - 7.36 (m, 4H)、7.36 - 7.30 (m, 2H)、7.29 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、7.19 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、7.14 - 7.10 (m, 3H)、6.80 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz)、6.73 (s, 4H)、5.15 (s, 2H)、5.13 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、3.90 (t, 2H, J = 5.9 Hz)、2.76 (t, 2H, J = 5.9 Hz)、2.64 - 2.56 (m, 4H)、2.15 (s, 3H)、1.58 - 1.44 (m, 8H); MS FAB m/z 651 (M+H+).

【0132】

実施例 6 5

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ジイソプロピルアミノ-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

融点: 148 - 150 ; ¹H NMR (DMSO) 7.47 (d, 4H, J = 8.3 Hz)、7.41 - 7.36 (m, 4H)、7.36 - 7.32 (m, 2H)、7.28 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、7.19 (d, 1H, J = 9.0 Hz)、7.13 - 7.08 (m, 3H)、6.80 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz)、6.76 - 6.68 (m, 4H)、5.14 (s, 2H)、5.13 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、3.75 (t, 2H, J = 7.0 Hz)、2.95 (m, 2H)、2.67 (t, 2H, J = 7.0 Hz)、2.15 (s, 3H)、0.93 (d, 12H, J = 6.4 Hz); MS FAB m/z 653 (M+H+).

【0133】

実施例 6 6

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ブチル-メチルアミノ-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

融点: 101 - 104 ; ¹H NMR (DMSO) 7.45 (d, 4H, J = 7.5 Hz)、7.40 - 7.25 (m, 8H)、7.19 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、7.12-7.08 (m, 3H)、6.80 (dd, 1H, J = 6.5 Hz, J = 2.4 Hz)、6.72 (s, 4H)、5.14 (s, 2H)、5.13 (s, 2H)、5.10 (s, 2H)、3.91 (t, 2H, J = 5.9 Hz)、2.64-2.59 (m, 2H)、2.35-2.29 (m, 2H)、2.17 (s, 3H)、2.14 (s, 3H)、1.40-1.31 (m, 2H)、1.25-1.19 (m, 2H)、0.83 (t, 3H, 7.2 Hz); MS eI m/z 638 (M+).

【0134】

10

20

30

40

50

実施例 66 a

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-1-{4-ジメチルアミノ}-エトキシ]-ベンジル}-1H-インドール

融点：123-124。

【0135】

実施例 67

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-1-{4-[2-(2-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-ベンジル}-1H-インドール

融点：121。

【0136】

実施例 68

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-1-{4-[2-(3-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-ベンジル}-1H-インドール

融点：90。

【0137】

実施例 69

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-1-{4-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-ベンジル}-1H-インドール

融点：98；¹H NMR (DMSO) 7.46 (d, 4H, J = 7.2 Hz)、7.42 - 7.36 (m, 4H)、7.36 - 7.31 (m, 2H)、7.28 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、7.19 (d, 1H, J = 9.0 Hz)、7.12 - 7.10 (m, 3H)、6.80 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz)、6.73 (s, 4H)、5.15 (s, 2H)、5.13 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、3.93 (t, 2H, J = 5.9 Hz)、2.85 - 2.78 (m, 2H)、2.62 - 2.56 (m, 2H)、2.15 (s, 3H)、1.97 - 1.87 (m, 2H)、1.55 - 1.47 (m, 2H)、1.30 - 1.20 (m, 1H)、1.15 - 1.02 (m, 2H)、0.85 (d, 3H, J = 6.6 Hz)；MS ESI m/z 651 (M + 1) +。

【0138】

実施例 70

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-1{4-[2-((cis)-2,6-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-ベンジル}-1H-インドール

融点：106 - 107；¹H NMR (DMSO) 7.46 (d, 4H, J = 8.1 Hz)、7.42 - 7.36 (m, 4H)、7.37 - 7.31 (m, 2H)、7.29 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、7.18 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、7.14 - 7.09 (m, 3H)、6.80 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz)、6.72 (s, 4H)、5.14 (s, 2H)、5.13 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、3.84 (t, 2H, J = 7.0 Hz)、2.84 (t, 2H, J = 6.6 Hz)、2.44 - 2.37 (m, 2H)、2.15 (s, 3H)、1.60 - 1.43 (m, 3H)、1.32 - 1.18 (m, 1H)、1.16 - 1.06 (m, 2H)、1.01 (d, 6H, J = 6.2 Hz)。

【0139】

実施例 71

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-{4-[2-(1,3,3-トリメチル-6-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)-エトキシ]-ベンジル}-1H-インドール

融点：107；MS ESI m/z 705 (M + 1) +。

【0140】

実施例 71 a

(1S, 4R)-5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル{4-[2-(2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-エトキシ]-ベンジル}-1H-インドール
ブロミドを置換するのに用いられる(1S, 2R)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ

10

20

30

40

50

ンは Syn. Comm. 26(3)、577-584(1996)に記載の操作に従って調製した。

融点：95 - 100 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.32 - 6.55 (m, 21H)、5.10 - 4.90 (m, 6H)、3.69 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz)、2.65 - 2.5 (m, 3H)、2.10 (s, 2H)、2.0 (s, 3H)、1.50 - 1.0 (m, 7H)。

【0141】

実施例 7 2

5-ベンジルオキシ-2-(4-フルオロ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

油状物 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.50 - 7.43 (m, 2H)、7.42 - 7.33 (m, 4H)、7.32 - 7.20 (m, 4H)、7.13 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz)、6.83 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, 6.7 Hz)、6.71 (s, 4H)、5.14 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、3.89 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz)、3.20 (m, 4H)、2.74 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz)、2.15 (s, 3H)、1.60 - 1.40 (m, 8H) ; MS e I m / z 562 (M+)。

10

【0142】

実施例 7 2 a

5-ベンジルオキシ-2-(4-フルオロ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

油状物 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.32 - 6.53 (m, 16H)、5.00 (s, 2H)、4.96 (s, 2H)、3.77 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz)、3.22 - 3.14 (m, 4H)、2.40 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz)、2.0 (s, 3H)、1.29 - 1.17 (m, 6H)。

20

【0143】

実施例 7 2 b

5-ベンジルオキシ-2-(4-クロロ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

油状物 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.52 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz)、7.46 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz)、7.41 - 7.37 (m, 4H)、7.35 - 7.29 (m, 1H)、7.25 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz)、7.14 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz)、6.83 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, 2.5 Hz)、6.72 - 6.65 (m, 4H)、5.16 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、3.90 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz)、2.55 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz)、2.41 - 2.26 (m, 4H)、2.16 (s, 3H)、1.44 - 1.39 (m, 4H)、1.38 - 1.29 (m, 2H) ; MS e I m / z 564 (M+)。

30

【0144】

実施例 7 3

5-ベンジルオキシ-2-[3,4-メチレンジオキシ-フェニル]-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

泡沫体 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.45 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz)、7.41 - 7.37 (m, 2H)、7.33 - 7.29 (m, 1H)、7.19 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz)、7.11 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz)、7.00 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz)、6.90 (d, 1H, 1.4 Hz)、6.82 - 6.78 (m, 2H)、6.74 (s, 4H)、6.07 (s, 2H)、5.16 (s, 2H)、5.10 (s, 2H)、3.93 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz)、2.56 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz)、2.41 - 2.35 (m, 4H)、2.15 (s, 3H)、1.48 - 1.41 (m, 4H)、1.38 - 1.28 (m, 2H) ; MS e I m / z 574 (M+)。

40

【0145】

実施例 7 4

5-ベンジルオキシ-2-[4-イソプロポキシ-フェニル]-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

50

泡沫体；¹H NMR (DMSO) 7.46 (d, 2H, J = 7.7 Hz)、7.42 - 7.28 (m, 3H)、7.25 (d, 2H, J = 8.7 Hz)、7.17 (d, 1H, J = 8.7 Hz)、7.11 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.99 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、6.79 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz)、6.73 (s, 4H)、5.14 (s, 2H)、5.10 (s, 2H)、4.70 - 4.60 (m, 1H)、3.92 (t, 2H, J = 5.7 Hz)、2.55 (t, 2H, 5.7 Hz)、2.40 - 2.30 (bs, 4H)、2.15 (s, 3H)、1.50 - 1.40 (m, 4H)、1.40 - 1.30 (m, 2H)、1.28 (d, 6H, J = 6.2 Hz)；MS eI m/z 588 (M+)。

【0146】

実施例 75

5-ベンジルオキシ-2-[4-メチル-フェニル]-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

油状物；¹H NMR (DMSO) 7.46 (d, 2H, J = 7.2 Hz)、7.45 - 7.18 (m, 8H)、7.12 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.81 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, 8.6 Hz)、6.73 (s, 4H)、5.15 (s, 2H)、5.10 (s, 2H)、3.92 (t, 2H, J = 5.9 Hz)、2.55 (t, 2H, J = 5.9 Hz)、2.45 - 2.30 (m, 7H)、2.10 (s, 3H)、1.50 - 1.40 (m, 4H)、1.48 - 1.35 (m, 2H)；MS eI m/z 544 (M+)。

【0147】

実施例 77

1-[4-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-5-ベンジルオキシ-2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

融点：103 - 105；¹H NMR (DMSO) 7.47 - 7.45 (d, 2H, J = 8.1 Hz)、7.41 - 7.35 (m, 7H)、7.32 - 7.29 (t, 2H, 7.0 Hz)、7.23 - 7.21 (d, 1H, J = 8.7 Hz)、7.13 - 7.12 (d, 1H, J = 2.1 Hz)、7.06 - 7.03 (m, 1H)、6.95 - 6.91 (m, 2H)、6.83 - 6.80 (m, 1H)、6.75 - 6.73 (m, 4H)、5.13 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、5.02 (s, 2H)、3.90 - 3.87 (t, 2H, J = 6.0 Hz)、2.76 - 2.73 (t, 2H, J = 6.0 Hz)、2.49 - 2.48 (m, 4H)、2.13 (s, 3H)、1.51 (s, 8H)；IR 3400、2900 cm⁻¹；MS eI m/z 650 (M+)；元素分析：CHN；C₄₄H₄₆N₂O₃として計算する。

【0148】

実施例 78

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

融点：125 - 128；¹H NMR (DMSO) 7.50 - 7.45 (m, 4H)、7.43 - 7.28 (m, 7H)、7.26 - 7.20 (m, 2H)、7.14 - 7.09 (m, 2H)、6.82 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz)、6.72 (s, 4H)、5.21 (s, 2H)、5.16 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、3.94 (t, 2H, J = 5.8 Hz)、2.62 - 2.56 (m, 2H)、2.41 - 2.36 (m, 4H)、2.15 (s, 3H)、1.45 - 1.40 (m, 4H)、1.40 - 1.31 (m, 2H)；MS eI m/z 654 (M+)；元素分析：CHN；C₄₃H₄₃FN₂O₃として計算する。

【0149】

実施例 79

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

融点：122 - 124；¹H NMR (DMSO) 7.50 - 7.28 (m, 10H)、7.26 - 7.20 (m, 2H)、7.15 - 7.10 (m, 2H)、6.88 - 6.76 (m, 2H)、6.70 (s, 4H)、5.22 (s, 2H)、5.16 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、3.92 - 3.86 (m, 2H)、2.82 - 2.65 (m, 2H)、2.65 - 2.55 (

10

20

30

40

50

m, 4 H)、2.15 (s, 3 H)、1.60 - 1.4 (m, 8 H); MS e I m/z 668 (M+); 元素分析: CHN; $C_{44}H_{45}FN_2O_3$ として計算する。

【0150】

実施例 80

5-ベンジルオキシ-2-(3-メトキシ-フェニル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-3-メチル-1H-インドール

融点: 86 - 87 ; 1H NMR (DMSO) 7.50 - 7.49 (m, 2 H)、7.46 - 7.31 (m, 4 H)、7.24 - 7.21 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz)、7.15 - 7.14 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz)、7.00 - 6.93 (m, 2 H)、6.88 - 6.81 (m, 2 H)、6.75 (s, 4 H)、5.18 (s, 2 H)、5.12 (s, 2 H)、3.96 - 3.92 (t, 2 H, $J = 5.9$ Hz)、3.71 (s, 3 H)、2.59 - 2.55 (t, 2 H, $J = 5.8$ Hz)、2.37 (s, 4 H)、2.18 (s, 3 H)、1.49 - 1.42 (m, 4 H)、1.37 - 1.34 (m, 2 H); MS e I m/z 561 (M+); 元素分析: CHN; $C_{37}H_{40}N_2O_3 + 0.25H_2O$ として計算する。

10

【0151】

実施例 81

5-ベンジルオキシ-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1H-インドール

融点: 107 - 108 ; 1H NMR (DMSO) 7.52 - 7.45 (m, 6 H)、7.41 - 7.26 (m, 4 H)、7.17 - 7.16 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz)、6.87 - 6.84 (dd, 1 H, $J = 2.3$ Hz, $J = 6.4$ Hz)、6.75 - 6.68 (m, 4 H)、5.18 (s, 2 H)、5.13 (s, 2 H)、3.95 - 3.91 (t, 2 H, $J = 5.9$ Hz)、2.58 - 2.54 (t, 2 H, $J = 5.9$ Hz)、2.38 - 2.34 (m, 4 H)、2.17 2.15 (s, 3 H)、1.49 - 1.42 (m, 4 H)、1.35 - 1.34 (d, 2 H, $J = 4.9$ Hz); IR 3400、2900、1600 cm^{-1} ; MS e I m/z 615 (M+); 元素分析: CHN; $C_{37}H_{37}F_3N_2O_3$ として計算する。

20

【0152】

実施例 82

(2-{4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-エチル)-シクロヘキシル-アミン

融点: 87 - 90 ; 1H NMR (DMSO) 7.46 (dd, 4 H, $J = 6.9$ Hz, 0.6 Hz)、7.42 - 7.27 (m, 9 H)、7.19 (d, 1 H, $J = 9$ Hz)、7.14 - 7.08 (m, 3 H)、6.80 (dd, 1 H, $J = 6.4$ Hz, 2.4 Hz)、6.75 - 6.70 (m, 4 H)、5.15 (s, 2 H)、5.13 (s, 2 H)、5.13 (s, 2 H)、3.89 (t, 2 H, $J = 5.6$)、2.84 (m, 2 H)、2.48 (m, 1 H)、2.14 (s, 3 H)、1.80 (m, 2 H)、1.65 (m, 2 H)、1.61 (m, 1 H)、0.96 - 1.19 (m, 5 H); MS e I m/z 650 (M+); 元素分析: CHN; $C_{44}H_{46}N_2O_4$ として計算する。

30

【0153】

実施例 83

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-1-{4-メチルピペリジン-1-イル}-エトキシ]-ベンジル}-1H-インドール

融点: 88 - 91 ; 1H NMR (DMSO) 7.47 (m, 4 H)、7.26 - 7.42 (m, 8 H)、7.19 (d, 1 H, $J = 8.8$)、7.10 - 1.12 (m, 3 H)、6.80 (q, 1 H, $J = 6.3$ Hz, 2.4 Hz)、6.73 (m, 4 H)、5.15 (s, 2 H)、5.13 (s, 2 H)、5.11 (s, 2 H)、3.94 (t, 2 H, $J = 5.9$ Hz)、2.59 (t, 2 H)、2.42 (m, 4 H)、2.29 (m, 4 H)、2.15 (s, 3 H)、2.12 (s, 3 H); MS e I m/z 652 (M+); 元素分析: CHN; $C_{43}H_{45}N_3O_3$ として計算する。

40

【0154】

50

実施例 8 4

1-[4-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-5-ベンジルオキシ-2-(3-メトキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール

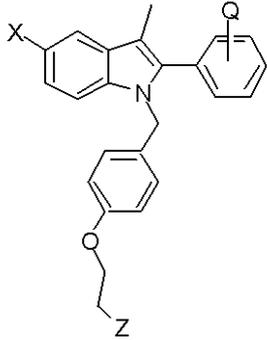
融点：103 - 105 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.47 - 7.45 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz)、7.41 - 7.35 (m, 7H)、7.32 - 7.29 (t, 2H, 7.0 Hz)、7.23 - 7.21 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz)、7.13 - 7.12 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz)、7.06 - 7.03 (m, 1H)、6.95 - 6.91 (m, 2H)、6.83 - 6.80 (m, 1H)、6.75 - 6.73 (m, 4H)、5.13 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、5.02 (s, 2H)、3.90 - 3.87 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz)、2.76 - 2.73 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz)、2.49 - 2.48 (m, 4H)、2.13 (s, 3H)、1.51 (s, 8H); IR 3400、2900 cm^{-1} ; MS eI m/z 650 (M^+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_3$ として計算する。

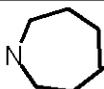
【0155】

【表 10】

表 7

明細書の表 11 (ER 受容体データ表) にある化合物に関する
データおよび操作



実施例	X	Q	Z
85	H	H	
86	H	4'-OH	
87	OH	H	
88	OMe	4'-OH	
89	OH	4'-OMe	
90	OMe	4'-OMe	
91	OMe	4'-OMe	
92	OH	4'-OEt	

10

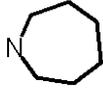
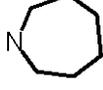
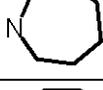
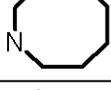
20

30

40

【表 1 1】

表 7 のつづき

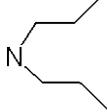
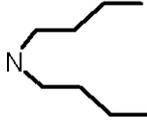
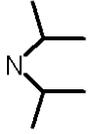
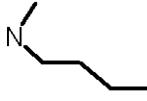
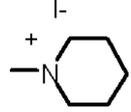
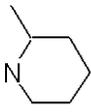
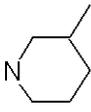
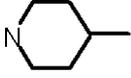
実施例	X	Q	Z
9 3	OH	4'-OEt	
9 4	F	4'-OH	
9 5	OH	H	
9 6	OH	4'-OH	
9 7	OH	4'-OH	
9 8	OH	4'-OH	
9 9	OH	4'-OH	
1 0 0	OH	4'-OH	

10

20

【表 1 2】

表 7 の つ づ き

実施例	X	Q	Z
1 0 1	OH	4'-OH	
1 0 2	OH	4'-OH	
1 0 3	OH	4'-OH	
1 0 4	OH	4'-OH	
1 0 5	OH	4'-OH	
1 0 6	OH	4'-OH	
1 0 7	OH	4'-OH	
1 0 8	OH	4'-OH	
1 0 9	OH	4'-OH	
1 1 0	OH	4'-OH	

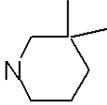
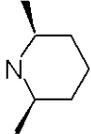
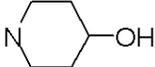
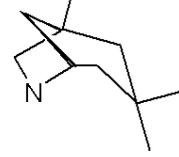
10

20

30

【表 13】

表 7 のつづき

実施例	X	Q	Z
111	OH	4'-OH	
112	OH	4'-OH	
113	OH	4'-OH	
114	OH	4'-OH	
115	OH	4'-OH	
116	OH	4'-F	
117	OH	4'-F	
118	OH	3'-OMe, 4'-OH	
119	OH	3',4'-OCH ₂ O-	

10

20

30

40

【表 14】

表 7 の つづき

実施例	X	Q	Z
120	OH	4'-O-iPr	
121	OH	4'-O-iPr	
122	OH	4'-O-Cp	
123	OH	4'-CF ₃	
124	OH	4'-CH ₃	
125	OH	4'-Cl	
126	OH	2',4',-ジメトキシ	
127	OH	3'-OH	
128	OH	3'-OH	
129	OH	4'-OH,3'-F	
130	OH	4'-OH,3'-F	
131	OH	3'-OMe	
132	OH	4'-OCF ₃	

10

20

30

【0156】

ベンジルエーテルを含有するインドールの水素添加
方法 7

40

実施例 97 について説明する

2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール

10% Pd/C (1.1 g) の EtOH 中懸濁液を実施例 63 (2.2 g、3.4 ミリモル) の THF/EtOH 中溶液と反応させた。シクロヘキサジエン (6.0 mL、63 ミリモル) を加え、反応物を 48 時間攪拌した。触媒をセライトを介して濾過し、反応混合物を濃縮し、MeOH/CH₂Cl₂ (1:19 から 1:10 に) の勾配溶出を用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付し、白色固体として生成物 (0.8 g) を得た。融点: 109-113 ; 元素分析: CHN: C₂₉H₃₂N₂O₃ + 0.5 H₂O として計算する; ¹H NMR

50

9.64 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、7.14 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、7.05 (d, 1H, J = 8.6 Hz)、6.84 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、6.79 (d, 1H, J = 2.2 Hz)、6.74 (s, 4H)、6.56 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz)、5.09 (s, 2H)、3.95-3.93 (m, 2H)、2.60-2.51 (m, 2H)、2.39-2.38 (m, 4H)、2.09 (s, 3H)、1.46-1.45 (m, 4H)、1.35-1.34 (m, 2H); IR (KBr) 3350 (br)、2920、1620、1510 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 456。

【0157】

別法として、化合物を THF / EtOH 溶液 (または他の適当な溶媒) に溶かし、バルーンまたはパール水添装置のいずれかで H_2 および 10% Pd / C を用いて水素添加する。いずれの操作も効果的である。多くの実施例において、化合物を酸付加塩で製造した。塩酸塩を調製する操作を以下に記載する (方法 8)。

10

【0158】

方法 8

大きな試験管にある上記した水素添加操作により得られた実施例 97 の遊離塩基 (1.0 g) を 20 mL の MeOH に溶かした。2.6 mL の 1.0 N HCl を、ついで 4.0 mL の脱イオン水をゆっくりと加えてこの混合物を処理した。試験管を一部大気中に開放して溶媒をゆっくりと蒸発させた。10 分後に結晶が析出し始め、4 時間後に溶媒を濾過し、固体結晶を水で洗浄した。生成物を融点が 184 - 185 の白色結晶プレート (0.42 g) として得た。母液より、さらに 0.30 g の白色固体 (融点: 177 - 182)

20

を得た。元素分析: CHN: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{HCl} + 1\text{H}_2\text{O}$ として計算する。

また、化合物を第 4 級アンモニウム塩として調製することもできる。実施例 107 の合成に関する操作を以下に示す (方法 9)。

【0159】

方法 9

実施例 107

2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オールメチオダイド

0.8 g の実施例 97 を 18 mL の THF に溶かし、2 mL のヨウ化メチルと反応させた。その溶液を 1 時間加熱還流した。反応物を放置して室温にし、固体を濾過して結晶固体 (0.72 g) を得た。

30

融点: 214 - 217 ; 元素分析: CHN; $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{CH}_3\text{I} + 0.5\text{H}_2\text{O}$ として計算する。

【0160】

実施例 106

2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ジメチル-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オールメチオダイド

出発物質として実施例 100 の化合物を用いる以外、実施例 107 と同様にして調製した。融点: 245 - 250 ; ^1H NMR (DMSO) 9.66 (s, 1H)、8.69 (s, 1H)、7.16 (d, 2H, J = 8.4 Hz)、7.05 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、6.84 (d, 1H, J = 8.6 Hz)、6.81 - 6.75 (m, 6H)、6.56 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, 8.7 Hz)、5.12 (s, 2H)、4.34 (m, 2H)、3.70 (t, 2H, J = 4.6 Hz)、3.11 (s, 9H)、2.09 (s, 3H); IR (KBr) 3250、1500、1250; MS eI m/z 416 (M+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 + 1.09\text{CH}_3\text{I} + 0.8\text{H}_2\text{O}$ として計算する。

40

【0161】

最終の脱保護した化合物に関する物理データ

以下の化合物は、遊離塩基、塩酸塩または酢酸塩のいずれかである。それらの化合物は、前駆体としての適当なベンジルエーテルを用いて方法 7 に記載の操作に従って調製した。表 1 にある化合物が遊離フェノール官能基を有しない場合、その化合物をベンジル化す

50

る必要はなく、方法7は適用されない。これら化合物(実施例85、90-91)の物理データも以下に示す。

【0162】

実施例85

4-{3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール}(HCl)

融点: 134-137 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.33 (s, 1H)、7.56-7.38 (m, 6H)、7.32 (d, 1H, $J = 8.1\text{ Hz}$)、7.14-7.0 (m, 2H)、6.80 (s, 4H)、5.24 (s, 2H)、4.28 (t, 2H, $J = 5.0\text{ Hz}$)、3.50-3.40 (m, 4H)、3.0-2.95 (m, 2H)、2.10 (s, 3H)、1.80-1.60 (m, 5H)、1.40-1.35 (m, 1H); IR 3400、2900、1510、1250 cm^{-1} ; MS (+) FAB m/z 425 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 元素分析: CHN; $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} + 1.0\text{ HCl} + 1.0\text{ H}_2\text{O}$ として計算する。

10

【0163】

実施例86

4-{3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-2-イル}-フェノール塩酸塩(HCl)

融点: 192-194 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.28 (s, 1H)、9.75 (s, 1H)、7.51-7.49 (m, 1H)、7.27 (dd, 1H, $J = 7.0\text{ Hz}, 0.7\text{ Hz}$)、7.18 (d, 2H, $J = 7.6\text{ Hz}$)、7.09-7.02 (m, 2H)、6.86 (d, 2H, $J = 8.6\text{ Hz}$)、6.80 (s, 4H)、5.20 (s, 2H)、4.28 (t, 2H, $J = 4.9\text{ Hz}$)、3.50-3.35 (m, 4H)、3.0-2.85 (m, 2H)、2.20 (s, 3H)、1.80-1.60 (m, 5H)、1.40-1.30 (m, 1H); IR 3400、3100、2600、1500、1225 cm^{-1} ; MS eI m/z 440 (M+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 + 1\text{ HCl}$ として計算する。

20

【0164】

実施例87

3-メチル-2-フェニル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール(HCl)

融点: 228-230 ; $^1\text{H NMR}$ 10.1 (brs, 1H)、8.76 (s, 1H)、7.55-7.45 (m, 5H)、7.10 (d, 1H, $J = 8.8\text{ Hz}$)、6.85-6.80 (m, 5H)、6.61 (d, 1H, $J = 8.8\text{ Hz}$)、5.15 (s, 2H)、4.25 (t, 2H, $J = 4.8\text{ Hz}$)、3.47-3.35 (m, 4H)、2.96-2.87 (m, 2H)、2.12 (s, 3H)、1.75-1.65 (m, 5H)、1.31-1.28 (m, 1H); MS eI m/z 440 (M+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 + 1\text{ HCl} + 0.33\text{ H}_2\text{O}$ として計算する; IR (KBr) 3200、2500、1450、1200 cm^{-1} 。

30

【0165】

実施例88

4-{5-メトキシ-3-メチル-1-[4-[2-(ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-ベンジル]-1H-インドール-2-イル}-フェノール

融点: 87-90 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 9.67 (s, 1H)、7.16 (d, 2H, $J = 8.6\text{ Hz}$)、7.16 (1H 遮蔽)、6.98 (d, 1H, $J = 2.4\text{ Hz}$)、6.85 (d, 2H, $J = 8.6\text{ Hz}$)、6.73 (s, 4H)、6.69 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.4\text{ Hz}$)、5.13 (s, 2H)、3.94 (t, 2H, $J = 5.7\text{ Hz}$)、3.76 (s, 3H)、2.63-2.50 (m, 2H)、2.43-2.31 (m, 4H)、2.15 (s, 3H)、1.49-1.40 (m, 4H)、1.39-1.25 (m, 2H); IR (KBr) 3400 (br)、2920、1610、1520 cm^{-1} ; MS eI m/z 470; 元素分析: CHN; $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 + 0.1\text{ H}_2\text{O}$ として計算する。

40

【0166】

実施例89

50

2-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-[2-(ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-ベンジル]-1H-インドール-5-オール

融点：188-189 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 8.70 (s, 1H)、7.27 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz)、7.06 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz)、7.02 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz)、6.81 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz)、6.73 (s, 4H)、6.58 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.4$ Hz)、5.10 (s, 2H)、3.93 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz)、3.79 (s, 3H)、2.56 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz)、2.41-2.32 (m, 4H)、2.10 (s, 3H)、1.47-1.41 (m, 4H)、1.34-1.31 (m, 2H); MS e I m/z 470; 元素分析: CHN; $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 + 0.1\text{H}_2\text{O}$ として計算する。

【0167】

実施例90

5-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール(HCL)

融点：188-191 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.35 (brs, 1H)、7.27 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz)、7.17 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz)、7.03 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz)、6.99 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz)、6.82-6.78 (m, 4H)、6.71 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.5$ Hz)、5.17 (s, 2H)、4.31-4.22 (m, 2H)、3.79 (s, 3H)、3.76 (s, 3H)、3.43-3.36 (m, 4H)、2.97-2.83 (m, 2H)、2.16 (s, 3H)、1.80-1.59 (m, 5H)、1.41-1.26 (m, 1H); IR (KBr) 2920, 1450, 1250 cm^{-1} ; MS e I m/z 484 (M+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3 + 1\text{HCl}$ として計算する。

【0168】

実施例91

1-[4-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-5-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール(HCL)

融点：161-163 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.65 (brs, 1H)、7.27 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz)、7.17 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz)、7.03 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz)、6.99 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz)、6.82-6.77 (m, 4H)、6.71 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.5$ Hz)、5.17 (s, 2H)、4.27 (m, 2H)、3.79 (s, 3H)、3.76 (s, 3H)、3.44-3.30 (m, 4H)、3.17 (m, 2H)、2.16 (s, 3H)、1.82-1.77 (m, 4H)、1.63-1.48 (m, 4H); MS e I m/z 499 (M+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3 + 1\text{HCl}$ として計算する。

【0169】

実施例92

2-(4-エトキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール

融点：173-175 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 8.69 (s, 1H)、7.25 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz)、7.04 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz)、6.99 (dd, 2H, $J = 6.8$ Hz, $J = 2.0$ Hz)、6.80 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz)、6.73 (s, 4H)、6.59 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.2$ Hz)、5.09 (s, 2H)、4.05 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz)、3.93 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz)、2.62-2.56 (m, 2H)、2.41-2.36 (m, 4H)、2.09 (s, 3H)、1.45-1.41 (m, 4H)、1.38-1.30 (m, 5H); MS e I m/z 484 (M+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3 + 0.25\text{H}_2\text{O}$ として計算する。

【0170】

実施例93

1-[4-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-2-(4-エトキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール-5-オール

10

20

30

40

50

融点：133-135；¹H NMR (DMSO) 8.69 (s, 1H)、7.25 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、7.04 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、6.99 (dd, 2H, J = 6.8 Hz, J = 2.0 Hz)、6.80 (d, 1H, J = 2.2 Hz)、6.73 (s, 4H)、6.59 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.2 Hz)、5.09 (s, 2H)、4.05 (q, 2H, J = 7.03 Hz)、3.90 (t, 2H, J = 6.1 Hz)、2.75 (t, 2H, J = 6.0 Hz)、2.62 - 2.58 (m, 4H)、2.09 (s, 3H)、1.58 - 1.44 (m, 8H)、1.33 (t, 3H, J = 7.0 Hz)；IR (KBr) 2930、1470、1250 cm⁻¹；MS eI m/z 498 (M+)；元素分析：CHN；C₃₂H₃₈N₂O₃として計算する。

【0171】

10

実施例94

4-{5-フルオロ-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-2-イル}-フェノール(HCl)

融点：223-225；¹H NMR (DMSO) 10.30 (brs, 1H)、7.27 - 7.23 (m, 2H)、7.17 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、6.88 - 6.79 (m, 7H)、5.20 (s, 2H)、4.28 (t, 2H, J = 5.0 Hz)、3.42 - 3.35 (m, 4H)、3.00 - 2.85 (m, 2H)、2.14 (s, 3H)、1.78 - 1.70 (m, 4H)、1.67 - 1.59 (m, 1H)、1.40 - 1.26 (m, 1H)；MS eI m/z 458 (M+)。

【0172】

20

実施例95

1-[4-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-3-メチル-2-フェニル-1H-インドール-5-オール(HCl)

融点：203-204；¹H NMR (DMSO) 10.50 (brs, 1H)、8.80 (s, 1H)、7.50 - 7.38 (m, 5H)；7.10 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、6.83 - 6.77 (m, 5H)、6.60 (d, 1H, J = 6.6 Hz)、5.15 (s, 2H)、4.26 (t, 2H, J = 5.2 Hz)、3.45 - 3.35 (m, 4H)、3.21 - 3.10 (m, 2H)、2.12 (s, 3H)、1.85 - 1.75 (m, 4H)、1.70 - 1.51 (m, 4H)；MS eI m/z 454 (M+)；元素分析：CHN；C₃₀H₃₄N₂O₂ + 1HClとして計算する。

30

【0173】

実施例96

2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール

融点：105-110；元素分析：CHN；C₂₈H₃₀N₂O₃ + 0.4H₂Oとして計算；¹H NMR (DMSO) 9.65 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、7.15 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、7.05 (d, 1H, J = 8.6 Hz)、6.84 (d, 2H, J = 2H)、6.79 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.56 (dd, 1H, J = 8.6, 2.2 Hz)、6.74 (s, 4H)、5.09 (s, 2H)、3.95 (t, 2H, J = 5.7 Hz)、3.39 - 3.23 (m, 4H)、2.80 - 2.75 (m, 2H)、2.09 (s, 3H)、1.67 - 1.64 (m, 4H)；IR (KBr) 3410 (br)、1620、1510 cm⁻¹；MS (EI) m/z 442。

40

【0174】

実施例97

1-[4-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール-5-オール(HCl)

融点：168-171；¹H NMR (DMSO) 10.11 (brs, 1H)、9.70 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)；7.15 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、7.05 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、6.85 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、6.80 - 6.77 (m, 5H)、6.56 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 2.2 Hz)、5.11 (s, 2H)、4.26 (t, 2

50

H, J = 4.6 Hz)、3.48 - 3.30 (m, 4H)、3.22 - 3.08 (m, 2H)、2.09 (s, 3H)、1.83 - 1.76 (m, 4H)、1.67 - 1.48 (m, 4H); IR (KBr) 3500 br、3250 br、2900、1610; MS FAB m/z 471 (M+H+); 元素分析: CHN; $C_{30}H_{34}N_2O_3 + 2.5H_2O + HCl$ として計算。

【0175】

実施例 98

実施例 97 の酢酸塩

実施例 97 の遊離塩基をアセトンおよび酢酸から沈殿させることで製造した。

融点: 174 - 178 。

10

【0176】

実施例 99

1-[4-(2-アゾカン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール-5-オール

融点: 98 - 102 ; 1H NMR (DMSO) 9.63 (s, 1H)、8.68 (s, 1H)、7.15 - 7.13 (m, 2H)、7.05 (d, 1H, J = 8.5 Hz)、6.83 (dd, 2H, J = 2.0 Hz, 6.6 Hz)、6.79 (d, 1H, J = 2.2 Hz)、6.73 (s, 4H)、6.55 (dd, 1H, J = 2.2 Hz, 8.6 Hz)、5.08 (s, 2H)、3.89 (t, 2H, J = 5.7 Hz)、2.74 (t, 2H, J = 5.4 Hz)、2.55 (bs, 4H)、2.08 (s, 3H)、1.55 (s, 2H)、1.46 (s, 8H); IR 3400、2900、1250 cm^{-1} ; MS EI m/z 484 (M+); 元素分析: CHN; $C_{31}H_{36}N_2O_3 + 0.30H_2O$ として計算。

20

【0177】

実施例 100

2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ジメチル-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール

融点: 95 - 105 ; IR (KBr) 3400 br、2900、1610 cm^{-1} ; MS EI m/z 416 (M+); 元素分析: CHN; $C_{26}H_{28}N_2O_3 + 0.5H_2O$ として計算。

30

【0178】

実施例 101

2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ジエチル-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール

融点: 100 - 107 ; 元素分析: CHN; $C_{28}H_{32}N_2O_3 + 0.25H_2O$; 1H NMR (DMSO) 9.64 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、7.14 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、7.05 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、6.84 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、6.79 (d, 1H, 2.2 Hz)、6.74 (s, 4H)、6.56 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz)、5.09 (s, 2H)、3.95 - 3.85 (m, 2H)、2.80 - 2.60 (m, 2H)、2.58 - 2.40 (m, 4H)、2.09 (s, 3H)、0.93 (t, 6H, J = 7.0 Hz); IR (KBr) 3410 (br)、2950、1610、1510 cm^{-1} ; MS FAB 445 (M+H+)。

40

【0179】

実施例 102

1-[4-(2-ジプロピルアミノ-エトキシ)-ベンジル]-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール-5-オール

融点: 83 - 86 ; 1H NMR (DMSO) 9.64 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、7.14 (d, 2H, J = 8.6)、7.04 (d, 1H, J = 8.6 Hz)、6.83 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、6.78 (d, 1H, J = 2.2 Hz)、6.72 (m, 4H)、6.55 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, 8.2 Hz)、5.08 (s, 2H)、3.88 (t, 2H, J = 6.0 Hz)、2.80 - 2.63 (m, 2H)、2.59 - 2.45 (m, 4H)、2.10 (s

50

, 3 H)、1.41 - 1.30 (m, 4 H)、0.79 (t, 6 H, J = 7.3 Hz); IR 3400、2900、1250; MS FAB m/z 473 [M+H+]; 元素分析: CHN; $C_{30}H_{36}N_2O_3 + 0.20H_2O$ として計算。

【0180】

実施例 103

1-[4-(2-ジブチルアミノ-エトキシ)-ベンジル]-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール-5-オール

泡沫体; 1H NMR (DMSO) 9.63 (s, 1 H)、8.66 (s, 1 H)、7.15 (d, 2 H, J = 8.6 Hz)、7.05 (d, 1 H, J = 8.8 Hz)、6.83 (d, 2 H, J = 8.6 Hz)、6.79 (d, 1 H, J = 4.2 Hz)、6.78 - 6.71 (m, 4 H)、6.55 (dd, 1 H, J = 8.6 Hz, J = 2.4 Hz)、5.10 (s, 2 H)、3.88 (t, 2 H, J = 5.5 Hz)、2.68 - 2.62 (m, 2 H)、2.42 - 2.34 (m, 4 H)、2.08 (s, 3 H)、1.38 - 1.19 (m, 8 H)、0.82 (t, 6 H, J = 7.2 Hz); IR (KBr) 3400、1450 cm^{-1} ; MS EI m/z 501 (M+).

10

【0181】

実施例 104

1-[4-(2-ジイソプロピルアミノ-エトキシ)-ベンジル]-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール-5-オール

融点: 96 - 102; 1H NMR (DMSO) 9.64 (s, 1 H)、8.67 (s, 1 H)、7.14 (d, 2 H, J = 8.6 Hz)、7.04 (d, 1 H, J = 8.6 Hz)、6.83 (d, 2 H, J = 8.6 Hz)、6.79 (d, 1 H, J = 2.4 Hz)、6.77 - 6.69 (m, 4 H)、6.56 (dd, 1 H, J = 8.6 Hz, 2.2 Hz)、5.08 (s, 2 H)、3.75 (t, 2 H, J = 7.0 Hz)、3.01 - 2.92 (m, 2 H)、2.67 (t, 2 H, J = 7.0 Hz)、2.09 (s, 3 H)、0.93 (d, 12 H, 6.6 Hz); IR (KBr) 3400 br, 2940、1620 cm^{-1} ; MS FAB m/z 473 (M+H+); 元素分析: CHN; $C_{30}H_{36}N_2O_3 + 0.5H_2O$ として計算。

20

【0182】

実施例 105

1-{4-[2-(ブチル-メチル-アミノ)-エトキシ]-ベンジル}-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール-5-オール

融点: 102 - 107; 1H NMR (DMSO) 9.60 (s, 1 H)、8.67 (s, 1 H)、7.14 (d, 2 H, J = 8.4 Hz)、7.04 (d, 1 H, J = 8.6 Hz)、6.82 (d, 2 H, J = 8.8 Hz)、6.78 (d, 1 H, J = 2.3 Hz)、6.73 (s, 4 H)、6.55 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz)、5.08 (s, 2 H)、3.92 (t, 2 H, J = 6.0 Hz)、2.64 - 2.59 (m, 2 H)、2.38 - 2.29 (m, 2 H)、2.20 (br s, 3 H)、2.08 (s, 3 H)、1.40 - 1.31 (m, 2 H)、1.25 - 1.19 (m, 2 H)、0.83 (t, 3 H, 7.2 Hz); IR (KBr) 3420, 1460, 1230 cm^{-1} ; MS EI m/z 638 (M+).

30

【0183】

実施例 108

2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1-{4-[2-(2-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-ベンジル}-1H-インドール-5-オール

融点: 121 - 123; 1H NMR (DMSO) 9.65 (s, 1 H)、8.68 (s, 1 H)、7.14 (d, 2 H, J = 8.6 Hz)、7.04 (d, 1 H, J = 8.8 Hz)、6.84 (d, 2 H, J = 8.6 Hz)、6.79 (d, 1 H, J = 2.0 Hz)、6.74 (s, 4 H)、6.56 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz)、5.09 (s, 2 H)、3.97 - 3.86 (m, 2 H)、2.95 - 2.73 (m, 2 H)、2.62 - 2.53 (m, 1 H)、2.36 - 2.14 (m, 2 H)、2.09 (s, 3 H)、1.61 - 1.30 (m, 4 H)、1.28 - 1.09 (m, 2 H)、0.98 (d, 3 H, J = 5.1 Hz); IR (KBr) 3400、2920、2850、1610 cm^{-1} ; 元素分析: CHN; $C_{30}H_{34}N_2O_3 + 0.25H_2O$ とし

40

50

て計算。

【0184】

実施例109

2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1-{4-[2-(3-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-ベンジル}-1H-インドール-5-オール

融点：121 - 123 ; $^1\text{H NMR (DMSO)}$ 9.64 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、7.14 (dd, 2H, $J = 8.3 \text{ Hz}, 1.4 \text{ Hz}$)、7.04 (dd, 1H, $J = 8.6 \text{ Hz}, 1.2 \text{ Hz}$)、6.84 (dd, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}, 1.7 \text{ Hz}$)、6.79 (s, 1H)、6.79 (s, 4H)、6.56 (d, 1H, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、5.08 (s, 2H)、3.94 (t, 2H, $J = 5.0 \text{ Hz}$)、2.86 - 2.71 (m, 2H)、2.63 - 2.50 (m, 2H)、2.48 (s, 3H)、1.92 - 1.79 (m, 2H)、1.63 - 1.35 (m, 5H)、0.79 (d, 3H, $J = 5.2 \text{ Hz}$) ; IR (KBr) 3400、2910、1625 cm^{-1} ; 元素分析：CHN ; $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 + 0.25 \text{H}_2\text{O}$ として計算。

10

【0185】

実施例110

2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1-{4-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-ベンジル}-1H-インドール-5-オール (HCl)

融点：154 - 162 ; $^1\text{H NMR (DMSO)}$ 10.00 (br s, 1H)、9.71 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)、7.15 (d, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、7.05 (d, 1H, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、6.85 (d, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、6.83 - 6.77 (m, 4H)、6.57 (dd, 1H, $J = 8.6 \text{ Hz}, 2.2 \text{ Hz}$)、5.11 (s, 2H)、4.27 (t, 2H, $J = 4.8 \text{ Hz}$)、3.51 - 3.35 (m, 4H)、3.01 - 2.87 (m, 2H)、2.09 (s, 3H)、1.74 (d, 2H, $J = 13.4 \text{ Hz}$)、1.61 - 1.37 (m, 4H)、0.88 (d, 3H, $J = 6.4 \text{ Hz}$) ; IR (KBr) 3410、2910、1620 cm^{-1} ; MS eI m/z 470 (M+H+) ; 元素分析：CHN ; $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{HCl} + 2 \text{H}_2\text{O}$ として計算。

20

【0186】

実施例111

1-{4-[2-(3,3-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-ベンジル}-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール-5-オール

融点：100 ; $^1\text{H NMR (DMSO)}$ 9.65 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、7.15 (d, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、7.05 (d, 1H, $J = 8.8 \text{ Hz}$)、6.84 (d, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、6.79 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$)、6.74 (s, 4H)、6.56 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.4 \text{ Hz}$)、5.09 (s, 2H)、3.93 (t, 2H, $J = 5.7 \text{ Hz}$)、2.60 - 2.50 (m, 2H)、2.37 - 2.25 (m, 2H)、2.09 (s, 3H)、2.10 - 1.99 (m, 2H)、1.46 (t, 2H, $J = 5.9 \text{ Hz}$)、1.13 (t, 2H, $J = 6.4 \text{ Hz}$)、0.86 (s, 6H) ; MS eI m/z 484。

30

【0187】

実施例112

1-{4-[2-((cis)-2,6-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-ベンジル}-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール-5-オール

融点：114 - 121 ; $^1\text{H NMR (DMSO)}$ 9.62 (s, 1H)、8.64 (s, 1H)、7.11 (d, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、7.01 (d, 1H, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、6.81 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$)、6.76 (d, 1H, $J = 2.2 \text{ Hz}$)、6.72 - 6.66 (m, 4H)、6.53 (dd, 1H, $J = 8.6 \text{ Hz}, 2.2 \text{ Hz}$)、5.06 (s, 2H)、3.86 - 3.72 (m, 2H)、2.86 - 2.76 (m, 2H)、2.43 - 2.35 (m, 2H)、2.06 (s, 3H)、1.78 - 1.59 (m, 3H)、1.29 - 1.17 (m, 1H)、1.12 - 0.92 (m, 8H) ; IR (KBr) 3400 br, 2920、1630 cm^{-1} ; MS FAB m/z 485 (M+H+) ; 元素分析：CHN ; $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3 + 0.1 \text{アセトン} + 0.75 \text{H}_2\text{O}$ として計算。

40

50

【0188】

実施例 113

2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-{4-[2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-ベンジル}-3-メチル-1H-インドール-5-オール

融点：80 - 90 ; ¹H NMR (DMSO) 9.66 (s, 1H)、8.68 (s, 1H)、7.15 (d, 2H, J = 7.6 Hz)、7.04 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、6.84 (dd, 2H, J = 2.0 Hz, 6.6 Hz)、6.78 (d, 1H, 2.2 Hz)、6.73 (s, 4H)、6.55 (dd, 1H, J = 2.2 Hz, 8.6 Hz)、5.09 (s, 2H)、4.50 (d, 1H, J = 4.2 Hz)、3.92 (t, 2H, J = 5.8 Hz)、3.40 (m, 2H)、2.72 (m, 2H)、2.60 (m, 2H)、2.10 (s, 3H)、2.15-2.05 (m, 1H)、1.75-1.63 (m, 2H)、1.42 - 1.28 (m, 2H); IR (KBr) 3400、2900、1250 cm⁻¹; MS eI m/z 472 (M+); 元素分析：CHN; C₂₉H₃₂N₂O₄ + 0.11CH₂Cl₂として計算。

10

【0189】

実施例 114

(1S, 4R)-1-{4-[2-(2-アザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-エトキシ]-ベンジル}-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール-5-オール

融点：125 - 130 ; ¹H NMR (DMSO) 9.65 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、7.13 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、7.04 (d, 1H, J = 8.5 Hz)、6.83 (dd, 2H, J = 2.0 Hz, 6.6 Hz)、6.78 (d, 1H, J = 2.2 Hz)、6.73 (s, 4H)、6.55 (dd, 1H, J = 2.2 Hz, 8.6 Hz)、5.08 (s, 2H)、3.95 - 3.8 (m, 2H)、2.90 - 2.70 (3H)、2.30 - 2.20 (m, 2H)、2.10 (s, 3H)、1.70 - 1.60 (m, 1H)、1.60 - 1.30 (m, 4H)、1.25 - 1.15 (m, 2H); IR (KBr) 3400、2950、1500; MS (+) FAB m/z 469 [M+H]⁺; 元素分析：CHN; C₃₀H₃₂N₂O₃ + 0.34EtOAcとして計算。

20

【0190】

実施例 115

2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1-{4-[2-(1,3,3-トリメチル-6-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)-エトキシ]-ベンジル}-1H-インドール-5-オール

融点：98 - 100 ; ¹H NMR (DMSO) 9.64 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、7.14 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、7.05 (d, 1H, J = 8.6 Hz)、6.84 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、6.79 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.75 - 6.69 (m, 4H)、6.56 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, 2.4 Hz)、5.08 (s, 2H)、3.83 (t, 2H, J = 5.9 Hz)、3.12 - 3.07 (m, 1H)、2.94 - 2.87 (m, 1H)、2.85 (d, 1H, J = 9.2 Hz)、2.78 - 2.70 (m, 1H)、2.17 (d, 1H, J = 9.2 Hz)、2.09 (s, 3H)、1.55 - 1.42 (m, 2H)、1.29 (q, 2H, J = 13.6 Hz)、1.14 (s, 3H)、1.11 - 1.02 (m, 2H)、0.96 (s, 3H)、0.82 (s, 3H) IR (KBr) 3400 br、2940、2900、1630 cm⁻¹; MS ESI m/z 525 (M+H+); 元素分析：CHN; C₃₄H₄₀N₂O₃ + 0.5H₂Oとして計算。

30

40

【0191】

実施例 116

2-(4-フルオロ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール (HCl)

融点：201 - 203 ; ¹H NMR (DMSO) 10.22 (s, 1H)、8.78 (s, 1H)、7.45 - 7.35 (m, 2H)、7.34 - 7.25 (m, 2H)、7.11 (d, 1H, J = 8.6 Hz)、6.90 - 6.70 (m, 5H)、6.61 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz)、5.15 (s, 2H)、4.27 (t, 2H, 4.8 Hz)、3.50 - 3.34 (m, 4H)、3.0 - 2.85 (m, 2H)、2.10 (s, 3H)、1.80 (m, 5H)、1

50

.40 - 1.25 (m, 1H); MS eI m/z 458 (M+); 元素分析: CHN; $C_{29}H_{31}FN_2O_2 + 1HCl$ として計算。

【0192】

実施例 117

1-[4-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-2-(4-フルオロ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール-5-オール

融点: 181 - 184 ; 1H NMR (DMSO) 10.68 (s, 1H)、8.80 (s, 1H)、7.50 - 7.36 (m, 2H)、7.34 - 7.26 (m, 2H)、7.12 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、6.86 - 6.73 (m, 5H)、6.63 (dd, 1H, J = 2.2 Hz, 8.5 Hz)、5.13 (s, 2H)、4.29 (t, 2H, J = 5.2 Hz)、3.50 - 3.30 (m, 4H)、3.20 - 3.08 (m, 2H)、2.11 (s, 3H)、1.90 - 1.70 (m, 4H)、1.68 - 1.45 (m, 4H); IR (KBr) 3500、3100、2910、1450、1250 cm^{-1} ; MS eI m/z 472 (M+); 元素分析: CHN; $C_{30}H_{33}FN_2O_2 + 1HCl$ として計算。

【0193】

実施例 118

2-(3-メトキシ-4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール (HCl)

融点: 161 - 163 ; 1H NMR (DMSO) 10.12 (brs, 1H)、9.25 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)、7.05 (d, 1H, J = 8.5 Hz)、6.85 - 6.79 (m, 8H)、6.57 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.2 Hz)、5.13 (s, 2H)、4.27 (t, 2H, J = 5.0 Hz)、3.64 (s, 3H)、3.44 - 3.37 (m, 4H)、2.93 - 2.85 (m, 2H)、2.11 (s, 3H)、1.80 - 1.60 (m, 5H)、1.40 - 1.25 (m, 1H); MS eI m/z 486 (M+); 元素分析: CHN; $C_{30}H_{34}N_2O_4 + 1HCl + 1H_2O$ として計算; IR (KBr) 3190、1470、1230 cm^{-1} 。

【0194】

実施例 119

2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール (HCl)

融点: 122 - 125 ; 1H NMR (DMSO) 9.80 (brs, 1H)、8.73 (s, 1H)、7.07 (d, 1H, J = 8.7 Hz)、7.02 (d, 1H, J = 8.0 Hz)、6.89 (d, 1H, J = 1.7 Hz)、6.80 - 6.75 (m, 6H)、6.58 (dd, 1H, J = 6.4 Hz, J = 2.2 Hz)、6.06 (s, 2H)、5.13 (s, 2H)、4.30 - 4.19 (m, 2H)、3.51 - 3.30 (m, 4H)、2.99 - 2.85 (m, 2H)、2.10 (s, 3H)、1.81 - 1.59 (m, 5H)、1.41 - 1.26 (m, 1H); MS eI m/z 484 (M+); 元素分析: CHN; $C_{30}H_{32}N_2O_4 + HCl + 0.26H_2O$ として計算。

【0195】

実施例 120

2-(4-イソプロポキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール (HCl)

融点: 120 - 125 ; 1H NMR (DMSO) 10.18 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、7.25 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、7.04 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、6.99 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、6.82 - 6.80 (m, 5H)、6.59 (dd, 1H, J = 2.2 Hz, 8.6 Hz)、5.12 (s, 2H)、4.67 - 4.61 (m, 1H)、4.27 (t, 2H, J = 4.8 Hz)、3.50 - 3.35 (m, 4H)、3.0 - 2.85 (m, 2H)、2.10 (s, 3H)、1.80 - 1.60 (m, 5H)、1.40 - 1.25 (m, 7H); IR (KBr) 3400、3000、1500、1250; MS eI m/z 498 (M+); 元素分析: CHN; $C_{32}H_{33}N_2O_3 + 1.0HCl + 0.70H_2O$ として計算。

【0196】

実施例121

1-[4-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-2-(4-イソプロポキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール-5-オール(HCl)

融点：120 - 125 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.36 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、7.26 - 7.23 (m, 2H)、7.05 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz)、7.01 - 6.98 (m, 2H)、6.85 - 6.75 (m, 5H)、6.57 (dd, 1H, $J = 2.2$ Hz, 8.6 Hz)、5.12 (s, 2H)、4.67 - 4.61 (m, 1H)、4.27 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz)、3.50 - 3.30 (m, 4H)、3.20 - 3.10 (m, 2H)、2.10 (s, 3H)、1.85 - 1.75 (m, 4H)、1.65 - 1.50 (m, 4H)、1.27 (d, 6H, $J = 6.1$ Hz); IR (KBr) 3400、1500、1250; MS e I m/z 512 (M+); 元素分析: $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3 + 1.0\text{HCl} + 0.5\text{H}_2\text{O}$ として計算。

10

【0197】

実施例122

2-(4-シクロペニルオキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール

融点：121 - 135 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 9.80 (br s, 1H)、8.72 (s, 1H)、7.24 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz)、7.05 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz)、6.98 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz)、6.83 - 6.78 (m, 5H)、6.57 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz)、5.13 (s, 2H)、4.86 - 4.82 (m, 1H)、4.25 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz)、3.50 - 3.38 (m, 4H)、2.92 (q, 2H, $J = 8.8$ Hz)、2.11 (s, 3H)、1.98 - 1.85 (m, 2H)、1.81 - 1.56 (m, 11H)、1.41 - 1.29 (m, 1H); IR (KBr) 3400、2920、1620 cm^{-1} ; MS e I m/z 524 (M+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3 + 0.5\text{H}_2\text{O}$ として計算。

20

【0198】

実施例123

3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-インドール-5-オール

融点：174 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 8.8 (s, 1H)、7.82 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz)、7.59 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz)、7.17 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz)、6.86 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz)、6.75 - 6.68 (m, 4H)、6.65 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz)、5.16 (s, 2H)、3.93 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz)、2.62 - 2.56 (m, 2H)、2.42 - 2.32 (m, 4H)、2.15 (s, 3H)、1.48 - 1.40 (m, 4H)、1.39 - 1.29 (m, 2H); IR (KBr) 3410、2910、2850、1620 cm^{-1} ; MS e I m/z 508 (M+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 + 0.25\text{H}_2\text{O}$ として計算。

30

【0199】

実施例124

3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-2-p-トリル-1H-インドール-5-オール

融点：162 - 164 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 8.70 (s, 1H)、7.28 - 7.24 (m, 4H)、7.07 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz)、6.81 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz)、6.73 (s, 4H)、6.58 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz)、5.11 (s, 2H)、3.92 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz)、2.55 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz)、2.45 - 2.30 (m, 7H)、2.10 (s, 3H)、1.50 - 1.40 (m, 4H)、1.48 - 1.35 (m, 2H); IR (KBr) 3400、2900、1200; MS e I m/z 454 (M+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$ として計算。

40

【0200】

50

実施例 1 2 5

2-(4-クロロ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール(HCl)

融点: 161-164 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.12 (br s, 1H)、8.80 (s, 1H)、7.53 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz)、7.36 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz)、7.12 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz)、6.85-6.75 (m, 5H)、6.63 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz)、5.14 (s, 2H)、4.29-4.22 (m, 2H)、3.45-3.36 (m, 4H)、2.97-2.84 (m, 2H)、2.11 (s, 3H)、1.83-1.61 (m, 5H)、1.37-1.25 (m, 1H); MS eI m/z 475 (M+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_2 + \text{HCl} + 0.25\text{H}_2\text{O}$ として計算。

【0201】

実施例 1 2 6

2-(2,4-ジメトキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール

融点: 85-92 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 8.62 (s, 1H)、7.10 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz)、7.01 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz)、6.80-6.70 (m, 5H)、6.69 (d, 1H, 2.2 Hz)、6.59 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, 8.5 Hz)、6.52 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz)、5.02 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz)、4.83 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz)、4.0-3.90 (m, 2H)、3.80 (s, 3H)、3.67 (s, 3H)、2.65-2.50 (m, 2H)、2.45-2.30 (m, 4H)、2.0 (s, 3H)、1.55-1.40 (m, 4H)、1.39-1.30 (m, 2H); IR (KBr) 3400、2900、1520、1250; MS eI m/z 500 (M+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4 + 0.05\text{CH}_2\text{Cl}_2$ として計算。

【0202】

実施例 1 2 7

2-(3-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール

融点: 115-118 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 9.57 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)、7.27-7.23 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz)、7.06-7.04 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz)、6.81-6.74 (m, 8H)、6.59-6.56 (dd, 1H, $J = 2.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz)、5.12 (s, 2H)、3.94-3.91 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz)、2.57-2.54 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz)、2.36 (s, 4H)、2.11 (s, 3H)、1.45-1.41 (m, 4H)、1.34-1.33 (m, 2H); IR (KBr) 3400、2900 cm^{-1} ; MS eI m/z 456 (M+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 + 1.0\text{H}_2\text{O}$ として計算。

【0203】

実施例 1 2 8

1-[4-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-2-(3-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール-5-オール

融点: 94-97 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 9.58 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)、7.27-7.23 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz)、7.07-7.04 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz)、6.81-6.74 (m, 8H)、6.59-6.56 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 6.3$ Hz)、5.12 (s, 2H)、3.9 (m, 2H)、2.80 (s, 2H)、2.65 (s, 4H)、2.11 (s, 3H)、1.54-1.50 (m, 8H); IR 3400、2900 cm^{-1} ; MS eI m/z 470 (M+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 + 0.75\text{H}_2\text{O} + 0.23$ 酢酸エチルとして計算。

【0204】

実施例 1 2 9

2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール

40

40

融点：117-119 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.1 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)、7.10 - 6.95 (m, 4H)、6.80 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz)、6.74 (s, 4H)、6.59 (dd, 1H, $J = 2.2$ Hz, 8.5 Hz)、5.1 (s, 2H)、3.93 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz)、2.56 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz)、2.44 - 2.30 (m, 4H)、2.10 (s, 3H)、1.45 - 1.40 (m, 4H)、1.36 - 1.32 (m, 2H) ; MS e I m/z 475 (M+) ; 元素分析：CHN ; $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_3$ として計算。

【0205】

実施例130

2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール

10

融点：88-91 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.10 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)、7.12 - 6.94 (m, 4H)、6.80 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz)、6.74 (s, 4H)、6.58 (dd, 1H, $J = 2.2$ Hz, 8.5 Hz)、5.10 (s, 2H)、3.91 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz)、2.76 (t, 2H, $J = 5.9$)、2.62 - 2.60 (m, 4H)、2.10 (s, 3H)、1.70 - 1.40 (m, 8H) ; MS e I m/z 488 (M+) ; 元素分析：CHN ; $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_3$ として計算。

【0206】

実施例131

2-(3-メトキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール

20

融点：120-123 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 8.76 (s, 1H)、7.42 - 7.46 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz)、7.12 - 7.09 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz)、6.99 - 6.92 (m, 2H)、6.86 - 6.83 (m, 2H)、6.76 (s, 4H)、6.63 - 6.60 (dd, 1H, $J = 2.1$ Hz, $J = 6.5$ Hz)、5.14 (s, 2H)、3.96 - 3.92 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz)、3.70 (s, 3H)、2.59 - 2.55 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz)、2.37 (s, 4H)、2.14 (s, 3H)、1.49 - 1.44 (m, 4H)、1.35 - 1.34 (m, 2H) ; IR 3400、2950、1600 cm^{-1} ; MS e I m/z 471 (M+) ; 元素分析：CHN ; $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ として計算。

【0207】

実施例132

3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1H-インドール-5-オール

30

融点：122-125 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 8.80 (s, 1H)、7.51 - 7.45 (m, 4H)、7.17 - 7.14 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz)、6.85 - 6.84 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz)、6.75 - 6.69 (m, 4H)、6.66 - 6.62 (m, 1H)、5.14 (s, 2H)、3.95 - 3.92 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz)、2.59 - 2.55 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz)、2.49 - 2.38 (m, 4H)、2.13 (s, 3H)、1.47 - 1.44 (m, 4H)、1.36 - 1.34 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz) ; IR 3400、2900、1600 cm^{-1} ; MS e I m/z 525 (M+) ; 元素分析：CHN ; $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3 + 0.25\text{H}_2\text{O}$ として計算。

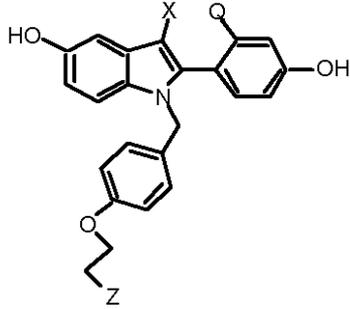
40

【0208】

【表 15】

表 8

インドールの 3-位をクロロ、エチルまたはシアノ基で置換した化合物の合成方法および物理データ



10

実施例	X	Q	Z
133	Cl	H	
134	Cl	H	
135	Cl	H	
136	Cl	CH ₃	
137	Et	H	
138	CN	H	
139	CN	H	

20

30

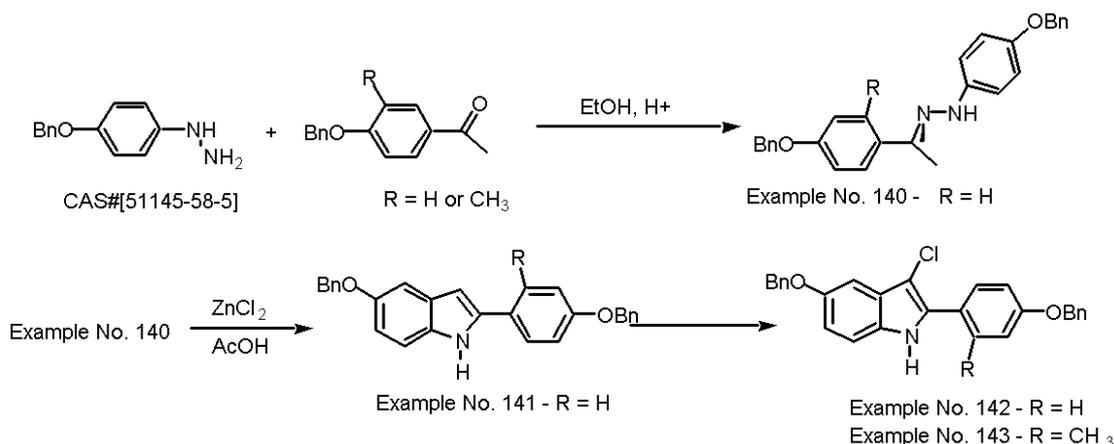
【0209】

3-クロロ類似体、実施例 133 - 136 の合成

スキーム 14

3-クロロインドールの合成

【化 2 2】



10

【0 2 1 0】

実施例 1 4 0

ヒドラゾンの形成

4-ベンジルオキシフェニルヒドラジン CAS 番号 [51145-58-5] (50.0 g、233.4ミリモル)を、純エタノール(800ml)中の4-ベンジルオキシアセトフェノン CAS 番号 [54696-05-8] (63.0 g、280.0ミリモル)と混合した。触媒量の酢酸(5滴)を添加した。反応物を2.5時間加熱還流した。還流工程の間に、縮合生成物はその熱溶液から凝固した。ついで、反応物を室温にまで冷却した。所望の生成物を真空濾過により明黄色固体として収集した(85 g、86%)。融点：165-174 ; ¹H NMR (DMSO) 8.91 (s, 1H)、7.68 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、7.48 - 7.32 (m, 10H)、7.12 (d, 2H, J = 9 Hz)、7.00 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、6.88 (d, 2H, J = 9.0 Hz)。5.11 (s, 2H)、5.01 (s, 2H)、2.17 (s, 3H); MS e I m/z 422 (M+).

20

【0 2 1 1】

実施例 1 4 1

インドール：5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1H-インドールのヒドラゾンからの形成

30

フラスコに、N-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-N'-[1-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-エチリデン]-ヒドラジン(実施例140)(10.0 g、23.7ミリモル)、塩化亜鉛(8.06 g、59.17ミリモル)、酢酸(70 mL)を入れた。反応フラスコをほんの20分間105 に加熱した。その加熱の期間中、TLCにより、出発物質の消失について反応物を注意して観察した。反応の進行は、加熱する間に溶液より凝固した生成物から認識できる。ついで、反応物を室温に冷却し、さらに沈殿した生成物を観察した。反応物をエーテル(100 mL)および水(200 mL)を含有する分離フラスコに注ぎ、それを激しく振盪した。所望の生成物としての不溶性残渣はエーテル層に留まっており、それを真空濾過により集めた。生成物をさらにエーテルでトリチュレートして精製し、明灰色固体を得た(4.4 g、46%)。

40

融点：202 - 204 ; ¹H NMR (DMSO) 11.24 (s, 1H)、7.73 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、7.48 - 7.41 (m, 4H)、7.45 - 7.27 (m, 6H)、7.25 (d, 1H, J = 8.6 Hz)、7.12 - 7.04 (m, 3H)、6.77 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, 8.6 Hz)、6.65 (d, 1H, J = 1.5 Hz)、5.14 (s, 2H)、5.08 (s, 2H); IR 3420、3000、1625 cm⁻¹; MS e I m/z 405 (M+); 元素分析：CHN; C₂₈H₂₃NO₂ + 0.40 H₂Oとして計算。

【0 2 1 2】

実施例 1 4 2

5-ベンジルオキシ-3-クロロ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1H-インドールとするインドールの塩素化

50

フラスコに、5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1H-インドール (実施例141、8.0g、20.0ミリモル) および CH_2Cl_2 (50ml) を入れた。反応物を0℃に冷却し、n-クロロスクシンイミド(2.9g、22ミリモル)を加えた。反応物を0℃で20分間攪拌した。ついで、該反応物を10%亜硫酸ナトリウム溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させて濃縮した。得られた褐色固体に、MeOHを加え、その混合物を15分間攪拌した。固体を濾過し、黄褐色固体(6.8g、78%)を得た。

融点：157-160℃； $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 11.5 (s, 1H)、7.80 (d, 2H, J = 7.0 Hz)、7.42 - 7.28 (m, 11H)、7.17 (d, 2H, J = 8.7 Hz)、7.01 (d, 1H, J = 2.2 Hz)、6.88 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz)、5.17 (s, 2H)、5.13 (s, 2H)；MS e I m/z 439 (M+)。

10

【0213】

実施例143

5-ベンジルオキシ-3-クロロ-2-(2-メチル-4-ベンジルオキシ-フェニル)-1H-インドール

このインドールはすぐ上に記載の実施例142のインドールと同様に調製した。融点： $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 11.34 (s, 1H)、7.48 - 7.44 (m, 4H)、7.42 - 7.24 (m, 8H)、7.02 (dd, 2H, J = 9.3 Hz, J = 2.4 Hz)、6.95 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, J = 2.6 Hz)、6.88 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz)、5.16 (s, 2H)、5.14 (s, 2H)、2.23 (s, 3H)；MS e I m/z 453 (M+)。

20

【0214】

実施例144

{4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-クロロ-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステルとするインドールのアルキル化

この操作は方法3に記載の3-メチルインドール酢酸エチルエステルを合成するのに記載した方法と同様にして行った。

融点：90-94℃； $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.45 (d, 4H, J = 7.8 Hz)、7.41 - 7.26 (m, 9H)、7.14 (d, 2H, J = 8.7 Hz)、7.04 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.91 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, J = 2.5 Hz)、6.80 - 6.74 (m, 4H)、5.24 (s, 2H)、5.15 (s, 2H)、5.14 (s, 2H)、4.66 (s, 2H)、4.12 (q, 2H, J = 7.2 Hz)、1.16 (t, 3H, J = 7.5 Hz)；MS e I m/z 631 (M+)。

30

【0215】

実施例145

2-{4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-クロロ-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-エタノールとする実施例144の化合物の還元

この反応は、方法4に記載の3-メチルインドールの合成について記載する方法と同様にして行った。化合物は精製または特徴化されておらず、次の工程に得られたまま使用した。

【0216】

40

実施例146

ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1-[4-(2-プロモ-エトキシ)-ベンジル]-3-クロロ-1H-インドールとする実施例145の化合物の臭素化

この反応は、方法5に記載の3-メチルインドールの合成について記載する方法と同様にして行った。融点：155-158℃； $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.45 (d, 4H, J = 7.8 Hz)、7.41 - 7.25 (m, 9H)、7.14 (d, 2H, J = 8.7 Hz)、7.04 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.91 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, J = 2.5 Hz)、6.74 (s, 4H)、5.24 (s, 2H)、5.15 (s, 2H)、5.14 (s, 2H)、4.20 (t, 2H, J = 5.3 Hz)、3.74 (t, 2H, J = 5.3 Hz)；MS e I m/z 651 (M+)。

50

【0217】

実施例147

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-クロロ-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドールとする、実施例146の化合物のピペリジンとの置換

この反応は、プロミドに変えてピペリジンを用い、方法6に記載の3-メチルインドールの合成について記載する方法と同様にして行った。

融点：96-98；¹H NMR (DMSO) 7.45 (d, 4H, J = 7.8 Hz)、7.40 - 7.30 (m, 9H)、7.14 (d, 2H, J = 8.7 Hz)、7.04 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.91 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, J = 2.5 Hz)、6.74 (s, 4H)、5.24 (s, 2H)、5.15 (s, 2H)、5.14 (s, 2H)、3.93 (t, 2H, J = 6.0 Hz)、2.56 (t, 2H, J = 6.0 Hz)、2.41-2.32 (m, 4H)、1.48-1.39 (m, 4H)、1.38-1.31 (m, 2H)。

【0218】

実施例148

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-クロロ-1-[4-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

この反応は、用いる置換アミンがヘキサメチレンアミンである以外、上記と同様にして行った。

融点：94-97；¹H NMR (DMSO) 7.45 (d, 4H, J = 7.8 Hz)、7.42 - 7.30 (m, 9H)、7.14 (d, 2H, J = 8.7 Hz)、7.04 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.91 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, J = 2.5 Hz)、6.74 (s, 4H)、5.24 (s, 2H)、5.15 (s, 2H)、5.14 (s, 2H)、3.93 (t, 2H, J = 6.0 Hz)、2.75 (t, 2H, J = 6.0 Hz)、2.63-2.59 (m, 4H)、1.58-1.44 (m, 8H)；MS e I m/z 671 (M+)。

【0219】

実施例149

5-ベンジルオキシ-2-(2-メチル-4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-クロロ-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

この化合物を製造する反応は、実施例147の化合物を製造するのに使用した方法と類似している。

油状物；¹H NMR (DMSO) 7.50 - 7.29 (m, 11H)、7.17 (d, 1H, J = 8.4 Hz)、7.05 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、7.02 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.93 - 6.85 (m, 2H)、6.75 - 6.65 (m, 4H)、5.14 (s, 2H)、5.13 (s, 2H)、5.07 (m, 2H)、3.92 (t, 2H, J = 5.9 Hz)、2.55 (t, 2H, J = 5.9 Hz)、2.42 - 2.29 (m, 4H)、1.94 (s, 3H)、1.44 - 1.40 (m, 4H)、1.38 - 1.34 (m, 2H)。

【0220】

実施例133

3-クロロ-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール(HCl)

実施例134の化合物について記載されるように合成した。

融点：233-235；¹H NMR (DMSO) 10.50 (s, 1H)、9.88 (s, 1H)、9.01 (s, 1H)、7.30 - 7.20 (m, 3H)、6.90 - 6.80 (m, 7H)、6.68 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz)、5.20 (s, 2H)、4.22 (t, 2H, J = 4.8 Hz)、3.47 (t, 2H, J = 4.8 Hz)、3.10 (bm, 4H)、1.90 (s, 4H)；IR (KBr) 3400、1625、1475、825 cm⁻¹；MS e I m/z 462 (M+)；元素分析：CHN；C₂₇H₂₇ClN₂O₃ + 1HCl + 0.75H₂Oとして計算。

【0221】

10

20

30

40

50

実施例 134

3-クロロ-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール(HCl)とするベンジルエーテルの除去

方法7に記載する3-メチルについての記載する方法と同様にしてベンジルエーテルを除去した。ついで、この化合物を方法8に上記するように塩酸塩に変えた。融点：207-209；¹H NMR(DMSO) 10.10(b s, 1H)、9.86(s, 1H)、9.07(s, 1H)、7.26(d, 2H, J = 8.6 Hz)、7.22(d, 1H, J = 8.8 Hz)、6.87(d, 2H, J = 8.6 Hz)、6.81-6.78(m, 5H)、6.65(dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 2.2 Hz)、5.20(s, 2H)、4.27(t, 2H, J = 5.0 Hz)、3.44-3.37(m, 4H)、3.00-2.85(m, 2H)、1.81-1.60(m, 5H)、1.41-1.26(m, 1H)；IR(KBr) 3350、1470、1250 cm⁻¹；MS e I m/z 476(M+)；元素分析：CHN；C₂₈H₂₉ClN₂O₃+HCl+1.5H₂Oとして計算。

【0222】

実施例 135

3-クロロ-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-[4-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール(HCl)

実施例134に記載されるように合成した。

融点：196-198；¹H NMR(DMSO) 10.10(b r s, 1H)、9.86(s, 1H)、9.07(s, 1H)、7.26(d, 2H, J = 8.8 Hz)、7.22(d, 1H, J = 9.0 Hz)、6.87(d, 2H, J = 8.6 Hz)、6.84-6.78(m, 5H)、6.65(dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 2.2 Hz)、5.20(s, 2H)、4.27(t, 2H, J = 5.0 Hz)、3.45-3.30(m, 4H)、3.21-3.10(m, 2H)、1.82-1.76(m, 4H)、1.65-1.46(m, 4H)；MS e I m/z 491(M+)；

元素分析：CHN；C₂₉H₃₁ClN₂O₃+1HCl+0.37H₂Oとして計算；IR(KBr) 3400、3200、1450、1125。

【0223】

実施例 136

3-クロロ-2-(4-ヒドロキシ-2-メチル-フェニル)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール

化合物を塩に変換しないことを除き、実施例134と同様に合成した。

泡沫体；¹H NMR(DMSO) 9.64(s, 1H)、9.01(s, 1H)、7.25(d, 1H, J = 8.8 Hz)、7.03(d, 1H, J = 8.1 Hz)、6.79(d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.78-6.65(m, 7H)、5.06-4.92(m, 2H)、3.94(t, 2H, J = 5.9 Hz)、2.62-2.57(m, 2H)、2.42-2.32(m, 4H)、1.90(s, 3H)、1.48-1.40(m, 4H)、1.40-1.32(m, 2H)；MS e I m/z 490(M+)；IR(KBr) 3430、2900、1450 cm⁻¹；元素分析：CHN；C₂₉H₃₁ClN₂O₃+1.0H₂Oとして計算。

【0224】

3-エチルインドール類似体、実施例137の合成

この化合物は、方法1および2-8に従い、上記した3-メチルインドールについて記載されている例示と酷似するように合成した。違いは用いる出発物質が4'-(ベンジルオキシ)-プロピオフェノンではなく、4'-(ベンジルオキシ)-ブチロフェノンCAS番号[26945-71-1]であるにすぎない。中間体についてのデータは以下のとおりである。

【0225】

実施例 150

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-エチル-1H-インドール

融点：101-108；MS e I m/z 433(M+)。

【0226】

実施例151

{4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-エチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル

融点：72 - 75 ; MS e I m / z 625 (M+)。

【0227】

実施例152

2-{4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-エチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-エタノール

融点：105 - 113 ; MS e I m / z 583 (M+)。

10

【0228】

実施例153

ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1-[4-(2-プロモ-エトキシ)-ベンジル]-3-エチル-1H-インドール

融点：140 (分解) ; MS e I m / z 647、645 (M+、Brの存在)。

【0229】

実施例154

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-エチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

融点：92 - 96 ; ¹H NMR (DMSO) 7.47 (d, 4H, J = 7.2 Hz)、7.42 - 7.39 (m, 4H)、7.36 - 7.30 (m, 2H)、7.27 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、7.18 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、7.14 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、7.10 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、6.79 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 2.2 Hz)、6.73 (s, 4H)、5.13 (s, 2H)、5.11 (s, 4H)、3.93 (t, 2H, J = 5.9 Hz)、2.62 - 2.53 (m, 4H)、2.40 - 2.33 (m, 4H)、1.49 - 1.42 (m, 4H)、1.37 - 1.30 (m, 2H)、1.10 (t, 3H, J = 7.2 Hz) ; MS e I m / z 650 (M+H+)。

20

【0230】

実施例137

2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-エチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オール(HCl)

融点：160 - 164 ; ¹H NMR (DMSO) 9.78 (br s, 1H)、9.69 (s, 1H)、8.69 (s, 1H)、7.14 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、7.05 (d, 1H, J = 8.6 Hz)、6.87 - 6.78 (m, 7H)、6.56 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz)、5.08 (s, 2H)、4.25 (t, 2H, J = 4.4 Hz)、3.45 - 3.38 (m, 5H)、3.00 - 2.86 (m, 2H)、2.57 - 2.50 (m, 2H)、1.83 - 1.59 (m, 5H)、1.41 - 1.28 (m, 1H)、1.10 (t, 2H, J = 7.5 Hz) ; IR (KBr) 3400 br, 3200 br, 2920, 1610 cm⁻¹ ; MS e I m / z 470 (M+) ; 元素分析：CHN ; C₃₀H₃₄N₂O₃ + HCl + 1.5 H₂Oとして計算。

30

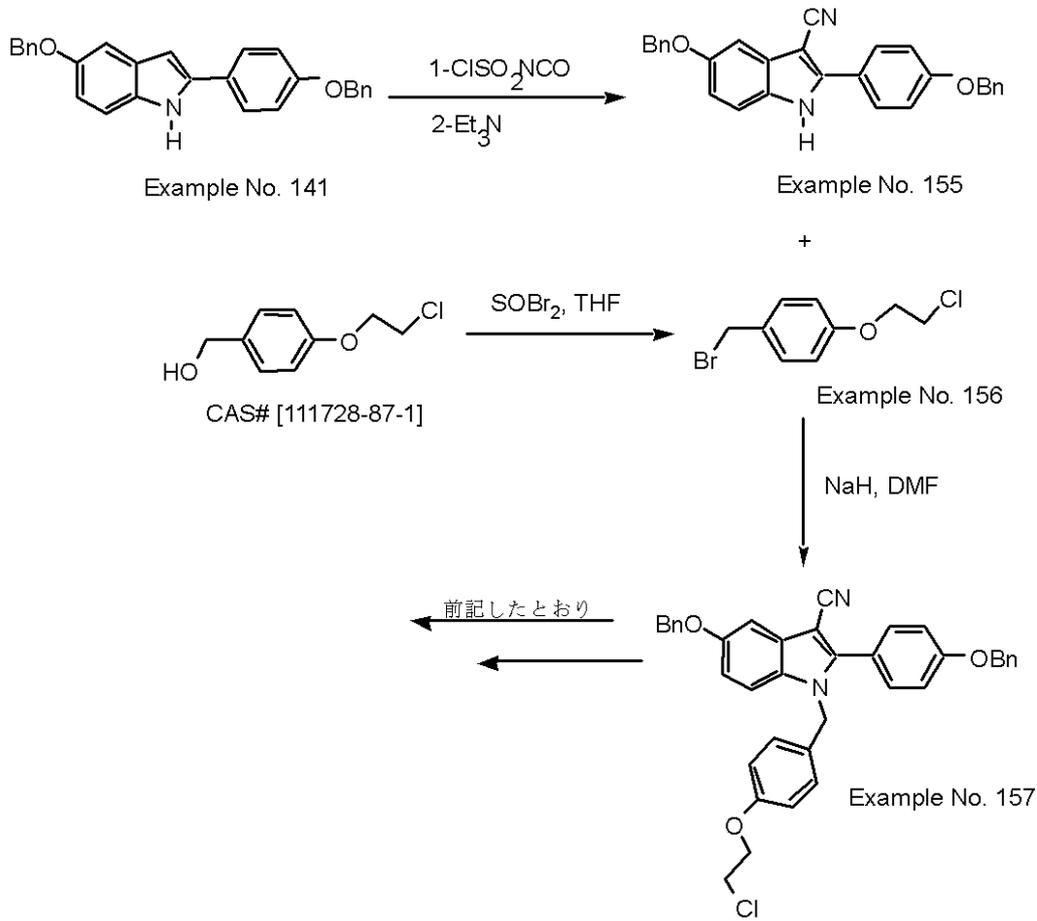
40

【0231】

スキーム15

3-シアノインドール類似体の合成

【化 2 3】



10

20

【 0 2 3 2】

実施例 1 5 5

5-ベンジルオキシ-3-シアノ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1H-インドール

反応フラスコ中に、5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1H-インドール (実施例 1 4 1、5.90 g、14.6 ミリモル) を CH_2Cl_2 (90 mL) と一緒に混合し、0 に冷却した (出発物質は CH_2Cl_2 に完全には溶けなかった)。激しく攪拌しながら、クロロスルホニルイソシアネート (2.26 g、16.0 ミリモル) の CH_2Cl_2 (25 mL) 中溶液を 45 分間にわたって滴下した。反応を 0 で 2 時間行い、その間に TLC で不溶性 N-クロロスルホニルアミド中間体の形成が検出された。この期間の経過後、 CH_2Cl_2 (25 mL) 中の Et_3N (1.47 g、14.6 mL) を 0 で 45 分間にわたって滴下した。 Et_3N の添加が終わりに近づくにつれて、不溶性残渣は反応溶媒に溶けるようになった。反応を 0 でさらに 1 時間行った。反応の進行は、反応時間の経過と共に、生成物である不溶性固体の形成により観察された。溶媒を蒸発させ、メタノールでトリチュレートすることで固体残渣を精製した (4.0 g、63.8%)。融点：238 - 242 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 12.31 (s, 1H)、7.88 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、7.48 (d, 4H, J = 7.25 Hz)、7.55 - 7.30 (m, 7H)、7.23 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、7.14 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.97 (dd, 1H, J = 2.2 Hz, 8.8 Hz)、5.20 (s, 2H)、5.17 (s, 2H); MS e I m / z 430 (M+).

30

40

【 0 2 3 3】

実施例 1 5 6

4-(2-クロロエトキシ)ベンジルプロミド

0 のジオキサン (100 mL) 中の 4-(2-クロロエトキシ)ベンジルアルコール CAS 番号 [111728-87-1] (6.4 g、34.31 ミリモル) に、臭化チオニル (7

50

. 13 g、34.31ミリモル)をゆっくりと添加した。反応が5分後に0 で生じた。反応混合物をエーテル(200 mL)で希釈し、H₂O(1×30 mL)、ついでNaHCO₃(2×25 mL)およびブライン(30 mL)で洗浄した。有機抽出液をMgSO₄で乾燥させて濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(15% EtOAc/ヘキサン)に付して精製し、所望の生成物(5.0 g、58%)を得た。融点: 64-66 ; ¹H NMR(DMSO) 7.37(d, 2H, J = 8.8 Hz)、6.93(d, 2H, J = 8.8 Hz)、4.68(s, 2H)、4.24(t, 2H, J = 5.05 Hz)、3.93(t, 2H, J = 5.27 Hz); MS eI m/z 248(M+).

【0234】

実施例157

ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1-[4-(2-クロロ-エトキシ)-ベンジル]-3-シアノ-1H-インドール

反応フラスコ中の3-シアノインドールである出発物質、実施例155(2.86 g、6.64ミリモル)を、0 でDMF(25 mL)に溶かし、NaH(191.2 mg、8ミリモル)をゆっくりと添加した。反応物を0 で20分間攪拌した。0 のDMF(15 mL)中に4-(2-クロロエトキシ)ベンジルプロミド(実施例156、1.81 g、7.28ミリモル)を含有する分離反応フラスコに、上記製造の溶解したインドールアニオン溶液をシリンジでゆっくりと添加した。反応物を0 で20分間攪拌し、室温で1時間反応を促進させた。反応物を2ないし3滴のH₂Oでクエンチした。反応混合物をEtOAc(2×100 mL)とH₂O(80 mL)の間に分配させた。有機抽出液をブライン(80 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて濃縮した。粗生成物をエーテルでトリチュレートすることで精製し、白色固体として生成物を得た(2.80 g、70.4%)。融点: 160-162 ; ¹H NMR(DMSO) 7.53-7.28(m, 13H)、7.23(m, 3H)、6.97(dd, 1H, J = 2.4 Hz, 9.0 Hz)、6.86-6.78(m, 4H)、5.37(s, 2H)、5.18(s, 4H)、4.15(t, 2H, J = 4.8 Hz)、3.87(t, 2H, J = 5.3 Hz); MS eI m/z 598(M+).

【0235】

実施例158および159

クロロ基のピペリジンおよびヘキサメチレンアミンとの置換を、出発物質として上記した実施例157の化合物を用い、方法6に記載の操作と同様にして行った。

【0236】

実施例158

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-シアノ-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

融点: 148-150 ; ¹H NMR(DMSO) 7.54-7.30(m, 13H)、7.25-7.18(m, 3H)、6.98(dd, 1H, J = 2.4 Hz, 9.0 Hz)、6.84-6.74(m, 4H)、5.35(s, 2H)、5.17(s, 4H)、3.94(t, 2H, 5.9 Hz)、2.55(t, 2H, 5.7 Hz)、2.35(bs, 4H)、1.50-1.40(m, 4H)、1.38-1.25(m, 2H); IR 3400、2910、2250、1250 cm⁻¹; MS FAB 648 [M+H]⁺.

【0237】

実施例159

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-シアノ-1-[4-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

¹H NMR(DMSO) 8.60(brs, 1H)、7.60-7.28(m, 12H)、7.25-7.16(m, 3H)、6.97(dd, 1H, J = 2.4 Hz, 9.0 Hz)、6.88-6.75(m, 4H)、5.35(s, 2H)、5.17(s, 4H)、3.92(t, 2H, J = 6.2 Hz)、3.08-3.00(m, 2H)、2.77(t, 2H, J = 5.9 Hz)、2.63(t, 4H, J = 4.8 Hz)、1.78-1.68(m, 2H)、1.60-1.40(m, 4H); MS eI m/z 661(M+).

10

20

30

40

50

【0238】

実施例138および139

方法7に記載するように、1,4-シクロヘキサジエンおよび10%Pd/Cを用いて水素移動させることでベンジルエーテルを除去した。化合物を方法8に記載されるようにその各々の塩酸塩に変えた。

【0239】

実施例138

5-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-3-カルボニトリル(HCl)

融点：173 - 175 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.40 (s, 1H)、10.12 (s, 1H)、9.40 (s, 1H)、7.38 (m, 2H)、7.30 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz)、7.02 - 6.90 (m, 3H)、6.88 (s, 4H)、6.75 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, 9 Hz)、5.33 (s, 2H)、4.30 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz)、3.51 - 3.38 (m, 4H)、2.92 (m, 2H)、1.85 - 1.73 (m, 4H)、1.68 - 1.59 (m, 1H)、1.26 - 1.21 (m, 1H); IR 3400、2200、1250 cm^{-1} ; MS e I m/z 467 (M^+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3 + 1.0\text{HCl} + 1.0\text{H}_2\text{O}$ として計算。

10

【0240】

実施例139

1-[4-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-5-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(HCl)

融点：160 - 163 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.22 (s, 1H)、10.08 (s, 1H)、9.35 (s, 1H)、7.40 - 7.37 (m, 2H)、7.30 (d, 1H, 8.8 Hz)、7.0 - 6.90 (m, 3H)、6.87 (s, 4H)、6.74 (dd, 1H, $J = 2.41$ Hz, 9 Hz)、5.33 (s, 2H)、4.27 (t, 2H, $J = 5.0$ Hz)、3.50 - 3.30 (m, 4H)、3.20 (m, 2H)、1.85 - 1.70 (m, 4H)、1.65 - 1.50 (m, 4H); IR 3300、2200、1250 cm^{-1} ; MS e I m/z 481 (M^+); 元素分析: CHN; $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3 + 1\text{HCl} + 1\text{H}_2\text{O}$ として計算。

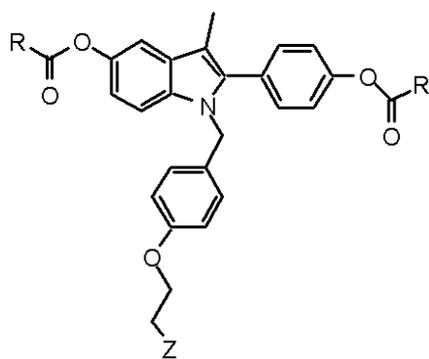
20

【0241】

インドール実施例97および98のエステル

30

【化24】



40

【0242】

【表 16】

表 9

実施例	R	Z
160	Et	
161	t-Bu	
162	t-Bu	

10

【0243】

方法 9

実施例 162

2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール-5-オールのジピバリン酸エステル

この合成には、実施例 97 の遊離塩基を出発物質として使用した。20 mL の CH_2Cl_2 中の実施例 97 の化合物 (1.0 g、2.5 ミリモル) をジイソプロピルエチルアミン (0.7 g、6.3 ミリモル) および DMA P と反応させた。反応物を 0 に冷却し、塩化ピバロイル (0.7 mL、5.6 ミリモル) と反応させ、室温とし、一夜攪拌した。反応物を CH_2Cl_2 で希釈し、水およびブラインで洗浄することで後処理した。 MgSO_4 で乾燥させた後、溶液を濃縮し、シリカゲル ($\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:19) 上のクロマトグラフィに付し、所望の物質を橙色泡沫体 (1.08 g) として得た。ついで、この物質を 15 mL の酢酸エチルに溶かし、2.5 mL の 1 M $\text{HCl} / \text{Et}_2\text{O}$ 溶液で処理した。溶液が混濁するまでヘキサンを加えた。生成物が塩酸塩として沈積した。この物質を酢酸エチル / ヘキサンから再結晶し、純粋な実施例 162 の化合物 (0.42 g) を得た。融点: 182 - 185 ; 元素分析: CHN ; $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{HCl} + 0.25 \text{H}_2\text{O}$ として計算。

20

【0244】

実施例 160

1-[4-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール-5-オール (HCl) のジプロピオン酸エステル

用いる出発物質が実施例 98 の化合物であり、用いるアシル化剤が塩化プロピオニルであることを除き、実施例 162 と同様にして化合物を調製した。融点: 170.5 - 172 ; 元素分析: CHN ; $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{HCl} + 0.75 \text{H}_2\text{O}$ として計算; MS FAB 605 (M + Na) +。

30

【0245】

実施例 161

1-[4-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール-5-オール (HCl) のピバリン酸エステル

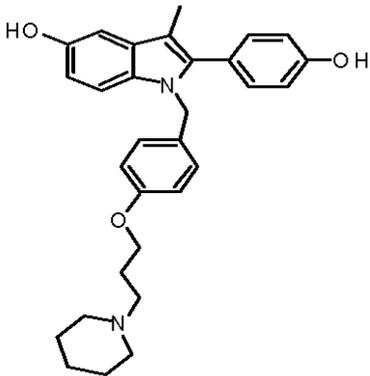
用いる出発物質が実施例 98 の化合物であることを除き、実施例 162 と同様にして化合物を調製した。融点: 143 - 151 ; 元素分析: CHN ; $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{HCl} + 0.75 \text{H}_2\text{O}$ として計算。

40

【0246】

実施例 166 の実験例

【化 2 5】



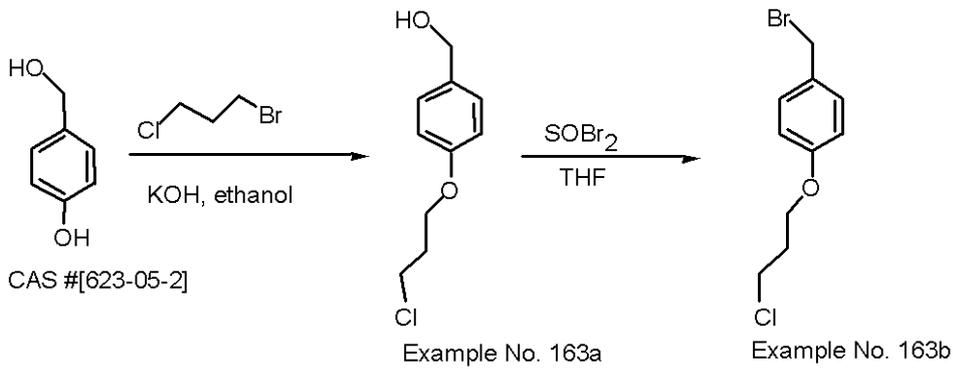
10

【 0 2 4 7】

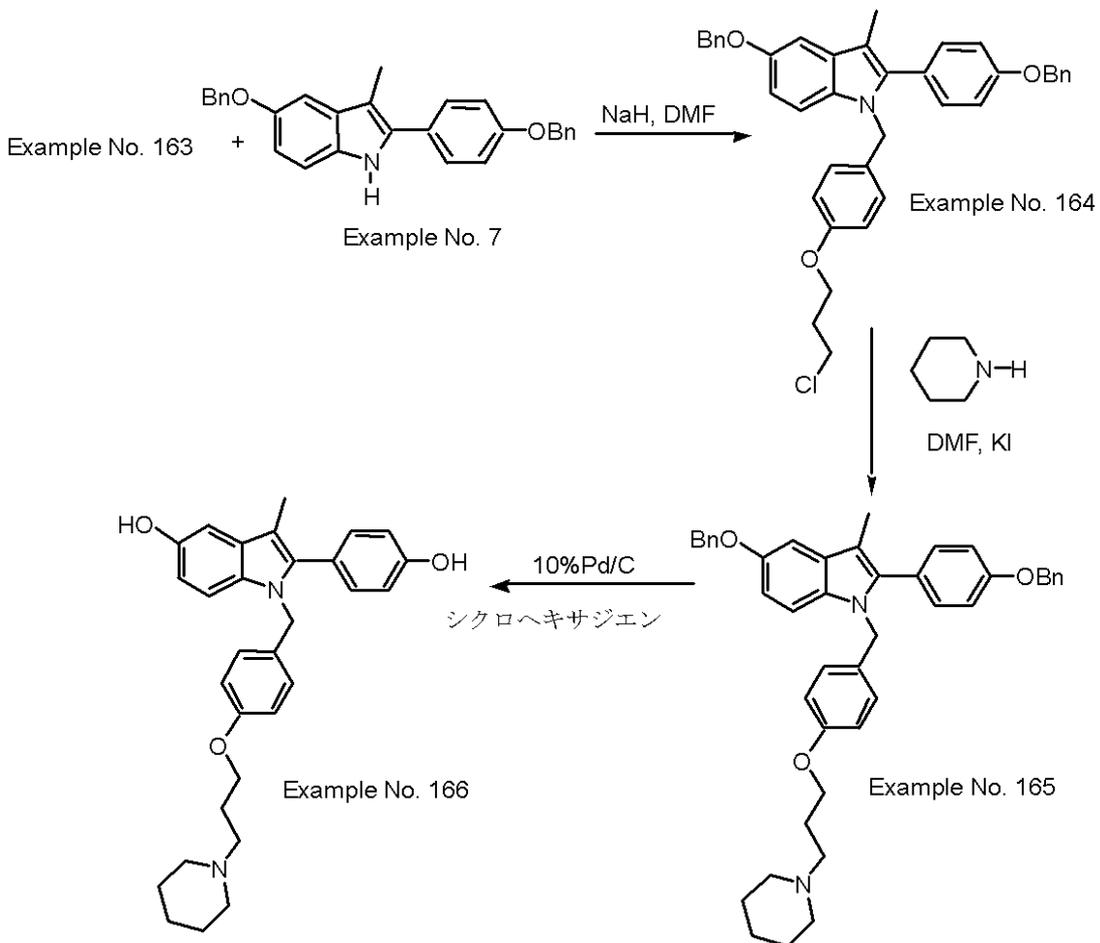
スキーム 16

実施例 166 の合成

【化 2 6】



20



30

40

50

【0248】

実施例166

2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1-{4-[3-(ピペリジン-1-イル)-プロポキシ]-ベンジル}-1H-インドール-5-オール

スキーム16および以下に記載の工程に従って、標記化合物を調製した。

【0249】

方法11

実施例163a

4-(3-クロロプロポキシ)-ベンジルアルコール

4-ヒドロキシベンジルアルコールCAS番号[623-05-2](10g、80.5ミリモル)のエタノール(70mL)中溶液を1,3-プロモクロロプロパン(16.0g、100ミリモル)および水酸化カリウム(5.0g、89ミリモル)と反応させ、2時間還流した。溶液を冷却し、濾過し、ついで濾液を濃縮した。濃縮物をエーテルに溶かし、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。この物質を酢酸エチル/ヘキサン(3:7)を用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付し、白色固体として生成物(11.6g)を得た。融点:65; ¹H NMR(DMSO)7.21(d, 2H, J = 8.8 Hz)、6.88(d, 2H, J = 8.8 Hz)、5.03(t, 1H, J = 5.7 Hz)、4.40(d, 2H, J = 5.5 Hz)、4.05(t, 2H, J = 6.1 Hz)、3.77(t, 2H, J = 6.4 Hz); MS e I m/z 200。

10

【0250】

方法12

実施例163b

4-(3-クロロプロポキシ)-ベンジルブロミド

4-(3-クロロプロポキシ)-ベンジルアルコール(実施例162、10.6g、52.8ミリモル)をジオキサン(0.125L)に含む溶液を0に冷却し、臭化チオニル(12.0g、58.0ミリモル)を滴下して処理した。10分後に反応が完了した。ジオキサンをエチルエーテルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、ついでMgSO₄で乾燥させた。その物質を濃縮して油状物(15g)を得た。¹H NMR(DMSO)7.36(d, 2H, J = 8.8 Hz)、6.92(d, 2H, J = 8.6 Hz)、4.68(s, 2H)、4.08(t, 2H, J = 5.9 Hz)、3.77(t, 2H, J = 6.4 Hz); MS(FAB)266(M+H+)

30

【0251】

方法13

実施例164

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1-[4-(3-クロロ-プロポキシ)-ベンジル]-3-メチル-1H-インドール

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-1H-インドール(実施例7、6.5g、15.5ミリモル)をDMF(60mL)中に含む溶液を0に冷却し、水素化ナトリウム(0.68g、17.0ミリモル)を添加して処理し、20分間反応させた。ついで、4-(3-クロロプロポキシ)-ベンジルブロミド(実施例163)のDMF(10mL)中溶液をゆっくりと加えた。反応物を室温とし、2時間攪拌した。反応物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。その酢酸エチルを水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮した。濃縮物をメタノールで処理し、所望の生成物(5g)が融点130-132の白色固体として沈殿した。

40

【0252】

方法14

実施例165

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1-[4-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-ベンジル]-3-メチル-1H-インドール

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1-[4-(3-クロロ-プロポキシ

50

)-ベンジル]-3-メチル-1H-インドール(実施例164、3g、5.1ミリモル)、ヨウ化カリウム(2.5g、15.3ミリモル)およびピペリジン(3.0mL、30.6ミリモル)を、DMF(30mL)中、100 で18時間加熱した。反応物を水中に注いで後処理し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を油状物にまで濃縮し、メタノールを加えることで生成物を沈殿させた。生成物を白色固体として得た。融点：104-106 ; ¹H NMR (DMSO) 7.47 (d, 4H, J = 7.5 Hz)、7.38 (q, 4H, J = 7.9 Hz)、7.36-7.30 (m, 1H)、7.28 (d, 2H, J = 8.3 Hz)、7.19 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、7.12-7.10 (m, 4H)、6.80 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0 Hz)、6.72 (s, 4H)、5.14 (s, 2H)、5.13 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、3.86 (t, 2H, J = 6.4 Hz)、2.35-2.20 (m, 6H)、2.14 (s, 3H)、1.78-1.75 (m, 2H)、1.47-1.42 (m, 4H)、1.40-1.31 (m, 2H); MS e I m / z 650。

10

【0253】

方法15

実施例166

2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-1-{4-[3-(ピペリジン-1-イル)-プロポキシ]-ベンジル]-1H-インドール-5-オール

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1-[4-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-ベンジル]-3-メチル-1H-インドール(実施例165、2.35g)のテトラヒドロフラン(25mL)およびエタノール(25mL)中溶液を10%パラジウム/炭素(2.3g)に添加した。シクロヘキサジエン(10mL)を加え、反応物を室温で18時間攪拌させた。触媒をセライトを介して濾過し、反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン/メタノール(4:1)を用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付し、生成物(0.8g)が白色泡沫体として溶出した。融点：125-130 ; ¹H NMR 9.68 (s, 1H)、8.70 (s, 1H)、7.15 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、7.05 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、6.85 (d, 2H, J = 8.6 Hz)、6.80 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.74 (d, 4H, J = 2.6 Hz)、6.57 (dd, 1H, J = 8.6, 2.2 Hz)、5.09 (s, 2H)、3.88 (t, 2H, J = 6.4 Hz)、3.60-3.15 (m, 2H)、2.62-2.38 (m, 4H)、2.09 (s, 3H)、1.92-1.78 (m, 2H)、1.55-1.43 (m, 4H)、1.42-1.30 (m, 2H); IR (KBr) 3400 (br)、2900、1620、1515 cm⁻¹; MS e I m / z 470。

20

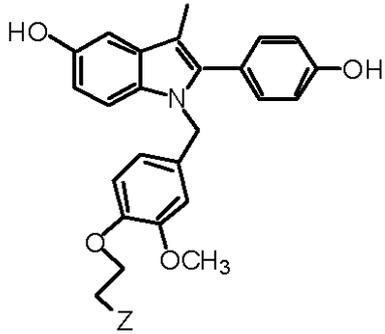
30

【0254】

【表 17】

表 10

実施例 167 および 168 の合成



10

実施例	Z
167	
168	

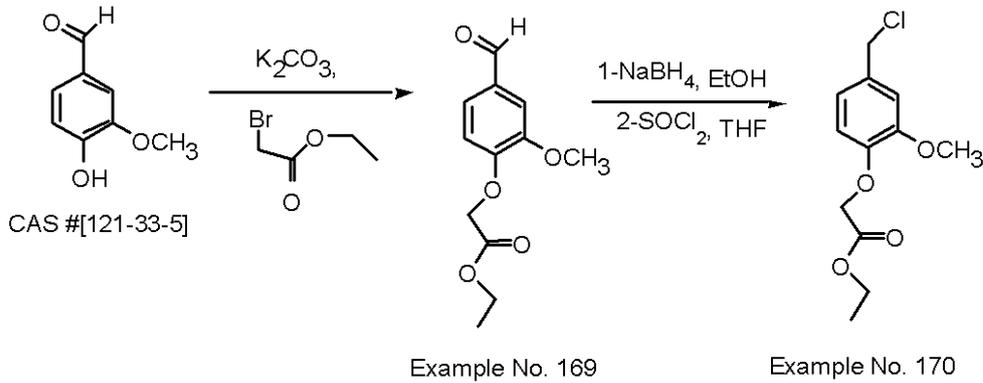
20

【0255】

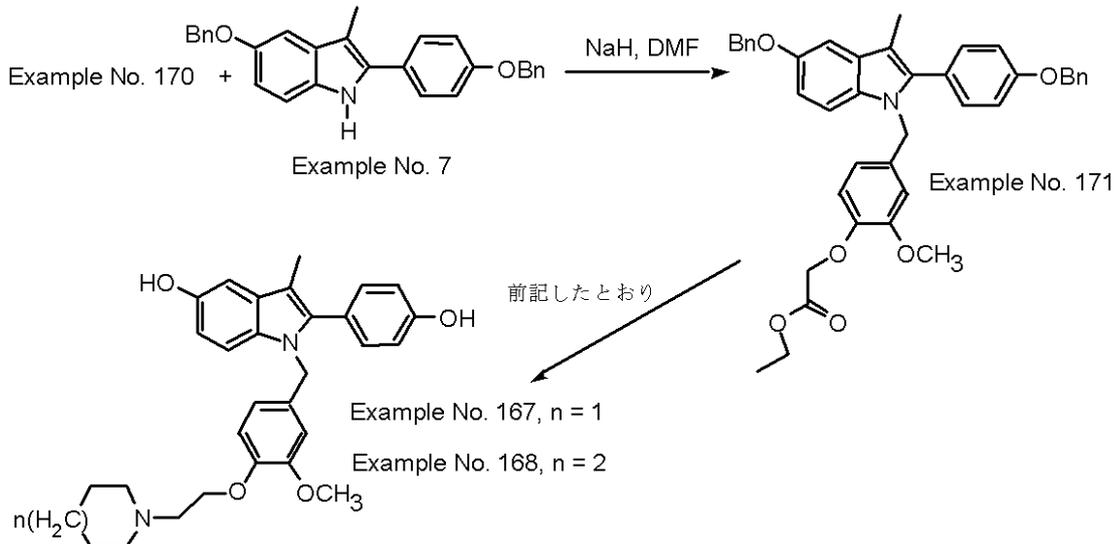
スキーム 17

実施例 167 および 168 の合成スキーム

【化 2 7】



10



20

【 0 2 5 6】

実施例 1 6 7 の合成

2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-[3-メトキシ-4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-3-メチル-1H-インドール-5-オール

30

【 0 2 5 7】

実施例 1 6 9

(4-ホルミル-2-メトキシ-フェノキシ)-酢酸エチルエステル

バニリン (20 g、0.13 モル)、プロモ酢酸エチル (28.4 g、0.17 モル)、炭酸カリウム (32.7 g、0.24 モル) およびアセトン (200 mL) を含有するフラスコを 3 時間加熱還流した。反応物を室温にした。アセトンを除去し、残渣を水と酢酸エチルの間に分配した。酢酸エチルをブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機層を濃縮し、固体をヘキサンでトリチュレートし、実施例 1 6 9 (28.4 g) を得た。

融点: 56 - 59 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 9.83 (s, 1H)、7.50 (dd, 1H, $J = 2.0 \text{ Hz}, 8.3 \text{ Hz}$)、7.42 (d, 1H, $J = 1.7 \text{ Hz}$)、7.07 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、4.91 (s, 2H)、4.16 (q, 2H, $J = 7.2 \text{ Hz}$)、3.84 (s, 3H)、1.20 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$) ; MS e I m/z 238 (M^+) ; 元素分析 : CHN ; $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_5$ として計算。

40

【 0 2 5 8】

実施例 1 7 0 (4-クロロメチル-2-メトキシ-フェノキシ)-酢酸エチルエステル

実施例 1 6 9 (28.8 g、0.119 モル) の 600 mL の EtOH / THF (1:1) 中溶液をホウ水素化ナトリウム (2.25 g、0.06 モル) と 0 で反応させ、45 分間攪拌した。溶媒を蒸発させて、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1N HCl 溶液で洗浄した。こうして得られた油状物としての生成物 (14.2 g、0.059 モル) を 140 m

50

LのTHFに溶かし、0℃に冷却した。ついで、この溶液に塩化チオニル(7.38g、0.062モル)を滴下して処理した。1時間後、反応物を400mLの水中に注ぎ、エーテルで抽出した。エーテル層を炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。これを濃縮し、酢酸エチル/ヘキサン(1:9)を用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。生成物を白色固体(10.5g)として得た。融点:64-66℃; ¹H NMR(DMSO) 7.06(d, 1H, J=2.0 Hz)、6.91(dd, 1H, J=2.0 Hz, 2.2 Hz)、6.83(d, 1H, J=2.1 Hz)、4.75(s, 2H)、4.70(s, 2H)、4.13(q, 2H, J=7.2 Hz)、3.77(s, 3H)、1.19(t, 3H, J=7.1 Hz); MS e I m/z 258(M⁺); 元素分析: CHN; C₁₂H₁₅ClO₄として計算。

10

【0259】

実施例171

{2-メトキシ-4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル

インドール(実施例7)のアルキル化を親電子物質として実施例170の化合物を用い方法3に上記したように行った。

融点:120-123℃; ¹H NMR(DMSO) 7.48-7.20(m, 13H)、7.18-7.10(m, 3H)、6.80(dd, 1H, J=2.5 Hz, 8.8 Hz)、6.64(d, 1H, J=8.4 Hz)、6.52(d, 1H, J=2.0 Hz)、6.24(dd, 1H, J=1.9 Hz, 8.1 Hz)、5.13(s, 4H)、5.10(s, 2H)、4.61(s, 2H)、4.10(q, 2H, J=7.0 Hz)、3.58(s, 3H)、2.15(s, 3H)、1.15(t, 3H, J=7.0 Hz); MS e I m/z 641(M⁺)。

20

【0260】

実施例172

2-{2-メトキシ-4-[5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フェノキシ}-エタノール

エステル(実施例171)の還元を方法4に上記したように行った。

融点:86-90℃; ¹H NMR(DMSO) 7.48-7.20(m, 13H)、7.18-7.10(m, 3H)、6.80(dd, 1H, J=2.5 Hz, 8.8 Hz)、6.64(d, 1H, J=8.4 Hz)、6.52(d, 1H, J=2.0 Hz)、6.24(dd, 1H, J=1.9 Hz, 8.1 Hz)、5.13(s, 4H)、5.10(s, 2H)、4.76(t, 1H, J=5.5 Hz)、3.83(t, 2H, J=5.1 Hz)、3.63(q, 2H, J=5.3 Hz)、3.56(s, 3H)、2.15(s, 3H); MS e I m/z 599(M⁺)。

30

【0261】

実施例173

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1-[3-メトキシ-4-(2-プロモ-エトキシ)-ベンジル]-3-メチル-1H-インドール

実施例172のアルコールのプロミドへの変換は、方法5に記載の方法と同様にして行った。

融点:150-152℃; ¹H NMR(DMSO) 7.48-7.20(m, 13H)、7.18-7.10(m, 3H)、6.80(dd, 1H, J=2.5 Hz, 8.8 Hz)、6.64(d, 1H, J=8.4 Hz)、6.52(d, 1H, J=2.0 Hz)、6.24(dd, 1H, J=1.9 Hz, 8.1 Hz)、5.13(s, 4H)、5.10(s, 2H)、4.15(t, 2H, J=5.3 Hz)、3.70(t, 2H, J=5.7 Hz)、3.58(s, 3H)、2.15(s, 3H); MS e I m/z 661(M⁺)。

40

【0262】

実施例174

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-1-[3-メトキシ-4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

プロミドのピペリジンとの置換は、方法6に上記されるように行った。

50

^1H NMR (DMSO) 7.48 - 7.20 (m, 13 H)、7.18 - 7.10 (m, 3 H)、6.80 (dd, 1 H, $J = 2.5$ Hz, 8.8 Hz)、6.64 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz)、6.52 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz)、6.24 (dd, 1 H, $J = 1.9$ Hz, 8.1 Hz)、5.13 (s, 4 H)、5.10 (s, 2 H)、3.90 (t, 2 H, $J = 5.7$ Hz)、3.55 (s, 3 H)、2.62 - 2.50 (bs, 2 H)、2.45 - 2.30 (bs, 4 H)、2.15 (s, 3 H)、1.50 - 1.40 (m, 4 H)、1.40 - 1.35 (m, 2 H); MS FAB m/z 667 (M+H+).

【0263】

実施例 175

5-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-メチル-1-[2-メトキシ-4-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1H-インドール

10

反応は、ピペリジンの代わりにプロミドに変えてヘキサメチレンアミンを用いる以外、実施例 174 の酷似するように行った。

泡沫体; ^1H NMR (DMSO) 7.48 - 7.20 (m, 13 H)、7.18 - 7.10 (m, 3 H)、6.80 (dd, 1 H, $J = 2.5$ Hz, 8.8 Hz)、6.64 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz)、6.52 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz)、6.24 (dd, 1 H, $J = 1.9$ Hz, 8.1 Hz)、5.13 (s, 4 H)、5.10 (s, 2 H)、3.90 (t, 2 H, $J = 5.7$ Hz)、3.55 (s, 3 H)、2.85 - 2.70 (bs, 2 H)、2.70 - 2.55 (s, 4 H)、2.10 (s, 3 H)、1.60 - 1.15 (m, 8 H); MS FAB m/z 681 (M+H+).

20

【0264】

実施例 167

2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-[3-メトキシ-4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-3-メチル-1H-インドール-5-オール

実施例 173 の化合物は、方法 7 に上記されるように移動水素添加することで水添した。エーテルに溶かし、1.2 当量の 1N エーテル/HCl 溶液で処理することにより、化合物を塩酸塩として単離した(すなわち、方法 8 の変法)。

融点: 123 - 127 ; ^1H NMR (DMSO) 10.20 (bs, 1 H)、9.72 (s, 1 H)、8.71 (s, 1 H)、7.17 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz)、7.11 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz)、6.87 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz)、6.79 (m, 2 H)、6.57 (dd, 1 H, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz)、6.55 (d, 1 H, $J = 1.7$ Hz)、6.33 (dd, 1 H, $J = 1.7$ Hz, 8.1 Hz)、5.11 (s, 2 H)、4.23 (t, 2 H, $J = 4.8$ Hz)、3.60 (s, 3 H)、3.45 (m, 2 H)、3.35 (m, 2 H)、2.95 (m, 2 H)、2.10 (s, 3 H)、1.70 (m, 5 H)、1.35 (m, 1 H); IR 3500、1500、1275 cm^{-1} ; MS (+) FAB m/z 487 (M+H)⁺; 元素分析: CHN; $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4 + 1\text{HCl} + 1.0\text{H}_2\text{O}$ として計算。

30

【0265】

実施例 168

2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-[3-メトキシ-4-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-3-メチル-1H-インドール-5-オール

40

実施例 167 に記載の方法と同じ方法にて調製した。

融点: 142 - 146 ; ^1H NMR (DMSO) 10.36 (s, 1 H)、9.72 (s, 1 H)、8.71 (s, 1 H)、7.18 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz)、7.11 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz)、6.87 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz)、6.82 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz)、6.79 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz)、6.57 (dd, 1 H, $J = 2.2$ Hz, 8.6 Hz)、6.55 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz)、6.33 (dd, 1 H, $J = 1.5$ Hz, 8.1 Hz)、5.11 (s, 2 H)、4.24 (t, 2 H, $J = 4.6$ Hz)、3.60 (s, 3 H)、3.40 (m, 4 H)、3.20 (m, 2 H)、2.10 (s, 3 H)、1.75 (m, 4 H)、1.55 (m, 4 H); IR (KBr) 3300、1500、1270、1200 cm^{-1} ; MS (+) FAB m/z 501 (M+H)⁺; 元素分析: CHN; $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4 + 1.0\text{HCl} + 0$

50

. 1 2 C H₃ O Hとして計算。

【 0 2 6 6 】

生物学的データ

インビトロのエストロゲン受容体結合アッセイ

受容体の調製

エストロゲン受容体を過剰に発現するCHO細胞を、10%デキストランを被覆しチャコールを加え、仔ウシ血清を加えていないDMEMの150mm²皿にて増殖させた。プレートをPBSで2回、10mMトリス塩酸(pH7.4)、1mMEDTAで1回洗浄した。表面を擦り落とすことで細胞を収穫し、ついでその細胞懸濁液を氷上に置いた。手で支える電動式組織粉碎機で、10秒間2回粉碎して細胞を破壊した。粗調製物を12000gで20分間遠心分離に付し、つづいて10000gで60分間遠心させ、リボソーム不含サイトゾルを得た。そのサイトゾルを凍結させ、-80で貯蔵した。サイトゾルの蛋白濃度を標準対照蛋白を用いるBCAアッセイを用いて評価した。

10

【 0 2 6 7 】

結合アッセイ条件

投入した[³H]-17β-エストラジオール全量と2.0%よりも低く結合する、96-ウェルプレート(ポリスチレン)にて競合アッセイを行い、各データを3回ずつ集めた。100μg/100μLの受容体調製物をウェル毎にアリコートした。50μL容量の飽和量の2.5nM[³H]-17β-エストラジオール+競合物質(または緩衝物質)を予備競合にて加え、100倍および500倍の競合物質を評価する場合には、わずか0.8nMの[³H]-17β-エストラジオールを用いた。プレートを室温で2.5時間インキュベートした。インキュベーション期間の終わりに、150μLの氷冷デキストラン被覆チャコール(0.05%69Kデキストランで被覆した5%活性化チャコール)を各ウェルに加え、プレートを直ちに99gで5分間4で遠心分離に付した。200μLの上清溶液を取り、シンチレーション計数に付した。いずれが最初に起こるとしても、2%または10分まで試料を計数した。ポリスチレンは少量の[³H]-17β-エストラジオールを吸収するため、放射活性およびサイトゾルを含有するが、チャコールで処理されなかったウェルを含めて、利用可能な同位体の量を定量した。また、放射活性を含有するが、サイトゾルを含有しないウェルをチャコールで処理し、[³H]-17β-エストラジオールの除去できないDPMを評価した。コーニング(Corning)No.25880-96の96-ウェルプレートを用いた。というのも、それらプレートが最小量のエストラジオールと結合することが判明したからである。

20

30

【 0 2 6 8 】

結果分析

クエンチした一連の標体を用いるベックマンLS7500シンチレーションカウンターにより、放射活性のカウント毎分(CPM)を自動的に崩壊した放射活性毎分(DPM)に変換し、各試料についてH#を得た。100倍または500倍の競合物質の存在下にあるエストラジオール結合の%を計算するのに、次式を用いた:

$$\left(\frac{\text{DPM試料} - \text{チャコールで除去されなかったDPM}}{\text{DPMエストラジオール} - \text{チャコールで除去されなかったDPM}} \right) \times 100 = \text{エストラジオールの結合した\%}$$

40

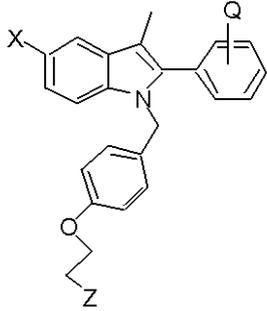
IC₅₀曲線を作成するのに、化合物に対する%結合をプロットする。500倍の競合物質濃度で>30%の競合を示す化合物に関するIC₅₀を得る。これらの方法の記載については、Hulme,E.C.編、1992、Receptor-Ligand Interactions:A Practical Approach. IRL Press、New Yorkを参照のこと(特に、第8章を参照のこと)。

【 0 2 6 9 】

【表 18】

表 11

エストロゲン受容体結合



実施例	X	Q	Z	受容体結合 IC ₅₀ (μM)
85	H	H		0.45
86	H	4'-OH		0.12
87	OH	H		0.030
88	OMe	4'-OH		0.35
89	OH	4'-OMe		0.30
90	OMe	4'-OMe		0.60
91	OMe	4'-OMe		0.52
92	OH	4'-OEt		0.062

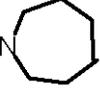
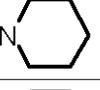
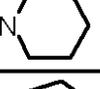
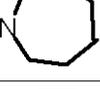
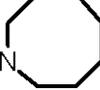
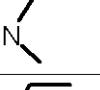
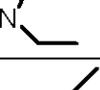
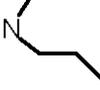
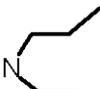
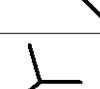
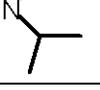
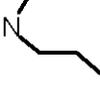
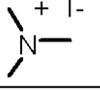
10

20

30

【表 19】

表 11 のつづき

実施例	X	Q	Z	受容体結合 IC ₅₀ (μM)
93	OH	4'-OEt		0.090
94	F	4'-OH		0.20
97	OH	4'-OH		0.060
98	OH	4'-OH		0.050
99	OH	4'-OH		0.03
100	OH	4'-OH		0.06
101	OH	4'-OH		0.04
102	OH	4'-OH		0.08
103	OH	4'-OH		0.2
104	OH	4'-OH		0.1
105	OH	4'-OH		0.028
106	OH	4'-OH		0.1
107	OH	4'-OH		0.06

10

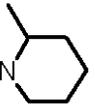
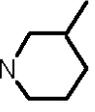
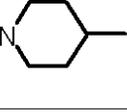
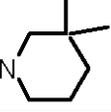
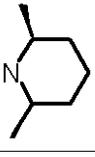
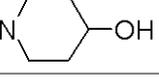
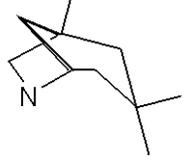
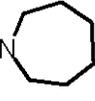
20

30

40

【表 20】

表 11 のつづき

実施例	X	Q	Z	受容体結合 IC ₅₀ (μM)
108	OH	4'-OH		0.02
109	OH	4'-OH		0.17
110	OH	4'-OH		0.037
111	OH	4'-OH		0.15
112	OH	4'-OH		0.07
113	OH	4'-OH		0.047
114	OH	4'-OH		0.001
115	OH	4'-OH		0.15
116	OH	4'-F1		0.04
117	OH	4'-F1		0.10
118	OH	3'-OMe, 4'-OH		N/A
119	OH	3',4'-OCH ₂ O		0.070

10

20

30

40

【表 2 1】

表 1 1 のつづき

実施例	X	Q	Z	受容体結合 IC ₅₀ (μM)
1 2 0	OH	4'-O-iPr		0.1 0
1 2 1	OH	4'-O-iPr		0.0 8 0
1 2 2	OH	4'-O-Cp		0.0 8 0
1 2 3	OH	4'-CF ₃		0.1 7
1 2 4	OH	4'-CH ₃		0.1 1
1 2 5	OH	4'-Cl		0.1 1
1 2 6	OH	2',4'-ジメトキシ		N/A
1 2 7	OH	3'-OH		0.0 1 9
1 2 8	OH	3'-OH		0.0 0 9
1 2 9	OH	4'-OH、3'-F1		0.0 0 5 5
1 3 0	OH	4'-OH、3'-F1		0.0 1 3
1 3 1	OH	3'-OMe		0.1 2
1 3 2	OH	4'-OCF ₃		0.0 5

10

20

30

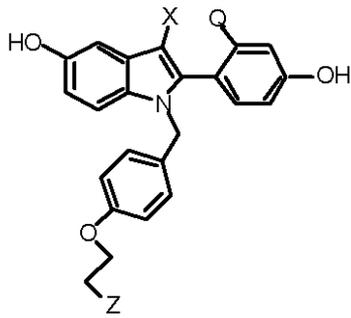
【 0 2 7 0 】

40

【表 2 2】

表 1 2

エストラゲン受容体結合



実施例	X	Q	Z	受容体結合 IC ₅₀ (uM)
1 3 3	Cl	H		0.004
1 3 4	Cl	H		0.024
1 3 5	Cl	H		0.029
1 3 6	Cl	CH ₃		0.013
1 3 7	Et	H		0.15
1 3 8	CN	H		0.011
1 3 9	CN	H		0.023

10

20

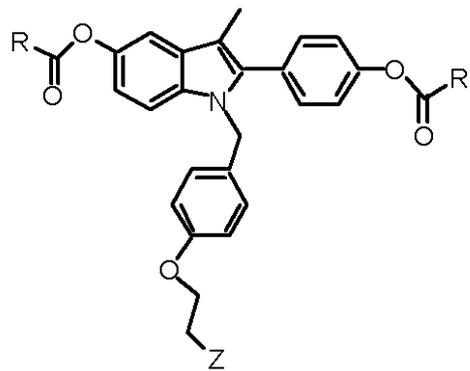
30

【 0 2 7 1 】

【表 2 3】

表 1 3

エストロゲン受容体結合



実施例	R	Z	受容体結合 IC ₅₀ (uM)
1 6 0	Et		N/A
1 6 1	t-Bu		N/A
1 6 2	t-Bu		結合せず

10

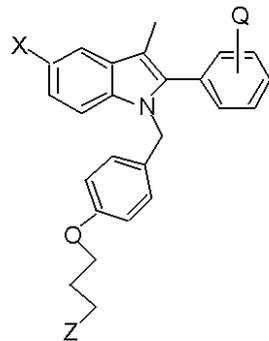
20

【 0 2 7 2 】

【表 2 4】

表 1 4

エストロゲン受容体結合



実施例	X	Q	Z	受容体結合 IC ₅₀ (uM)
1 6 6	OH	4'-OH		0.099

30

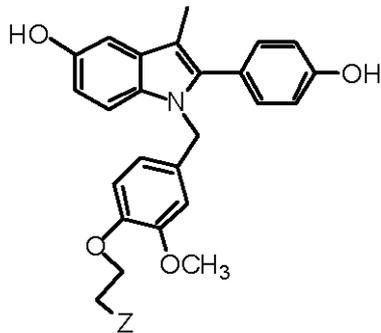
40

【 0 2 7 3 】

【表 25】

表 15

エストロゲン受容体結合



10

実施例	Z	受容体結合 IC ₅₀ (μM)
167		0.08
168		0.057

20

【0274】

方法 17

イシカワ (Ishikawa) 細胞アルカリ性ホスファターゼ検定

細胞の維持および処理

イシカワ細胞をフェノールレッド + 10% 仔ウシ血清を含有する DMEM / F12 (50% : 50%) 中に維持し、その培地に 2 mM Glutamax、1% Pen / Strap および 1 mM ピルビン酸ナトリウムを補足した。各実験を開始する (細胞を処理する) 5 日前に、その培地を 10% デキストランを被覆したチャコールを加え、血清を加えていない、フェノールレッド不含 DMEM / F12 に変えた。処理を行う前日に、0.5% トリプシン / EDTA を用いて細胞を収穫し、それを 5×10^4 細胞 / ウェルの密度で 96 - ウェル組織培養プレートに置いた。 10^{-6} M (化合物) + 10^{-9} M 17β - エストラジオールの他に、試験化合物を 10^{-6} 、 10^{-7} および 10^{-8} M で加え、化合物の抗エストロゲンとして機能する能力を評価した。細胞を検定する前に 48 時間処理した。各 96 - ウェルプレートは対照となる 17β - エストラジオールを含有した。各用量に関する試料母体は 8 個づつであった。

30

【0275】

アルカリ性ホスファターゼ検定：

48 時間の処理の終わりに、培地を吸引し、細胞をリン酸緩衝セライン (PBS) で洗浄した。50 μL の溶菌緩衝液 (0.1 M トリス塩酸 (pH 9.8)、0.2% トリトン X-100) を各ウェルに加える。プレートを -80℃ に少なくとも 15 分間設置する。37℃ でプレートを解凍し、つづいて 150 μL の 4 mM p - ニトロフェニルホスフェート (pNPP) 含有の 0.1 M トリス塩酸 (pH 9.8) を各ウェルに加えた (最終濃度、3 mM pNPP)。

40

キネティック・カルク・アプリケーション・プログラム (Bio-Tek Instruments, Inc., Winooski, VT) を用いて吸光度および勾配計算を行った。結果を反応速度曲線 (30 分間の吸光度の読みに対する 5 分毎の光学濃度の読み) の直線部分を平均した酵素反応の速度 (勾配) の平均値 ± S.D. として表す。化合物についての結果を 1 nM 17β - エストラ

50

ジオールに関連する応答割合として要約する。

種々の化合物をアルキル性ホスフェート法によりエストロゲン活性について検定し、対応するED50値(95%CI)を計算した。以下に列挙した4種の物質を対照標体として用いた：

17 - エストラジオール	0.03 nM
17 - エストラジオール	1.42 nM
エストリオール	0.13 nM
エストロン	0.36 nM

【0276】

これらの方法は、Holinka,C.F.、Hata,H.、Kuramoto,H.およびGurpide,E.(1986)が、Effects of steroid hormones and antisteroids on alkaline phosphatase activity in human endometrial cancer cells (Ishikawa Line)、Cancer Research, 46: 2771-2774に、Littlefield,B.A.、Gurpide,E.、Markiewicz,L.、McKinley,B.およびHochberg,R.B.が、(1990) A simple and sensitive microtiter plate estrogen bioassay based on stimulation alkaline phosphatase in Ishikawa cells; Estrogen action of D5 adrenal steroids. Endocrinology, 6: 2757-2762に記載している。

【0277】

イシカワアルカリ性ホスファターゼ検定

化合物	% 活性化	
17 - エストラジオール	100% 活性	
タモキシフェン	0% 活性 (1 nM 17 - エストラジオールと一緒で45%)	20
ラロキシフェン	5% 活性 (1 nM 17 - エストラジオールと一緒で5%)	
実施例 98	1% 活性 (1 nM 17 - エストラジオールと一緒で1%)	

【0278】

方法 18

2X VIT ERE 感染アッセイ

細胞の維持および処置

ヒトエストロゲン受容体と安定してトランスフェクトさせたチャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)を、DMEM + 10% 仔ウシ血清(FBS)中に維持した。処理する48時間前に、成長培地を10% デキストランで被覆したチャコールを加え、FBSを加えていない、フェノールレッドを欠くDMEM(処理培地)と置換した。細胞を1ウェルにつき200 μLの培地を含有する96-ウェルプレートに5000細胞/ウェルの密度でプレートした。

【0279】

リン酸カルシウムトランスフェクション

レポーターDNA(ルシフェラーゼ遺伝子を作動させる最小チミジンキナーゼプロモーターの前にピテロゲニンEREの2つの縦列コピーを含有するプロメガプラスミドpGL2)をB-ガラクトシダーゼ発現プラスミドpCH110(Pharmacia)およびキャリアーDNA(pTZ18U)と次の割合で一緒にした：

10 μg のレポーターDNA
5 μg の pCH110 DNA
5 μg の pTZ18U
20 μg の DNA / トランスフェクション溶液 1 ml

【0280】

DNA(20 μg)を500 μLの250 mM 滅菌CaCl₂に溶かし、500 μLの2xHeBS(0.28 M NaCl、50 mM HEPES、1.5 mM Na₂HPO₄、

pH 7.05) に滴下し、室温で 20 分間インキュベートした。20 μ L のこの混合物を各ウェルの細胞に加え、その細胞上に 16 時間保持した。このインキュベーションの終わりに、沈殿物を取り出し、細胞を培地で洗浄し、新鮮な処理培地と置き換え、細胞をビヒクル、1 nM 17 β -エストラジオール、1 μ M の化合物または 1 μ M の化合物 + 1 nM 17 β -エストラジオール (エストロゲン拮抗作用の試験) で処理した。各処理条件を 8 個のウェル (n = 8) について行い、それをルシフェラーゼ検定の前に 24 時間インキュベートした。

【0281】

ルシフェラーゼ検定

化合物に曝した 24 時間後に、培地を取り除き、各ウェルを 125 μ L の Mg⁺⁺ および Ca⁺⁺ を欠く PBS で 2 回洗浄した。PBS を除去した後、25 μ L のプロメガ溶菌緩衝液を各ウェルに加え、室温で 15 分間、つづいて -80 $^{\circ}$ C で 15 分間および 37 $^{\circ}$ C で 15 分間放置した。20 μ L の溶菌液をルシフェラーゼ活性を評価するための不透明な 96 ウェルプレートに移し、残りの溶菌液 (5 μ L) を B-ガラクトシダーゼ活性の評価に使用した (トランスフェクションを正規化する)。ルシフェラーゼ基質 (Promega) を 100 μ L のアリコートにて各ウェルにルミノメーターにより自動的に添加し、形成された光 (相対的光単位) を添加の 10 秒後に読んだ。

10

【0282】

感染ルシフェラーゼ検定 (標準)

化合物	% 活性化
17 β -エストラジオール	100% 活性
エストリオール	38% 活性
タモキシフェン	0% 活性 (1 nM 17 β -エストラジオールと一緒に 10%)
ラロキシフェン (Raloxifenen)	0% 活性 (1 nM 17 β -エストラジオールと一緒に 0%)

20

【0283】

B-ガラクトシダーゼ検定

残りの 5 μ L の溶菌液に、45 μ L の PBS を加えた。ついで、50 μ L のプロメガ B-ガラクトシダーゼ 2x 検定緩衝液を加え、十分に混合し、37 $^{\circ}$ C で 1 時間インキュベートした。標準曲線を含むプレート (0.1 ないし 1.5 ミリ単位、3 重複) を各実験にセットアップした。分子装置である分光光度計プレート読取機上、410 nm でプレートを分析した。未知物質の光学濃度を標準曲線からの数値的外挿操作により活性のミリ単位に変えた。

30

【0284】

結果分析

ルシフェラーゼのデータを 10 秒間の測定の間蓄積された相対的光単位 (RLU) として得、自動的にバックグラウンド RLU が差し引かれる JMP (SAS Inc.) ファイルに移した。B-ガラクトシダーゼ値は自動的にそのファイルに入り、RLU をこれらの値で割ってデータを正規化した。平均および標準偏差値を各処理について 8 個の試験より決定した。化合物の活性を各プレートについて 17 β -エストラジオールと比較した。17 β -エストラジオールと比較した活性割合を式: % = ((エストラジオール - 対照) / (化合物の値)) \times 100 を用いて算出した。これらの方法は、Tzukerman, M.T., Esty, A., Santiso-Mere, D., Danielian, P., Parker, M.G., Stein, R.B., Pike, J.W. および McDonnell, D.P. により公表されている (1994)。ヒトエストロゲン受容体相互活性化力を細胞とプロモーターの両方の関係により決定し、それには 2 つの機能的に異なる分子内領域が介在した (Molecular Endocrinology, 8: 21-30 を参照のこと)。

40

【0285】

【表 2 6】

表 1 6
感染ルシフェラーゼ活性

実施例	1 μ M	1 μ M+17 β エスト ラジオール
85	-2	43
86	-5	2
87	0	0
88	4	44
89	16	18
90	3	58
91	-3	56
92	-4	-2
93	-3	-2
94	-5	15
95	-4	-4
96	12	8
97	-4	-5
98	5	5
99	5	6
100	9	10
101	14	9
102	9	10
103	13	10
104	7	7
105	5	5
106	10	81
107	-1	54
108	11	10
109	6	5
110	8	10
111	25	23
112	10	10
113	14	16
114	1	-1

10

20

30

40

【表 27】

表 16 のつづき

実施例	1 μ M	1 μ M + 17 β -エスト トラジオール
115	11	10
116	-1	1
117	0	1
118	N/A	N/A
119	-1	-1
120	-1	1
121	0	1
122	1	5
123	-1	1
124	-2	-2
125	-3	-2
126	-1	0
127	-3	-4
132	-5	-2
133	7	9
134	9	5
135	7	3
136	16	10
137	6	8
138	-2	-1
139	-12	-13
160	N/A	N/A
161	N/A	N/A
162	-14	-13
166	25	23
167	4	10
168	3	7

10

20

30

【0286】

方法 19

ラットの子宮栄養性 / 抗子宮栄養性生物検定

化合物のエストロゲンおよび抗エストロゲン特性を、(L.J.BlackおよびR.L.Goodeが、Life Sciences、26、1453(1980)に記載するように)未成熟ラット子宮栄養性検定(4日)にて測定した。未成熟のスプレーグー・ドーリー系ラット(雌、18日齢)を6群にて試験した。動物に、注射用ビヒクルとして50%DMSO/50%セラインと共に、抗エストロゲン性をチェックするのに、10 μ gの化合物、100 μ gの化合物、(100 μ gの化合物+1 μ gの17-エストラジオール)を毎日腹腔内注射し、そして1 μ gの17-エストラジオールを腹腔内注射して処理した。4日目に、CO₂で窒息させて動物を殺し、その子宮を取り出し、過剰な脂質を取り除き、いずれの流体も除去し、湿った状態の重量を測定した。組織学のために小片の角質を付託し、その残りを全RNAを単離し、相補的成分3遺伝子発現を評価するのに用いた。

40

【0287】

【表 28】

表 17

3日間のラット未成熟子宮検定

実施例	100 μ g の化合物	100 μ g の化合物 + 1 μ g の 17 β -エストロジオール	1 μ g の 17 β -エストロジオール	ビヒクル
タモキシフェン	71.4 mg	N/A	98.2 mg	42.7 mg
85	41.1 mg	92.4 mg	94.4 mg	26.6 mg
94	28.1 mg	93.7 mg	88.5 mg	22.3 mg
97	27.4 mg	24.3 mg	63.2 mg	30.7 mg
98	29.4 mg	27.9 mg	94.1 mg	35.9 mg
100	59.9 mg	68.7 mg	91.9 mg	23.4 mg
101	65.1 mg	71.0 mg	113.7 mg	27.7 mg
122	46.7 mg	38.7 mg	103.4 mg	30.3 mg
123	39.2 mg	61.4 mg	94.4 mg	26.1 mg
138	28.4 mg	37.9 mg	93.9 mg	24.6 mg
139	30.4 mg	45.0 mg	82.1 mg	20.5 mg
168	43.2 mg	81.7 mg	98.9 mg	25.5 mg

10

20

【0288】

方法 20

6週間の卵巣切除術を施したラットの実験

o v x または シャム o v x の雌の スプラグュー・ドーリー系 CD ラットを、ラコニック・ファーム (Taconic Farm) より術後 1 日で入手した (体重 240 - 275 g)。14 / 10 (明所 / 暗所) 時間の計画の部屋に、1 ケージに 3 または 4 匹のラットを収容し、食べ物 (Purina 500 ラット餌) および水を自由に与えた。すべての実験の処理を動物を入手した後の次の日から開始し、指示に従い、1 週間のうち 5 または 7 日で 6 週間投薬した。いずれの処理も受けていない一群の日齢が合致した疑似手術を施したラットを、各実験について、無傷のエストロゲンを十分に有する対照群として供した。すべての処理物は、処理容量が体重 100 g に付き 0.1 mL であるような所定の濃度で、生理食塩水中 1% ツウイン 80 中に調製した。17 β -エストロジオールをトウモロコシ油に溶かし (20 μ g / mL) に溶かし、皮下的に 0.1 mL / ラットにて輸送させた。用量はすべて群平均体重測定に従って 3 週間の間隔で調整した。

30

【0289】

処理を開始した 5 週間後で、実験の終了の 1 週間前に、各ラットを骨鉱質密度 (BMD) について評価した。近位脛骨 (PT) および第 4 腰椎 (L4) の BMD を二元エネルギー X-線吸光光度計 (Eclipse XR-26, Norland Corp. Ft. Atkins, WI) をを用いて麻酔ラットにて測定した。各ラットの二元エネルギー X-線吸光光度計 (DXA) 測定を以下のように行った: DXA を測定する 15 分前に、ラットに 100 mg / kg のケタミン (Bristol Laboratories, Syracuse, NY) および 0.75 mg / kg のアセプトマジン (Aveco, Ft. Dodge, IA) を腹腔内注射して麻酔処理を行った。ラットをその経路に垂直方向にある DXA スキャナーの下でアクリル製机に置き、脚を広げ、紙テープでその机上に固定した。1.5 mm x 1.5 mm のスキャン解像度を有する 50 mm / 秒のスキャン速度で予備スキャンを行い、PT および L4 における問題の領域を決定した。小さな対象用のソフトウェアを最終 BMD 測定について 0.5 mm x 0.5 mm の解像度を有する 10 m

40

50

m / 秒のスキャン速度で用いた。そのソフトウェアはオペレーターが L 4 の全長をカバーするように 1.5 cm 幅の領域を特定することができる。対象の下にある X - 線源により発せられる X - 線の二元ビーム (46.8 KeV および 80 KeV) を弱める機能を有するソフトウェア、およびその対象の上の所定の領域に沿って動く検出器により、各部位の BMD をコンピューター処理に付した。BMD 値 (g / c m² で表す) および個々のスキャンのデータを統計分析のために格納する。BND 評価の 1 週間後に、ラットを二酸化炭素による窒息により殺し、コレステロールを測定するために採血を行った。子宮を摘出し、秤量を行った。全コレステロールを、コレステロール / HP キットを用いる、ベーリンガー - マンハイム・日立 911 臨床分析器を用いて測定する。統計値を Dunnet 試験で変数を一方向分析を用いて比較した。

10

【 0 2 9 0 】

【 表 2 9 】

表 1 8

実施例 9 8 の化合物を用いる卵巣切除術を施したラット 6 週間実験

処理	BMD (mg/cm ²) ^{a, b}		体重減 (g) ^{a, c}	子宮の重 さ (mg) ^{a, c}	コレステロール (mg/dl) ^{a, c}
	近位脛骨	L 4			
実験 ^d					
疑似 (無傷)	0.211** ±0.003	0.183* ±0.003	43.0* ±6.0	426.4** ±25.0	71.6** ±5.0
ビヒクル (Ovx)	0.189 ±0.004	0.169 ±0.004	62.7 ±8.2	118.2 ±7.8	87.2 ±3.0
実施例 9 8					
0.3 mg/kg、p.o.	0.210** ±0.003	0.173 ±0.003	46.8 ±6.6	149.3 ±4.4	59.0** ±2.2
ラノキシフェン 3 mg/kg、p.o.	0.207** ±0.006	0.170 ±0.003	25.3** ±5.4	191.6** ±9.3	55.0** ±2.4
17β-エストラジ オール 2 μg/ラット、s.c.	0.224** ±0.004	0.169 ±0.004	33.1** ±4.9	426.0** ±18.4	95.5 ±3.9

20

30

^a 平均値 ± S E M

* p < 0.05 (対応するビヒクル値に対して)

40

^b 治療 5 週間後

** p < 0.01 (対応するビヒクル値に対して)

^c 治療 6 週間後^d 毎日の処理 × 7 日 / 週 × 6 週間

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 209/12	(2006.01)	C 0 7 D 209/12	C S P
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 209/08	(2006.01)	C 0 7 D 209/08	
C 0 7 D 209/10	(2006.01)	C 0 7 D 209/10	
C 0 7 D 405/10	(2006.01)	C 0 7 D 405/10	
C 0 7 D 209/52	(2006.01)	C 0 7 D 209/52	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	

(72)発明者 ジェイムズ・ハリソン・ピッカー
 アメリカ合衆国 1 9 0 6 4 ペンシルベニア州スプリングフィールド、クラム・クリーク・ロード 8
 1 6 番

(72)発明者 バリー・サミュエル・コム
 アメリカ合衆国 1 9 0 8 3 ペンシルベニア州ハイバータウン、メルローズ・アベニュー 1 5 0 6 番

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC19 CC34 CC81 DD06 EE01
 4C086 AA01 BC21 BC31 BC50 GA02 GA06 GA07 MA02 MA04 NA14
 ZA81 ZC11
 4C204 CB03 DB07 EB03 FB01 FB17 GB01 GB25