

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4058507号
(P4058507)

(45) 発行日 平成20年3月12日(2008.3.12)

(24) 登録日 平成19年12月28日(2007.12.28)

(51) Int. Cl.

F 1

C 0 7 D 4 0 3 / 1 2	(2 0 0 6 . 0 1)	C O 7 D 4 0 3 / 1 2	C S P
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K 3 1 / 5 0 6	
C 0 7 D 4 0 3 / 1 4	(2 0 0 6 . 0 1)	C O 7 D 4 0 3 / 1 4	
A 6 1 P 4 3 / 0 0	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 P 4 3 / 0 0	1 1 1
A 6 1 P 9 / 1 2	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 P 9 / 1 2	

請求項の数 7 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-199128
 (22) 出願日 平成9年7月10日(1997.7.10)
 (65) 公開番号 特開平11-29569
 (43) 公開日 平成11年2月2日(1999.2.2)
 審査請求日 平成16年6月21日(2004.6.21)

(73) 特許権者 504179255
 国立大学法人 東京医科歯科大学
 東京都文京区湯島1-5-45
 (74) 代理人 100060782
 弁理士 小田島 平吉
 (72) 発明者 山下 春雄
 東京都立川市砂川町4-37-32
 (72) 発明者 慶野 勝幸
 神奈川県川崎市宮前区小台2-20-14
 -301
 (72) 発明者 太田 修治
 神奈川県川崎市中原区下小田中1-22-
 12-301

最終頁に続く

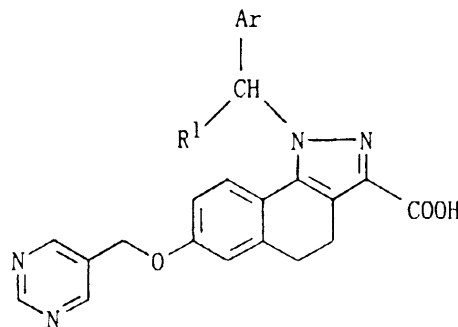
(54) 【発明の名称】 4, 5-ジヒドロ-[1H]-ベンズ[g]インダゾール-3-カルボン酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式

【化1】



式中、Arは置換もしくは未置換のアリール基を表わし、R¹は水素原子、置換もしくは未置換の低級アルキル基、置換もしくは未置換のアリール基、置換もしくは未置換のシクロアルキル基、又は置換もしくは未置換の、N、S及びOから選ばれるヘテロ原子を1~4個含有し且つ一つの環が5もしくは6員環である単環式もしくは二環式の複素環式基を表わす、

で示される4, 5-ジヒドロ-[1H]-ベンズ[g]インダゾール-3-カルボン酸誘

導体又はその塩。

【請求項 2】

A r が低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、低級アルコキシ置換低級アルコキシ基、カルボキシ置換低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基及びアミノ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基又はナフチル基を表わす請求項 1 に記載の 4, 5 - ジヒドロ - [1 H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸誘導体又はその塩。

【請求項 3】

A r が 1 個の低級アルコキシ基で置換されたフェニル基を表わす請求項 1 又は 2 に記載の 4, 5 - ジヒドロ - [1 H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸誘導体又はその塩。

10

【請求項 4】

R¹ が水素原子；低級アルキル基；ヒドロキシ置換低級アルキル基；低級アルコキシ置換低級アルキル基；フェノキシ置換低級アルキル基；低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子及びフェニル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基；ナフチル基；シクロアルキル基；又は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子及びニトロ基から選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていてもよい、N、S 及び O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 4 個含有し且一つの環が 5 もしくは 6 員環である単環式もしくは二環式の複素環式基を表わす請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の 4, 5 - ジヒドロ - [1 H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸誘導体又はその塩。

20

【請求項 5】

複素環式基が、窒素原子を 1 もしくは 2 個含有する 5 もしくは 6 員の単環式芳香族複素環式基を表わす請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の 4, 5 - ジヒドロ - [1 H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸誘導体又はその塩。

【請求項 6】

R¹ が低級アルキル基又は窒素原子を 1 もしくは 2 個含有する 6 員の単環式芳香族複素環式基を表わす請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の 4, 5 - ジヒドロ - [1 H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸誘導体又はその塩。

30

【請求項 7】

A r が 3 - エトキシフェニル基を表わし、そして R¹ がエチル基又は 2 - ピリジル基を表わす請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の 4, 5 - ジヒドロ - [1 H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸誘導体又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規な 4, 5 - ジヒドロ - [1 H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸誘導体又はその塩に関する。本発明の化合物はエンドセリン受容体拮抗作用を有しており、また、本発明の化合物のうち一部のものはホスホジエステラーゼ III 阻害作用をも併有しており、循環障害等の治療剤として有用である。

40

【0002】

【従来の技術】

エンドセリンは、1988年にブタ血管内皮細胞培養上清から単離された21個のアミノ酸残基からなる血管収縮性ペプチドであり、エンドセリン変換酵素でエンドセリン前駆体がプロセッシングされることにより産生される。エンドセリンは、肺、腸、腎、膵、脾、心臓、眼、胎盤、中枢神経系などで広範に産生されることが知られているが、これらの細胞以外でも気管支上皮細胞、血管平滑筋細胞、マクロファージなど多くの細胞で産生されると言われている。エンドセリンには3種類のイソペプチド(エンドセリン - 1、エンド

50

セリン - 2 及びエンドセリン - 3) が知られており、一過性の血管拡張作用とそれに引き続く持続的な血管収縮作用を有している。また、エンドセリンは、心血管系外の作用として、気道、腸管、子宮平滑筋の収縮、細胞増殖、アルドステロン分泌促進など多岐にわたる作用を持つが、これらの作用は2種類のエンドセリン受容体(エンドセリンA受容体及びエンドセリンB受容体)を介して行われると考えられている。このエンドセリンの過剰分泌は種々の疾患、例えば、高血圧症、虚血性心疾患、脳虚血、腎疾患、肝機能障害、動脈硬化症、経皮経管冠動脈形成術(PTCA)後の再狭窄等に関与していると考えられているので、エンドセリン受容体拮抗作用を有する化合物は、これらエンドセリンの過剰分泌により引き起こされる疾患の治療薬としての効果が期待される。

【0003】

これまでにエンドセリン拮抗作用を有する非ペプチド系化合物としては、例えば、ボセタン(EP510526号公報参照)、SB-209670(WO93/8799号公報参照)等が知られているが、これらの化合物だけでは未だ十分とはいえない。

【0004】

また、4,5-ジヒドロ-[1H]-ベンズ[g]インダゾール-3-カルボン酸誘導体としては、1位が置換フェニル基で置換されたある種の4,5-ジヒドロ-1-フェニル-[1H]-ベンズ[g]インダゾール-3-カルボン酸が知られているが(J. Heterocyclic Chem., 13, 545 (1976))、該文献には、エンドセリン拮抗作用については全く記載も示唆もされていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、優れたエンドセリン受容体拮抗作用を示す一群の4,5-ジヒドロ-[1H]-ベンズ[g]インダゾール-3-カルボン酸誘導体又はその塩を提供することにある。

【0006】

本発明の別の目的は、優れたエンドセリン受容体拮抗作用に加えて、優れたホスホジエステラーゼIII阻害作用をも示す一群の4,5-ジヒドロ-[1H]-ベンズ[g]インダゾール-3-カルボン酸誘導体又はその塩を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、4,5-ジヒドロ-[1H]-ベンズ[g]インダゾール-3-カルボン酸の7-位が5-ピリミジニルメトキシ基で置換されており且つ1-位が置換フェニルメチル基で置換された化合物が優れたエンドセリン受容体拮抗作用を示し、そのうちのいくつかの化合物は優れたホスホジエステラーゼIII阻害作用をも併有していることを見出した。

【0008】

しかして、本発明によれば一般式(I)

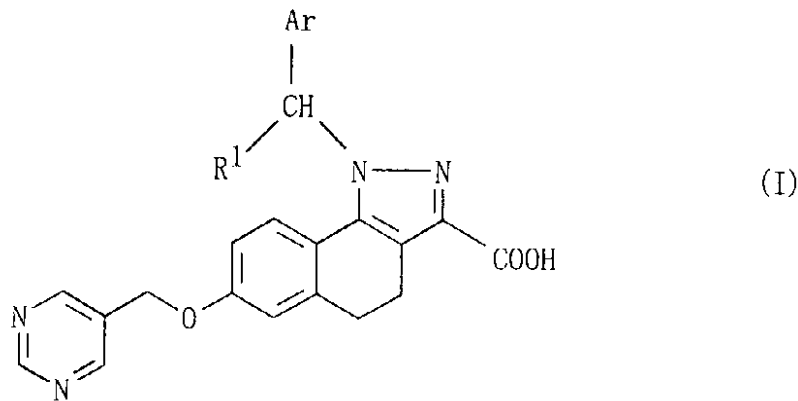
【0009】

【化2】

10

20

30



10

【0010】

式中、Arは置換もしくは未置換のアリール基を表わし、R¹は水素原子、置換もしくは未置換の低級アルキル基、置換もしくは未置換のアリール基、置換もしくは未置換のシクロアルキル基、又は置換もしくは未置換の複素環式基を表わす、
で示される4,5-ジヒドロ-[1H]-ベンズ[g]インダゾール-3-カルボン酸誘導体又はその塩が提供される。

【0011】

本明細書において「低級」なる語は、この語が付された基又は化合物の炭素原子数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味する。

20

【0012】

しかして、「低級アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ヘキシル基等を挙げることができる。また、「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等の炭素原子数が3~8個のシクロアルキル基が挙げられ、「アリール基」としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル基等の炭素原子数が6~14個のアリール基が挙げられ、中でもフェニル又はナフチル基が好ましい。

【0013】

「複素環式基」とは、N、S及びOから選ばれるヘテロ原子を1~4個含有し且一つの環が4~8員環である、単環式もしくは多環の複素環式基であることができ、該基における複素環は、飽和のものであっても不飽和のもの（例えば芳香族）であってよく、また、単環の複素環に単環の炭化水素基が縮合したものであってもよい。しかして、該複素環式基の環の具体例としては、例えばピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、ピリジノチアゾリル、ピロリジニル、ピペリジニル基等を挙げることができる。

30

【0014】

その中でも好ましい「複素環式基」としては、N、S及びOから選ばれるヘテロ原子を1~4個含有し且一つの環が5もしくは6員環である単環式もしくは二環式の不飽和の複素環式基であり、とりわけ、窒素原子を1もしくは2個含有する5もしくは6員の単環式芳香族複素環式基が好ましい。

40

【0015】

前記式(I)において、Arで表されうる「置換もしくは未置換のアリール基」における置換基は、一般に1~5個、好ましくは1~3個であることができ、置換基の種類としては、好ましくは低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、低級アルコキシ置換低級アルコキシ基、カルボキシ置換低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基等を挙げることができる。ここで、「低級アルコキシ基」としては、例えばメトキシ、エト

50

キシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、イソペンチルオキシ基等が挙げられ、「低級アルキルチオ基」としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、イソプロピルチオ基等が挙げられ、「低級アルキレンジオキシ基」としては、例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ基等が挙げられる。また、「ハロゲン置換低級アルコキシ基」としては、例えばトリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基等が挙げられ、「低級アルコキシ置換低級アルコキシ基」としては、例えばメトキシメトキシ、2-メトキシエトキシ基等が挙げられ、「カルボキシ置換低級アルコキシ基」としては、例えばカルボキシメトキシ、2-カルボキシエトキシ基等が挙げられる。一方、ハロゲン原子にはフッ素、塩素、臭素原子等が包含される。

【0016】

前記式(I)において、 R^1 で表されうる「置換もしくは未置換のアルキル基」における置換基は、一般に1~2個、好ましくは1個であることができ、置換基の種類としては、好ましくは低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、フェノキシ基等を挙げることができる。また、 R^1 で表されうる「置換もしくは未置換のアリール基」における置換基は、一般に1~5個、好ましくは1~3個であることができ、置換基の種類としては、好ましくは低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、フェニル基等を挙げることができる。また、 R^1 で表されうる「置換もしくは未置換のシクロアルキル基」における置換基は、一般に1~2個、好ましくは1個であることができ、置換基の種類としては、例えば低級アルキル基、低級アルコキシ基等を挙げることができる。さらに、 R^1 で表されうる「置換もしくは未置換の複素環式基」における置換基は、一般に1~3個、好ましくは1もしくは2個であることができ、置換基の種類としては、好ましくは低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基等を挙げることができる。

【0017】

ここで、上記「ヒドロキシ置換低級アルキル」としては、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル基等が挙げられ、「フェノキシ置換低級アルキル」としては、例えばフェノキシメチル、2-フェノキシエチル基等が挙げられ、「ハロゲン置換低級アルキル」としては、例えばトリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等が挙げられる。また、「アラルキルオキシ基」としては、例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシ基等のアリール低級アルキルオキシ基が含まれる。

【0018】

本発明において、特に好ましい一群の化合物は、 A_r が1個の低級アルコキシで置換されたフェニル基を表わす場合の式(I)の化合物である。

【0019】

また、特に好ましい別の群の化合物は、 R^1 が低級アルキル基又は窒素原子を1もしくは2個含有する6員の単環式芳香族複素環式基を表わす場合の式(I)の化合物である。

【0020】

本発明の式(I)の化合物は、また、塩を形成することができ、その塩の例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などのその他の金属塩；ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩等の脂肪族又は脂環式アミンとの塩；ピロリジン塩、ピペリジン塩、モルホリン塩、ピリジン塩、ピコリン塩等の複素環式アミンとの塩、アンモニウム塩等が挙げられ、中でも製薬学的に許容しうる塩が好ましい。

【0021】

本発明によれば、前記式(I)の化合物は、式

【0022】

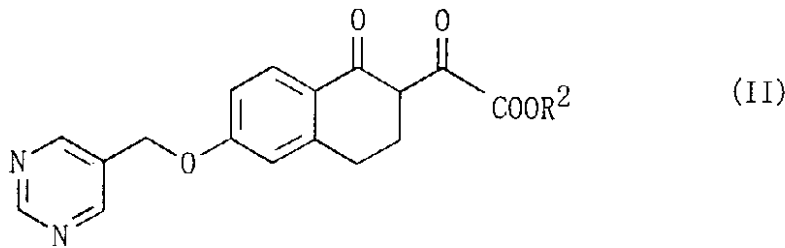
【化3】

10

20

30

40



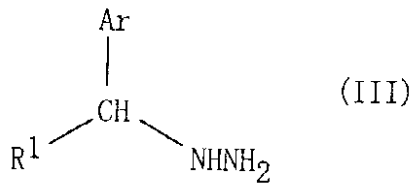
【 0 0 2 3 】

式中、R² は低級アルキル基を表わす、
 で示される化合物を、式

10

【 0 0 2 4 】

【化 4】



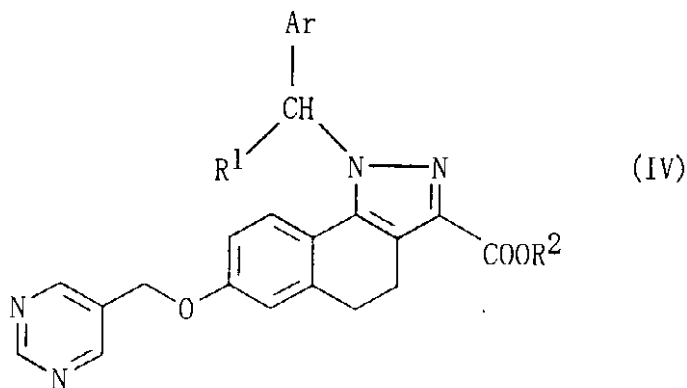
【 0 0 2 5 】

式中、Ar 及び R¹ は前記の意味を有する、
 で示されるヒドラジン誘導体、その水和物又はその塩と反応させ、得られる式

20

【 0 0 2 6 】

【化 5】



30

【 0 0 2 7 】

式中、Ar、R¹ 及び R² は前記の意味を有する、
 で示される 4, 5 - ジヒドロ - [1 H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸低級アルキルエステル誘導体を加水分解することにより製造することができる。

【 0 0 2 8 】

前記式 (I I) の化合物と前記式 (I I I) のヒドラジン誘導体、その水和物又はその塩との反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸類；ジメチルホルムアミド等の中で行うことができる。反応温度は、通常、室温乃至反応混合物の還流温度、好ましくは 50 乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度が適している。

40

【 0 0 2 9 】

式 (I I) の化合物に対する式 (I I I) のヒドラジン誘導体、その水和物又はその塩の使用割合は、一般に、式 (I I) の化合物 1 モル当たり、ヒドラジン誘導体その水和物又はその塩を少なくとも 1 モル、好ましくは 1 . 0 5 ~ 5 モル、さらに好ましくは 1 . 1 ~

50

1.5モル程度用いることができる。

【0030】

なお、本反応における式(III)の化合物として遊離のヒドラジン誘導体又はその水和物を用いる場合は、反応溶媒として酢酸等のカルボン酸類を用いるか又は塩酸等の酸触媒の存在下に反応を行う必要がある。

【0031】

かくして、前記式(IV)の化合物が好収率で生成し、この化合物は加水分解することにより本発明の前記式(I)の化合物に変えることができる。

【0032】

前記式(IV)の化合物の加水分解は、通常のエステルの加水分解に準じて行うことができ、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド等のアミド類又はこれらの混合物等の溶媒中で、アルカリ、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で処理することにより容易に行なうことができる。

【0033】

かくして、本発明が目的とする前記式(I)の化合物が生成する。

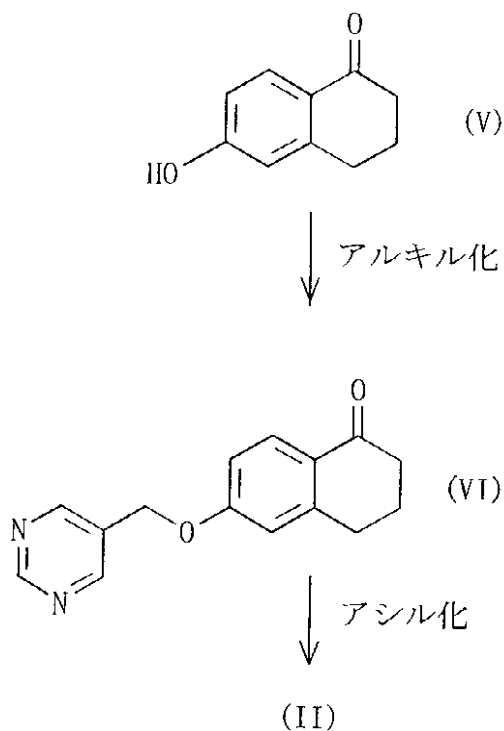
【0034】

上記反応において、出発原料として使用される前記式(II)の化合物は従来の文献に未載の新規な化合物であり、例えば下記反応式1に従って製造することができる。

【0035】

【化6】

反 応 式 1



【0036】

上記反応式1において、先ず、式(V)の1-オキソ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンが5-クロロメチルピリミジンによりアルキル化される。アルキル化は、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、エタノール等の不活性溶媒中、塩基、例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、カリウム-t-ブトキシド等の存在

10

20

30

40

50

下に行うことができる。得られる前記式(VI)の1-オキソ-6-(5-ピリミジニルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンは、次いで、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ベンゼン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、カリウム-t-ブトキシド等の塩基の存在下に蓚酸ジアルキルで処理することにより、式(II)の化合物に変えることができる。

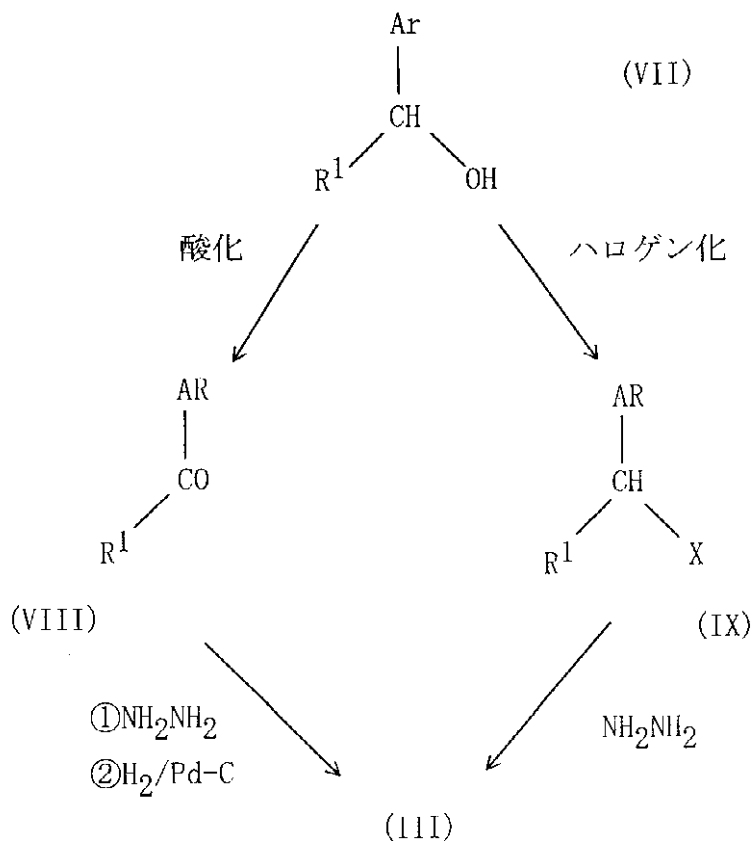
【0037】

また、前記反応において、一方の出発原料として使用される前記式(III)の化合物、その水和物又はその塩も、その大部分は従来文献に未載の新規な化合物であり、例えば下記反応式2に従って製造することができる。

【0038】

【化7】

反 応 式 2



【0039】

上記各式中、Xは塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子を表わし、Ar及びR¹は前記の意味を有する。

【0040】

なお、上記反応式2における反応条件等の詳細は、後記実施例30及び43を参照されたい。

【0041】

前記反応における前記式(IV)の化合物は、また、下記反応式3に示される方法によっても製造することができる。

【0042】

10

20

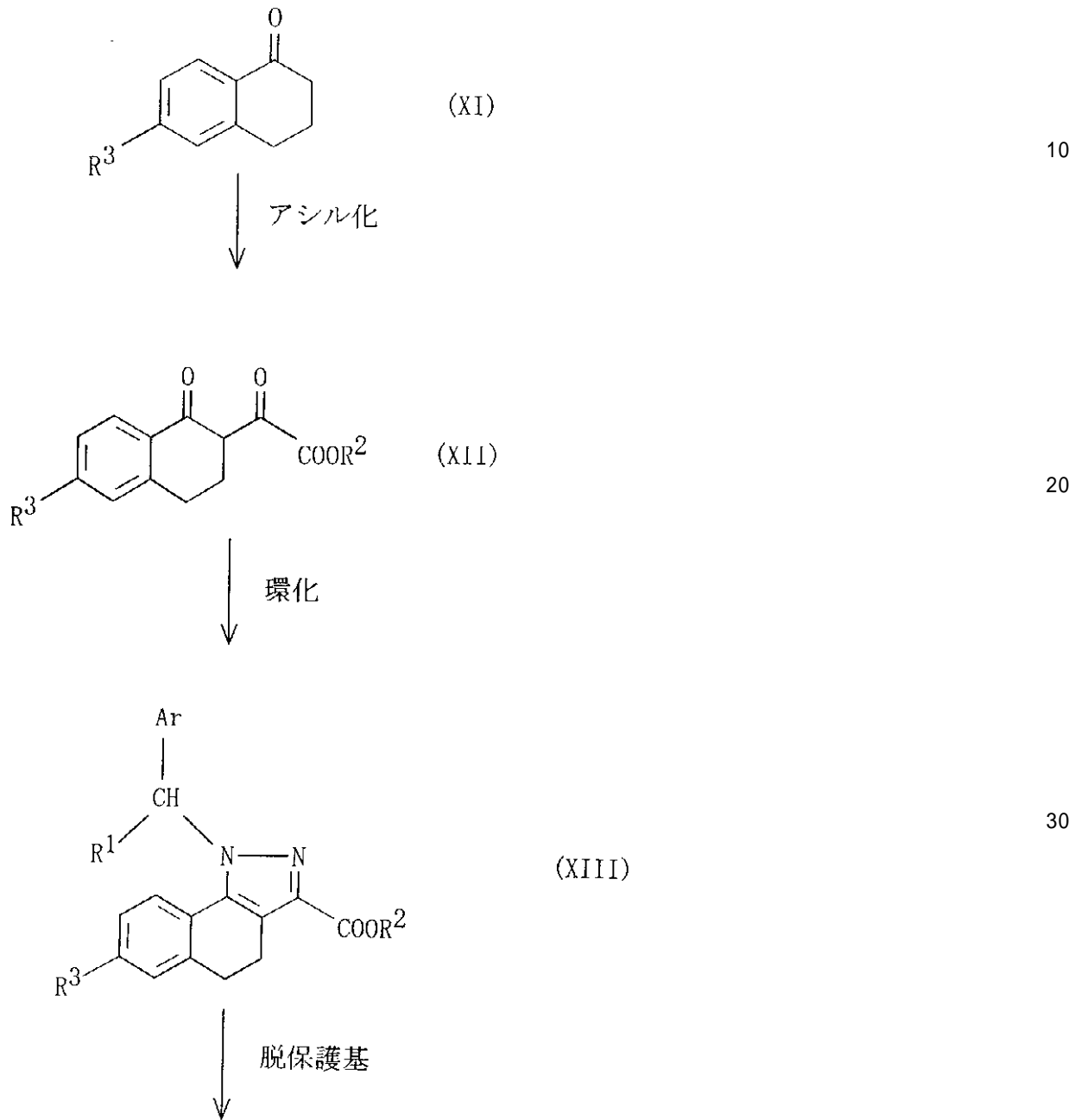
30

40

50

【化8】

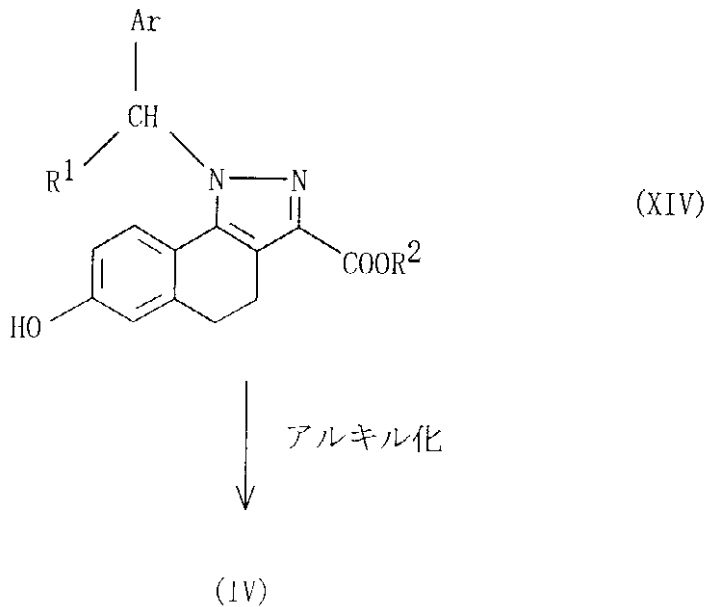
反応式 3



【0043】

【化9】

40



10

【0044】

上記各式中、 R^3 はベンジルオキシ基等のヒドロキシ基に変換しうる基を表わし、 A_r 、 R^1 及び R^2 は前記の意味を有する。

20

【0045】

なお、上記反応式3における反応条件等の詳細は、後記実施例76を参照されたい。

【0046】

本明細書において説明した反応において、基 A_r 又は R^1 中にアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基等の反応に関与する可能性のある基を含有している場合、該基は適当な保護基、例えばアミノ基については *t*-ブトキシカルボニル基、ヒドロキシ基についてはメトキシメチル基、カルボキシル基についてはメチルエステル等で適宜保護しておき、反応終了後に該保護基を脱離するようにするのが有利である。

【0047】

かくして、本発明の方法に従い製造される前記式(I)の化合物又はその塩は、それ自体既知の手段、例えば再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の方法により、反応混合物から単離、精製することができる。

30

【0048】

【発明の効果】

以上に説明した本発明の式(I)で表わされる4,5-ジヒドロ-[1H]-ベンズ[g]インダゾール-3-カルボン酸誘導体又はその塩は、優れたエンドセリン受容体拮抗作用を有しており、エンドセリン類の過剰分泌が関与する疾病、例えば、高血圧症、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、脳血管攣縮、腎不全、肝機能障害、動脈硬化症、PTCA後の再狭窄などの予防、処置等に有用である。

【0049】

また、本発明の式(I)の化合物のうち一部のものは、優れたエンドセリン受容体拮抗作用に加えて、ホスホジエステラーゼIII阻害作用をも有しており、上記疾病のうち特に高血圧症、狭心症、心筋梗塞、PTCA後の再狭窄の予防、処置等に有用である。

40

【0050】

本発明の式(I)の化合物又はその塩のエンドセリン受容体拮抗作用及びホスホジエステラーゼIII阻害作用は次のようにして測定することができる。

【0051】

(1) エンドセリン受容体拮抗作用の測定

エンドセリン(ET)受容体サブタイプのうち ET_A サブタイプへのET結合および ET_B サブタイプへのET結合の測定は、それぞれブタ胸部大動脈の粗レセプター膜画分および

50

ヒト胎盤の粗レセプター膜画分を使用して行った。組織(約40g)は洗浄後、ハサミで細切し、4倍容のA溶液[20mM HEPES(N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸)、3mM EGTA(エチレンジグリコールビス(2-アミノエチルエーテル)-N,N,N',N'-テトラ酢酸)、5mM EDTA(エチレンジアミンテトラ酢酸)、2µg/ml アプロチニン、3µg/ml ロイペプチン、3µg/ml ペプスタチンA、0.25mg/ml バシトラシン、0.25M ショ糖]の中でウルトララックスを用いてホモジナイズした。8,000gで20分遠心し、その上清を更に80,000gで60分遠心した。沈殿物をA溶液に懸濁し、粗レセプター膜画分として70%で小分け凍結保存した。ラジオ・リガンドとして¹²⁵I-ET-1(81.4TBq/mmol、デュポン社製、米国)を325Bq添加し、粗レセプター膜画分(20µg蛋白量)および被験化合物を加えた。非特異的結合は125nMのET-1を添加して測定した。反応は、0.2mlのB溶液(30mM HEPES、0.15M NaCl、5mM MgCl₂、0.5mg/ml バシトラシン、1mg/ml ウシ血清アルブミン、pH7.0)中で25°Cで120分間行った。遊離および膜結合放射性リガンドを分離するために0.3%ポリエチレンイミン処理したグラスフィルター(GF/C、ワットマン社製、米国)上に急速ろ過し、氷冷B溶液で2回洗浄し、フィルター状に残存する放射活性をガンマ・カウンターで測定した。

10

【0052】

本発明の化合物の測定結果を下記に示す。

【0053】

20

IC50 (nM)

化合物	ETA受容体	ETB受容体
実施例2	31	140
実施例14	16.8	115
実施例34	4.5	153
実施例41	7.4	92
実施例70	2.5	11.3

30

(2) ホスホジエステラーゼIII 阻害作用の測定

ホスホジエステラーゼIIIの調製は、フロッドシャム等の方法(Eur. J. Pharmacol. 211巻, 383-391頁, 1992年)に従って行った。

【0054】

即ち、ハートリー系雄性モルモット(400-600g)の摘出心臓に8倍容の溶液C[10mM トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン-酢酸緩衝液、pH=7.5, 2mM 塩化マグネシウム、1mM ジチオスレイトール、2,000units/ml アプロチニン、50µM フェニルメチルスルフォニルフロライド]を加え、ハサミで細切りした後、ポリトロンで10秒間3回ホモジナイズした。40,000gで30分間遠心した上清をDEAE-セルロースカラムにかけ、0.2~0.6M酢酸ナトリウム(pH6.5)の直線濃度勾配にて溶出し、0.4~0.5Mの溶出画分をプールし、ホスホジエステラーゼIIIの酵素画分とした。

40

【0055】

ホスホジエステラーゼIII阻害作用の測定は、トンブソン等の方法(Adv. Cycl. Nucl. Res. 10巻, 69頁, 1979年)に準拠して行った。

【0056】

即ち、反応溶液[40mM トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン-塩酸緩衝液、pH=8.0, 5mM 塩化マグネシウム、1mM ジチオスレイトール、0.1µM [³H]cAMP]0.4mlに被験化合物およびホスホジエステラーゼIIIの酵素画分を

50

加え、30 で10分間反応させた。反応終了後、5'-ヌクレアーゼを加えて、ホスホジエステラーゼIIIの反応生成物である $[^3\text{H}]$ 5'-AMPを $[^3\text{H}]$ アデノシンに変換し、陰イオン交換体を用いて反応液中の $[^3\text{H}]$ cAMPと $[^3\text{H}]$ アデノシンを分離した。後者の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定し、ホスホジエステラーゼIII阻害活性を算出した。

【0057】

本発明の化合物の測定結果を下記に示す。

【0058】

化合物	IC ₅₀ (nM)
実施例34	75
実施例70	580

10

かくして、本発明の前記式(I)の化合物又はその塩は、エンドセリン受容体拮抗剤として、ヒト、その他の哺乳動物に対する治療、処置のため、経口投与又は非経口投与(例えば筋注、静注、直腸投与、経皮投与など)することができる。

【0059】

本発明の化合物は、薬剤として用いる場合、その用途に応じて、固体形態(例えば錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、トローチ錠など)、半固体形態(例えば坐剤、軟膏など)又は液体形態(注射剤、乳剤、懸濁液、ローション、スプレーなど)のいずれかの製剤形態に調製して用いることができる。しかして、上記製剤に使用し得る無毒性の添加物としては、例えばでん粉、ゼラチン、ブドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、p-ヒドロキシ安息香酸アルキルエステル、シロップ、エタノール、プロピレングリコール、ワセリン、カーボワックス、グリセリン、塩化ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。該薬剤はまた、治療学的に有用な他の薬剤を含有することもできる。

20

【0060】

該薬剤中における本発明の化合物の含有量はその剤形に応じて異なるが、一般に、固体及び半固体形態の場合には0.1~50重量%の濃度で、そして液体形態の場合には0.05~10重量%の濃度で含有していることが望ましい。

30

【0061】

本発明の化合物の投与量は、対象とするヒトをはじめとする温血動物の種類、投与経路、症状の軽重、医者診断等により広範に変えることができるが、一般には、1日当たり、0.05~100mg/kg、好適には0.1~50mg/kgとすることができる。しかし、上記の如く患者の症状の軽重、医者診断に応じて上記範囲の下限よりも少ない量又は上限よりも多い量を投与することはもちろん可能である。上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与することができる。

【0062】

【実施例】

以下、実施例及び製造例により本発明をさらに具体的に説明する。

40

【0063】

実施例1

A. 5-クロロメチルピリミジンの合成:

5-メチルピリミジン(60g、0.637モル)、N-クロロコハク酸イミド(115g、0.861モル)および四塩化炭素(1.5l)の混合物に過酸化ベンゾイル(6g、0.025モル)を加え20時間加熱還流した。放冷後、不溶物を濾過し、少量の四塩化炭素で洗浄し、濾液を減圧濃縮した。得られた油状物を酢酸エチル:ヘキサン(1:2)を用いてシリカゲル(1kg)上のクロマトグラフィにかけ、酢酸エチル:ヘキサン

50

(1 : 2)、次いで酢酸エチルで溶出して、目的化合物(31.2 g、38%)を油状物として得た。この化合物は不安定であるからすぐに次の反応に用いた。

【0064】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 9.20 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 4.59 (s, 2H)。

【0065】

B. 1 - オキソ - 6 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレンの合成:

1 - オキソ - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン(38 g、0.234モル)、炭酸カリウム(48 g、0.347モル)およびN, N - ジメチルホルムアミド(250 ml)の混合液に60 で加温攪拌下、上記A工程で得た化合物(31 g、0.241モル)のN, N - ジメチルホルムアミド(25 ml)の混合液を滴下し18時間同温度で攪拌した。不溶物を濾過し、N, N - ジメチルホルムアミド(50 ml)、次いでクロロホルム(2 x 150 ml)で洗浄した。N, N - ジメチルホルムアミドの濾液を減圧下溶媒を留去し、得られた結晶性残留物を先のクロロホルムの洗浄液に溶解した。このものにクロロホルム(300 ml)を追加し、水洗(2 x 200 ml)、乾燥(硫酸マグネシウム)した。クロロホルム溶液は、シリカゲル(500 g)上のクロマトグラフィ にかき、クロロホルム:メタノール(100:1)、次いでクロロホルム:メタノール(10:1)で溶出し淡黄色固体を得た。このものを酢酸エチルから結晶化して、目的化合物(55.7 g、93%)を淡黄色結晶として得た。

【0066】

融点: 146.5 ~ 147

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 9.23 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.05 (d, J = 8.6, 1H), 6.90 (dd, J = 2.5, 8.6, 1H), 6.80 (d, J = 2.5, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.94 (t, J = 5.9, 2H), 2.62 (dd, J = 5.5, 6.8, 2H), 2.35 ~ 1.95 (m, 2H)。

【0067】

C. 1 - オキソ - 6 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフト - 2 - グリオキシル酸メチルエステルの合成:

ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(28%、62.7 g、0.33モル)を減圧下メタノールを留去し、無水テトラヒドロフラン(800 ml)に懸濁した。この懸濁液に、アルゴン雰囲気・氷冷攪拌下、上記B工程で得た化合物(55.0 g、0.22モル)、蔞酸ジメチル(33.3 g、0.282モル)および無水テトラヒドロフラン(1600 ml)の混合液を一度に加え、室温で1時間攪拌した。反応液に1N塩酸(325 ml)、飽和食塩水(500 ml)を加え分液し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧下溶媒を留去した。得られた固体をメタノールから結晶化して、目的化合物(62.8 g、85%)を淡黄色結晶として得た。

【0068】

融点: 136.5 ~ 137.5

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 15.85 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.04 (d, J = 8.5, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 8.5, 1H), 6.82 (d, J = 2.5, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.15 ~ 2.85 (m, 4H)。

【0069】

D. 1 - ベンジル - 4, 5 - ジヒドロ - 7 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - [1H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸メチルエステルの合成:

上記C工程で得た化合物(170 mg、0.5ミリモル)を酢酸(3 ml)に溶解し、ベンジルヒドラジン塩酸塩(88 mg、0.55ミリモル)を加えて60 で一晩攪拌した。反応液に氷水(30 ml)を加え25%アンモニア水(4 ml)でアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した(2 x 20 ml)。抽出液を合し水洗(2 x 30 ml)、乾燥

10

20

30

40

50

(硫酸マグネシウム)後、減圧下溶媒を留去した。得られた固体をクロロホルム-メタノールから結晶化して、目的化合物(169mg、70%)を無色結晶として得た。

【0070】

融点: 202 ~ 203

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 9.21 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.45 ~ 6.90 (m, 7H), 6.72 (dd, $J = 2.6, 8.4$, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.20 ~ 2.80 (m, 4H)。

【0071】

E. 1-ベンジル-4,5-ジヒドロ-7-(5-ピリミジニルメトキシ)-[1H]-ベンズ[g]インダゾール-3-カルボン酸の合成:

上記D工程で得た化合物(230mg、0.54ミリモル)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、2N水酸化ナトリウム(3ml)を加えて一晩攪拌した。2N水酸化ナトリウム(2ml)を追加しさらに24時間攪拌を続けた後、5N塩酸(3ml)を加え酸性とした。水(20ml)を加え、この溶液を酢酸エチルで抽出した(2×20ml)。有機層を合し、水洗(2×20ml)、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた固体をメタノールで洗浄して、目的化合物(206mg、92%)を無色固体として得た。

【0072】

融点: 235.5 ~ 237

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 12.50 (br. s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 7.50 ~ 6.95 (m, 7H), 6.87 (dd, $J = 2.5, 8.5$, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.88 (br. s, 4H)。

【0073】

元素分析値 ($\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ として)

計算値(%): C 69.89、H 4.89、N 13.58。

【0074】

実測値(%): C 69.80、H 4.80、N 13.58。

【0075】

実施例2

A. 3-メトキシベンジルヒドラジンの合成:

ヒドラジン・1水和物(10g、0.2モル)のエタノール(35ml)溶液に加熱還流下、3-メトキシベンジルクロリド(5.0g、32ミリモル)のエタノール(15ml)溶液を30分かけて滴下した。さらに2時間還流した後、減圧下溶媒を留去した。油状残留物をエチル(2×30ml)で抽出し、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をクロロホルム:メタノール(20:1)を用いてシリカゲル(40g)上のクロマトグラフィにかけ、目的化合物を含む粗画分を得た。次いで蒸留(120 ~ 123 / 1 ~ 2 mmHg)により目的化合物(2.9g、60%)を無色油状物として得た。

【0076】

B. 4,5-ジヒドロ-1-(3-メトキシベンジル)-7-(5-ピリミジニルメトキシ)-[1H]-ベンズ[g]インダゾール-3-カルボン酸メチルエステルの合成:

1-オキソ-6-(5-ピリミジニルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフト-2-グリオキシル酸メチルエステル(340mg、1ミリモル)を酢酸(10ml)に溶解し、上記A工程で得た化合物(190mg、1.25ミリモル)を加えて60℃で3時間攪拌した。反応液に氷水(50ml)を加え25%アンモニア水(15ml)でアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した(2×40ml)。抽出液を合し水洗(2×30ml)、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物を少量のクロロホルムに溶解し、酢酸エチルを用いてシリカゲル(50g)上のクロマトグラフィにかけ、得られた固体をクロロホルム-メタノールから結晶化して、目的化合物(300mg、65%)を無色結晶として得た。

10

20

30

40

50

【0077】

融点：184～184.5

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 9.24 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 7.35～7.15 (m, 2H), 7.00～6.60 (m, 5H), 5.67 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.25～2.75 (m, 4H)。

【0078】

C. 4, 5 - ジヒドロ - 1 - (3 - メトキシベンジル) - 7 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - [1H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸の合成：上記B工程で得た化合物 (195 mg、0.43 ミリモル) をテトラヒドロフラン (20 ml) - メタノール (10 ml) の混合液に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム (5 ml) を加えて48時間攪拌した。次いで1 N 塩酸 (12 ml) を加え酸性とした後、テトラヒドロフランおよびメタノールを留去した。残留物に水を加えて析出した固体を濾取し、水およびメタノールで順次洗浄した。減圧下、乾燥して、目的化合物 (152 mg、80%) を無色固体として得た。

10

【0079】

融点：220～221

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 12.65 (br. s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 7.38 (d, $J = 8.8$, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.06 (d, $J = 2.4$, 1H), 7.00～6.50 (m, 4H), 5.68 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.89 (s, 4H)。

20

【0080】

元素分析値 (C₂₅H₂₂N₄O₄として)

計算値 (%) : C 67.86、H 5.01、N 12.66。

【0081】

実測値 (%) : C 67.62、H 4.90、N 12.54。

【0082】

実施例3～26

置換ベンジルハライドを実施例2と同様に処理して表1、2及び3の化合物が得られた。

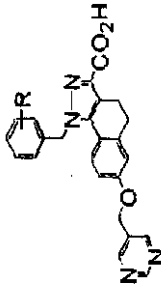
30

【0083】

【表1】

表 1

実施例	R	融点(°C) (分解点)	¹ HMR(DMSO-d ₆)(δ)
実施例 3	o-トキシ	250.5-255 (分解点)	12.60(br.s,1H),9.15(s,1H),8.87(s,2H),7.40-6.70(m,6H),6.52 (dd,J=1.3,7.5,1H),5.59(s,2H),5.18(s,2H),3.89(s,3H),2.89(s,3H)
実施例 4	p-トキシ	222.5-224.5	12.60(br.s,1H),9.15(s,1H),8.88(s,2H),7.43(d,J=8.6,1H),7.15-6.80 (m,6H),5.64(s,2H),5.18(s,2H),3.71(s,3H),2.87(s,3H)
実施例 5	o-メチル	260.5-262.5	12.60(br.s,1H),9.15(s,1H),8.87(s,2H),7.40-7.00(m,5H),7.00-6.75 (m,1H),6.50-6.30(m,1H),5.67(s,2H),5.17(s,2H),2.91(s,4H),2.37(s,3H)
実施例 6	m-メチル	232.5-235	12.65(br.s,1H),9.16(s,1H),8.89(s,2H),7.38(d,J=8.6,1H),7.30-6.70 (m,6H),5.68(s,2H),5.19(s,2H),2.88(s,4H),2.26(s,3H)
実施例 7	p-メチル	252.5-256.5 (分解点)	12.65(br.s,1H),9.16(s,1H),8.89(s,2H),7.40(d,J=8.6,1H),7.25-6.75 (m,6H),5.67(s,2H),5.18(s,2H),2.87(s,4H),2.26(s,3H)
実施例 8	o-クロル	267.5-269 (分解点)	9.15(s,1H),8.87(s,2H),7.65-6.75(m,6H),6.60-6.40(m,1H),5.70(s,2H), 5.16(s,2H),2.90(s,4H)
実施例 9	m-クロル	241-244.5	12.70(br.s,1H),9.16(s,1H),8.89(s,2H),7.50-7.25(m,3H),7.25-6.80 (m,4H),5.76(s,2H),5.20(s,2H),2.89(s,4H)
実施例 10	p-クロル	266.5-273 (分解点)	12.53(br.s,1H),9.16(s,1H),8.89(s,2H),7.50-7.25(m,3H),7.20-7.00 (m,3H),6.88(dd,J=2.4,8.6,1H),5.73(s,2H),5.19(s,2H),2.88(s,4H)
実施例 11	o-ニトロ	258-265 (分解点)	12.70(br.s,1H),9.15(s,1H),8.87(s,2H),8.35-8.10(m,1H),7.85-7.45 (m,2H),7.30-7.00(m,2H),7.00-6.55(m,2H),6.08(s,2H),5.18(s,2H), 2.92(s,4H)
実施例 12	m-ニトロ	270.5-272	12.80(br.s,1H),9.16(s,1H),8.88(s,2H),8.25-7.90(m,2H),7.80-7.30 (m,3H),7.20-7.00(m,1H),7.00-6.75(m,1H),5.91(s,2H),5.19(s,2H), 2.90(s,4H)
実施例 13	p-ニトロ	269-271.5	9.15(s,1H),8.88(s,2H),8.35-8.35(m,2H),7.50-7.20(m,3H),7.20-6.95 (m,1H),6.86(dd,J=2.6,8.6,1H),5.91(s,2H),5.18(s,2H),2.90(s,4H)



【 0 0 8 4 】

【 表 2 】

10

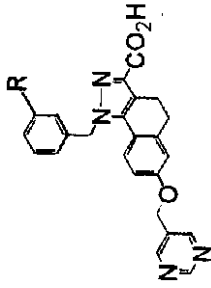
20

30

40

表 2

実施例	R	融点(°C)	¹ HNMR(DMSO-d ₆)(δ)
			実施例 14
実施例 15	プロピルキシ	200.5-203	9.16(s,1H),8.88(s,2H),7.39(d,J=8.6,1H),7.30-6.50(m,6H),5.68(s,2H),5.19(s,2H),3.86(t,J=6.5,2H),2.89(s,4H),1.90-1.45(m,2H),0.93(t,J=7.0,3H)
実施例 16	イソプロピルキシ	212-215	9.16(s,1H),8.89(s,2H),7.55-6.50(m,7H),5.68(s,2H),5.19(s,2H),4.70-4.35(m,1H),2.88(s,4H),1.20(d,J=6.0,6H)
実施例 17	ホキシメキシ	211.5-215.5	9.16(s,1H),8.89(s,2H),7.40(d,J=8.6,1H),7.30-6.60(m,6H),5.70(s,2H),5.19(s,2H),5.12(s,2H),3.33(s,3H),2.89(s,4H)
実施例 18	メチルチオ	225.5-230.5 (分解点)	9.16(s,1H),8.89(s,2H),7.60-6.65(m,7H),5.71(s,2H),5.19(s,2H),2.89(s,4H),2.40(s,3H)



【 0 0 8 5 】

【 表 3 】

10

20

30

40

表 3

実施例	R	融点(°C)	¹ HNMR(DMSO-d ₆)(δ)
実施例 19	2,3-ジメチル フェニル	203-205.5	9.16(s,1H),8.88(s,2H),7.28(d,J=8.6,1H),7.15-6.70(m,4H),6.16(dd,J=3.5,5.7,1H),5.64(s,2H),5.18(s,2H),3.83(s,3H),3.80(s,3H),2.88(s,4H)
実施例 20	3,4-ジメチル フェニル	218.5-221	12.60(br.s,1H),9.16(s,1H),8.89(s,2H),7.45(d,J=8.6,1H),7.07(d,J=2.4,1H),7.00-6.75(m,3H),6.49(dd,J=1.9,8.2,1H),5.63(s,2H),5.19(s,2H),3.70(s,3H),3.69(s,3H),2.87(s,4H)
実施例 21	3,5-ジメチル フェニル	224-228.5	12.65(br.s,1H),9.16(s,1H),8.89(s,2H),7.40(d,J=8.6,1H),7.15-6.80(m,3H),6.38(t,J=2.2,1H),6.21(d,J=2.2,2H),5.64(s,2H),5.19(s,2H),3.67(s,6H),2.88(s,4H)
実施例 22	2,5-ジメチル フェニル	208.5-211	12.65(br.s,1H),9.16(s,1H),8.89(s,2H),7.26(d,J=8.4,1H),7.20-6.75(m,4H),6.07(d,J=2.6,1H),5.57(s,2H),5.19(s,2H),3.83(s,3H),3.56(s,3H),2.89(s,4H)
実施例 23	1-ナフチル	280-283 (分解点)	9.14(s,1H),8.84(s,2H),8.30-7.05(m,8H),6.85-6.50(m,2H),6.19(s,2H),5.12(s,2H),2.94(s,4H)
実施例 24	2-ナフチル	270-271.5 (分解点)	12.70(br.s,1H),9.15(s,1H),8.86(s,2H),8.00-7.75(m,3H),7.65-7.20(m,5H),7.06(d,J=2.5,1H),6.85(dd,J=2.5,8.5,1H),5.90(s,2H),5.15(s,2H),2.91(s,4H)
実施例 25	2,3-メチレン シオキシフェニル	284.5-285.5 (分解点)	9.17(s,1H),8.90(s,2H),7.43(d,J=8.4,1H),7.15-6.70(m,4H),6.40-6.25(m,1H),6.08(s,2H),5.63(s,2H),5.20(s,2H),2.87(s,4H)
実施例 26	3,4-メチレン シオキシフェニル	263.5-267 (分解点)	9.16(s,1H),8.89(s,2H),7.44(d,J=8.6,1H),7.20-6.45(m,5H),5.92(s,2H),5.61(s,2H),5.20(s,2H),2.87(s,4H)

【 0 0 8 6 】

実施例 27

A. 4, 5 - ジヒドロ - 1 - (3 - メトキシメトキシベンジル) - 7 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - [1 H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸メチルエステルの合成 :

3 - メトキシメトキシベンジルヒドラジンと 1 - オキソ - 6 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフト - 2 - グリオキシル酸メチルエステルを用い実施例 2 の B 工程と同様に処理して、目的化合物を無色結晶として得た。

【 0 0 8 7 】

融点 : 178 ~ 180 . 5

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 9.21 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.35 ~ 7.10 (m, 2H), 7.05 ~ 6.60 (m, 5H), 5.67 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.20 ~ 2.80 (m, 4H)。

【0088】

B. 4, 5 - ジヒドロ - 1 - (3 - メトキシメトキシベンジル) - 7 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - [1H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸の合成:

上記A工程で得た化合物を実施例2のC工程と同様に加水分解して、目的化合物(実施例17の化合物)を無色固体として得た。

【0089】

元素分析値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$ として)

計算値(%): C 66.09、H 5.12、N 11.86。

【0090】

実測値(%): C 65.79、H 5.03、N 11.74。

【0091】

C. 4, 5 - ジヒドロ - 1 - (3 - ヒドロキシベンジル) - 7 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - [1H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸の合成:

上記B工程で得た化合物(110mg、0.23ミリモル)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に6N塩酸(2ml)を加え室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し氷水(50ml)を加え析出した固体を濾取し、水および酢酸エチルで洗浄した。減圧下、乾燥して、目的化合物(88mg、88%)を無色固体として得た。

【0092】

融点: 251 ~ 255.5

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 12.65 (br. s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 7.37 (d, J = 8.4, 1H), 7.30 ~ 6.80 (m, 3H), 6.75 ~ 6.35 (m, 3H), 5.63 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 2.89 (s, 4H)。

【0093】

元素分析値 ($\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%): C 66.58、H 4.77、N 12.94。

【0094】

実測値(%): C 66.51、H 4.61、N 12.78。

【0095】

実施例28

A. 4, 5 - ジヒドロ - 1 - (3 - ヒドロキシベンジル) - 7 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - [1H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸メチルエステルの合成:

実施例27のA工程で得た4, 5 - ジヒドロ - 1 - (3 - メトキシメトキシベンジル) - 7 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - [1H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸メチルエステル(308mg、0.63ミリモル)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に6N塩酸(3ml)を加え室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、氷水(50ml)を加え飽和重曹水でアルカリ性とした。クロロホルム(2 x 50ml)で抽出し、抽出液を水洗、乾燥した。減圧下溶媒を留去し、固体残留物を酢酸エチルで洗浄して、目的化合物(187mg、66%)を淡黄色固体として得た。

【0096】

融点: 217.5 ~ 221.5

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 9.20 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.44 (br. s, 1H), 7.35 ~ 7.05 (m, 2H), 7.05 ~ 6.60 (m, 4H), 6.50 ~ 6.30 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.30 ~ 2.70 (m, 4H)。

【0097】

10

20

30

40

50

B. 4, 5 - ジヒドロ - 1 - (3 - メトキシカルボニルメトキシベンジル) - 7 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - [1 H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸メチルエステルの合成 :

上記 A 工程で得た化合物 (150 mg、0.34 ミリモル)、炭酸カリウム (52 mg、0.37 ミリモル) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液にクロロ酢酸メチルエステル (40 mg、0.37 ミリモル) を加え 60 ° で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し氷水 (50 ml) を加えクロロホルム (2 × 30 ml) で抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた固体残留物をエーテルで洗浄して、目的化合物 (149 mg、85%) を無色固体として得た。

【 0098 】

融点 : 183.5 ~ 186.5

¹H NMR (CDCl₃) : 9.21 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.40 ~ 7.05 (m, 2H), 7.05 ~ 6.65 (m, 5H), 5.67 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.20 ~ 2.80 (m, 4H)。

【 0099 】

C. 1 - (3 - カルボキシメトキシベンジル) - 4, 5 - ジヒドロ - 7 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - [1 H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸の合成 :

上記 B 工程で得た化合物 (120 mg、0.23 ミリモル) を実施例 2 の C 工程と同様に加水分解して、目的化合物 (98 mg、86%) を無色固体として得た。

【 0100 】

融点 : 280 ~ 281

¹H NMR (DMSO - d₆) : 12.69 (br. s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 7.50 ~ 6.50 (m, 7H), 5.69 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.88 (s, 4H)。

【 0101 】

元素分析値 (C₂₆H₂₂N₄O₆ · 1 / 4 H₂O として)

計算値 (%) : C 63.60、H 4.62、N 11.41。

【 0102 】

実測値 (%) : C 63.68、H 4.45、N 11.22。

【 0103 】

実施例 29

A. 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノベンジルヒドラジンの合成 :

ヒドラジン・1水和物 (1.32 g、26.4 ミリモル) のエタノール (20 ml) 溶液に加熱還流下、3 - tert - ブトキシカルボニルアミノベンジルクロリド (1.06 g、4.4 ミリモル) のエタノール (10 ml) 溶液を 5 分かけて滴下した。さらに 0.5 時間還流した後、減圧下溶媒を留去し、得られた油状残留物をエーテル (2 × 20 ml) で抽出した。抽出液を減圧濃縮し、得られた残留物をクロロホルム : メタノール (10 : 1) を用いてシリカゲル (50 g) 上のクロマトグラフィ にかけて、目的化合物 (0.91 g、87%) を油状物として得た。

【 0104 】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.60 ~ 6.85 (m, 4H), 6.66 (br. s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.54 (br. s, 3H), 1.52 (s, 9H)。

【 0105 】

B. 1 - (3 - tert - ブトキシカルボニルアミノベンジル) - 4, 5 - ジヒドロ - 7 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - [1 H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸メチルエステルの合成 :

上記 A 工程で得た化合物 (900 mg、3.8 ミリモル) と 1 - オキソ - 6 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフト - 2 - グリオキシル酸メチルエステルを用い実施例 2 の B 工程と同様に処理して、目的化合物 (577 mg、70%)

10

20

30

40

50

を無色結晶として得た。

【0106】

融点：221～222.5

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)： 9.21 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.45～6.85 (m, 4H), 6.85～6.65 (m, 2H), 6.50～6.35 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.20～2.85 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。

【0107】

C. 1 - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノベンジル) - 4, 5 - ジヒドロ - 7 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - [1H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸の合成：

上記B工程で得た化合物 (120mg、0.22ミリモル) を実施例2のC工程と同様に加水分解して、目的化合物 (103mg、88%) を無色固体として得た。

【0108】

融点：225.5～226.5

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)： 9.15 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 7.50～7.00 (m, 5H), 7.00～6.75 (m, 1H), 6.75～6.50 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.89 (s, 4H), 1.44 (s, 9H)。

【0109】

D. 1 - (3 - アミノベンジル) - 4, 5 - ジヒドロ - 7 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - [1H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸・塩酸塩の合成：

上記C工程で得た化合物 (65mg、0.12ミリモル) の酢酸エチル (3ml) 溶液に濃塩酸 (1ml) を加え室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、氷水 (30ml) を加え析出した固体を濾取し水洗した。減圧下、乾燥して、目的化合物 (39mg、74%) を無色固体として得た。

【0110】

融点：195.5～199

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)： 9.16 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 7.55～6.70 (m, 7H), 5.74 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 2.89 (s, 4H)。

【0111】

実施例30

A. 3 - メトキシ - - メチルベンジルヒドラジンの合成：

3' - メトキシアセトフェノン (1.5g、10ミリモル)、無水ヒドラジン (1.28g、40ミリモル) および乾燥エタノール (10ml) の混合物を3時間加熱還流した後、減圧下、溶媒を留去した。残留物を酢酸エチル：ヘキサン (1：1) を用いてシリカゲル (50g) 上のクロマトグラフィ につけ、酢酸エチル：ヘキサン (1：1)、次いで酢酸エチルで溶出した。得られた黄色油状物 (1.2g) をエタノール (20ml) に溶解し、5%パラジウム炭素 (0.5g) を加えて水素雰囲気下 (40 kg/cm^2) 48時間攪拌した。触媒を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物をクロロホルム：メタノール (100：1) を用いてシリカゲル (30g) 上のクロマトグラフィ につけ、クロロホルム：メタノール (100：1)、次いでクロロホルム：メタノール (10：1) で溶出して、目的化合物 (0.68g、41%) を油状物として得た。

【0112】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)： 7.30～7.15 (m, 1H), 7.00～6.70 (m, 3H), 4.27 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (q, $J = 6.6$, 1H), 1.34 (d, $J = 6.6$, 3H)。

【0113】

B. 4, 5 - ジヒドロ - 1 - (3 - メトキシ - - メチルベンジル) - 7 - (5 - ピリミ

10

20

30

40

50

ジニルメトキシ) - [1 H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸メチルエステルの合成 :

上記 A 工程で得た化合物と 1 - オキソ - 6 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフト - 2 - グリオキシル酸メチルエステルを用い実施例 2 の B 工程と同様に処理して、目的化合物を無色結晶として得た (60 %) 。

【 0 1 1 4 】

融点 : 142 ~ 146

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 9.20 (s , 1 H) , 8.80 (s , 2 H) , 7.40 ~ 7.15 (m , 2 H) , 7.00 ~ 6.65 (m , 5 H) , 5.87 (q , J = 6.8 , 1 H) , 5.07 (s , 2 H) , 3.95 (s , 3 H) , 3.75 (s , 3 H) , 3.35 ~ 2.70 (m , 4 H) , 2.00 (d , J = 6.8 , 1 H) 。

10

【 0 1 1 5 】

C. 4 , 5 - ジヒドロ - 1 - (3 - メトキシ - - メチルベンジル) - 7 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - [1 H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸の合成 :

上記 B 工程で得た化合物 (230 mg、0.49 ミリモル) をテトラヒドロフラン (10 ml) - メタノール (10 ml) の混合液に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム (2 ml) を加えて 48 時間攪拌した。次いで 1 N 塩酸 (6 ml) を加え酸性とした後、減圧下、テトラヒドロフランおよびメタノールを留去した。析出した固体を濾取し、水およびメタノールで洗浄した。減圧下、乾燥して、目的化合物 (180 mg、80 %) を無色固体として得た。

20

【 0 1 1 6 】

融点 : 200 ~ 201

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 12.60 (br. s , 1 H) , 9.16 (s , 1 H) , 8.89 (s , 2 H) , 7.40 (d , J = 8.6 , 1 H) , 7.20 (d , J = 7.9 , 1 H) , 7.15 ~ 6.60 (m , 5 H) , 6.06 (q , J = 7.0 , 1 H) , 5.20 (s , 2 H) , 3.71 (s , 3 H) , 3.20 ~ 2.70 (m , 4 H) , 1.87 (d , J = 7.0 , 3 H) 。

【 0 1 1 7 】

元素分析値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ として)

計算値 (%) : C 68.41、H 5.30、N 12.27。

30

【 0 1 1 8 】

実測値 (%) : C 68.14、H 5.22、N 12.27。

【 0 1 1 9 】

実施例 31 ~ 38

対応原料化合物を実施例 30 と同様に処理して表 4 の化合物が得られた。

【 0 1 2 0 】

【 表 4 】

表 4

実施例	R		融点(°C)	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(δ)
	R	R ¹		
実施例 31	メキシ	エチル	194.5-195.5	12.60(br.s,1H),9.15(s,1H),8.89(s,2H),7.45(d,J=8.6,1H),7.40-6.75(m,6H),5.71(dd,J=5.5,9.0,1H),5.20(s,2H),3.72(s,3H),3.20-1.90(m,6H),0.83(t,J=7.0,3H)
実施例 32	メキシ	プロピル	219.5-220.5	9.16(s,1H),8.89(s,2H),7.46(d,J=8.6,1H),7.40-6.75(m,6H),5.80(dd,J=5.5,9.0,1H),5.20(s,2H),3.72(s,3H),3.20-1.80(m,6H),1.40-0.90(m,2H),0.85(t,J=7.0,3H)
実施例 33	エトキシ	メチル	213.5-215.5	12.60(br.s,1H),9.16(s,1H),8.88(s,2H),7.50-6.60(m,7H),6.05(q,J=6.6,1H),5.19(s,2H),3.96(q,J=7.0,2H),3.00-2.60(m,4H),1.86(d,J=6.6,3H),1.29(t,J=7.0,3H)
実施例 34	エトキシ	エチル	192.5-195.5	12.65(br.s,1H),9.16(s,1H),8.90(s,2H),7.55-6.70(m,7H),5.72(dd,J=5.5,9.2,1H),5.21(s,2H),3.98(q,J=6.9,2H),3.50-1.90(m,6H),1.30(d,J=6.9,3H),0.83(t,J=7.0,3H)
実施例 35	エトキシ	プロピル	216.5-217.5	12.68(br.s,1H),9.17(s,1H),8.90(s,2H),7.46(d,J=8.6,1H),7.40-6.70(m,6H),5.80(dd,J=5.5,8.8,1H),5.21(s,2H),3.98(q,J=6.9,2H),3.20-1.80(m,6H),1.30(d,J=6.9,3H),0.84(t,J=6.2,3H)
実施例 36	エトキシ	イソプロピル	183-186	12.65(br.s,1H),9.18(s,1H),8.92(s,2H),7.67(d,J=8.1,1H),7.40-6.75(m,6H),5.32(d,J=10.0,1H),5.24(s,2H),4.00(q,J=6.9,2H),3.30-2.40(m,5H),1.31(t,J=6.9,3H),0.81(d,J=6.6,3H),0.76(d,J=6.6,3H)
実施例 37	エトキシ	ブチル	216-217	12.67(br.s,1H),9.17(s,1H),8.90(s,2H),7.47(d,J=8.6,1H),7.40-6.75(m,6H),5.79(dd,J=5.3,7.7,1H),5.21(s,2H),3.98(q,J=6.9,2H),3.20-1.80(m,6H),1.30(t,J=6.9,3H),1.50-1.00(m,4H),0.81(t,J=6.1,3H)
実施例 38	2,2-トリフルオロエトキシ	エチル	198-201	12.65(br.s,1H),9.16(s,1H),8.90(s,2H),7.44(d,J=8.6,1H),7.28(d,J=7.5,1H),5.76(dd,J=5.1,8.6,1H),5.21(s,2H),4.80(d,J=8.9,1H),4.65(d,J=8.9,1H),3.20-1.90(m,6H),0.83(t,J=7.0,3H)

【 0 1 2 1 】

実施例 39

A. 2-プロモ-3'-エトキシアセトフェノンの合成:

3'-エトキシアセトフェノン(37g、0.225モル)、塩化アルミニウム(0.27g、2ミリモル)およびエテル(100ml)の混合物に氷冷攪拌下、臭素(11.5ml、0.225ミリモル)を15分かけて滴下した。さらに10分攪拌した後、氷水(500ml)を加えてエテル(2×100ml)で抽出し、水洗、乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残留物を減圧蒸留(150~155 / 5mmHg)して、目的化合

物 (45.7 g) を得た。このものは少量のジプロモ体を含むがそのまま次の工程で使用した。

【0122】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.00 ~ 7.70 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 4.09 (q, $J = 7.0$, 2H), 1.43 (t, $J = 7.0$, 3H)。

【0123】

B. 2 - アセトキシ - 3' - エトキシアセトフェノンの合成:

上記A工程で得た化合物 (42.8 g、0.176モル)、酢酸カリウム (50 g、0.51モル) およびエタノール (250 ml) の混合液を1.5時間加熱攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、残留物にクロロホルム (200 ml) - 水 (200 ml) を加え分液し、水層をクロロホルム (150 ml) で抽出した。クロロホルム層を合し、水洗、乾燥した後、減圧下、溶媒を留去した。油状残留物を酢酸エチル:ヘキサン (1:5) を用いてシリカゲル (500 g) 上のクロマトグラフィ にかけて、目的化合物 (13.4 g、34%) を無色結晶として得た (ヘキサンで結晶化)。

10

【0124】

融点: 45.5 ~ 46.5

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.55 ~ 7.05 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 4.08 (q, $J = 7.0$, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.43 (t, $J = 7.0$, 3H)。

【0125】

C. 2 - ヒドロキシ - 3' - エトキシアセトフェノンの合成:

上記B工程で得た化合物 (10.0 g、45ミリモル)、炭酸バリウム (17.8 g、90ミリモル) および水 (200 ml) の懸濁液を18時間加熱した。室温に戻し、上清をクロロホルム (2×100 ml) で抽出後、水洗、乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残留物を酢酸エチル:ヘキサン (1:2) を用いてシリカゲル (100 g) 上のクロマトグラフィ にかけて、目的化合物 (2.8 g、34%) を無色結晶として得た。

20

【0126】

融点: 69 ~ 70.5

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.55 ~ 7.05 (m, 4H), 4.85 (d, $J = 4.8$, 2H), 4.10 (q, $J = 7.0$, 2H), 3.45 (t, $J = 4.8$, 1H), 1.44 (t, $J = 7.0$, 3H)。

30

【0127】

D. 4, 5 - ジヒドロ - 1 - (3 - エトキシ - - ヒドロキシメチルベンジル) - 7 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - [1H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸の合成:

上記C工程で得た化合物と無水ヒドラジンとを用い、実施例30のA工程と同様に処理して3 - エトキシ - - ヒドロキシメチルベンジルヒドラジンを合成し、次いで実施例30のB及びC工程と同様に順次処理して、目的化合物を無色固体として得た。

【0128】

融点: 210 ~ 211.5

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 12.65 (br. s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 7.55 ~ 6.70 (m, 7H), 5.86 (dd, $J = 4.6$, 8.4, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.99 (t, $J = 5.0$, 1H), 4.50 ~ 4.20 (m, 1H), 4.10 ~ 3.80 (m, 1H), 3.98 (q, $J = 7.0$, 2H), 2.60 ~ 3.20 (m, 4H), 1.30 (t, $J = 7.0$, 3H)。

40

【0129】

元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 (%): C 66.04、H 5.49、N 11.41。

【0130】

実測値 (%): C 65.89、H 5.27、N 11.37。

50

【0131】

実施例40

A. 3'-エトキシ-2-メトキシアセトフェノンの合成：

2-ヒドロキシ-3'-エトキシアセトフェノン(1.6g、8.9ミリモル)のエテル(60ml)溶液に、三ぶつ化ほう素ジエチルエテル錯体(3滴)およびジアゾメタンのエテル溶液を加えた。ジアゾメタンのエテル溶液は薄層クロマトグラフィで2-ヒドロキシ-3'-エトキシアセトフェノンのスポットが消失するまで加えた。不溶物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残留物を酢酸エチル：ヘキサン(1：4)を用いてシリカゲル(40g)上のクロマトグラフィにかけて、目的化合物(1.13g、65%)を無色油状物として得た。

10

【0132】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.60~7.00 (m, 4H), 4.68 (s, 2H), 4.09 (q, $J = 7.0$, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.43 (t, $J = 7.0$, 3H)。

【0133】

B. 4,5-ジヒドロ-1-(3-エトキシ-2-メトキシメチルベンジル)-7-(5-ピリミジニルメトキシ)-[1H]-ベンズ[g]インダゾール-3-カルボン酸の合成：

上記A工程で得た化合物と無水ヒドラジンを用い、実施例30のA工程と同様に処理して3-エトキシ-2-メトキシメチルベンジルヒドラジンを合成し、次いで実施例30のB及びC工程と同様に順次処理して、目的化合物を淡黄色固体として得た。

20

【0134】

融点：208.5~211

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 12.68 (br. s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 7.44 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.40~6.75 (m, 6H), 6.00 (dd, $J = 4.6, 8.8$, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.36 (dd, $J = 8.8, 10.0$, 1H), 4.15~3.75 (m, 1H), 4.00 (q, $J = 7.0$, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.20~2.60 (m, 4H), 1.30 (t, $J = 7.0$, 3H)。

30

【0135】

元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) : C 66.00、H 5.74、N 11.00。

【0136】

実測値(%) : C 65.72、H 5.52、N 10.89。

【0137】

実施例41

A. エトキシアセトニトリルの合成：

クロロメチルエチルエテル(12.5g、0.132モル)、シアン化銅(13.0g、90%として0.131モル)およびベンゼン(10ml)の混合物を15時間加熱還流した。反応液を冷却し、不溶物を濾過しベンゼン(20ml)で洗浄後、濾液を常圧蒸留して、目的化合物(6.9g、61%)を無色液体として得た(105~130/760mmHg)。

40

【0138】

B. 3'-エトキシ-2-エトキシアセトフェノンの合成：

3-エトキシフェニルマグネシウムブロミドのエテル溶液(30ml)(3-エトキシフェニルブロミド5.7gとマグネシウム0.7gから調製)に、窒素雰囲気下、上記A工程で得た化合物(2.3g、27ミリモル)のエテル溶液(20ml)を滴下した。30分攪拌した後、1N塩酸(30ml)を加えエテル層を水洗(2×20ml)、乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残留物を酢酸エチル：ヘキサン(1：5)を用いてシリカゲル(60g)上のクロマトグラフィにかけ、得られた油状物(3.3g

50

)を減圧蒸留して、目的化合物(2.4 g、42%)を油状物として得た(150~155 / 5 mmHg)。

【0139】

¹H NMR (CDCl₃): 7.60~7.00 (m, 4H), 4.71 (s, 2H), 4.08 (q, J = 7.0, 2H), 3.64 (q, J = 7.0, 2H), 1.43 (t, J = 7.0, 3H), 1.29 (t, J = 7.0, 3H)。

【0140】

C. 4, 5 - ジヒドロ - 1 - (3 - エトキシ - エトキシメチルベンジル) - 7 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - [1H] - ベンズ[g]インダゾール - 3 - カルボン酸の合成:

上記B工程で得た化合物を実施例30のA、B及びC工程と同様に順次処理して目的化合物を淡黄色固体として得た。

【0141】

融点: 209.5~211

¹H NMR (DMSO - d₆): 12.65 (br. s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 7.46 (d, J = 8.6, 1H), 7.40~6.75 (m, 6H), 5.97 (dd, J = 4.8, 8.6, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.38 (dd, J = 8.6, 10.0, 1H), 4.15~3.80 (m, 1H), 3.99 (q, J = 7.0, 2H), 3.47 (q, J = 7.0, 2H), 3.20~2.60 (m, 4H), 1.30 (t, J = 7.0, 3H), 1.02 (t, J = 7.0)。

【0142】

元素分析値 (C₂₉H₃₀N₄O₅ · 1/5 H₂Oとして)

計算値(%): C 67.22、H 5.91、N 10.81。

【0143】

実測値(%): C 67.18、H 5.82、N 10.81。

【0144】

実施例42

A. 3' - エトキシ - 2 - フェノキシアセトフェノンの合成:

2 - ブロモ - 3' - エトキシアセトフェノン(2.4 g、10ミリモル)、フェノール(1.0 g、10.6ミリモル)、炭酸カリウム(2.0 g、14.5ミリモル)およびアセトン(30 ml)の混合物を6時間加熱還流した。不溶物を濾過し、減圧下、溶媒を留去した後、残留物をクロロホルム(40 ml)に溶解し水洗(2×20 ml)、乾燥した。次いで減圧下、溶媒を留去し、残留物をクロロホルムを用いてシリカゲル(50 g)上のクロマトグラフィにかけて、目的化合物(1.94 g、75%)を油状物として得た。

【0145】

¹H NMR (CDCl₃): 7.65~6.80 (m, 9H), 5.24 (s, 2H), 4.08 (q, J = 7.0, 2H), 1.43 (t, J = 7.0, 3H)。

【0146】

B. 4, 5 - ジヒドロ - 1 - (3 - エトキシ - フェノキシメチルベンジル) - 7 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - [1H] - ベンズ[g]インダゾール - 3 - カルボン酸の合成:

上記A工程で得た化合物を実施例30のA、B及びC工程と同様に順次処理して目的化合物を無色固体として得た。

【0147】

融点: 190~192

¹H NMR (DMSO - d₆): 12.70 (br. s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 7.60~6.70 (m, 12H), 6.30 (dd, J = 4.0, 8.5, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.30~4.85 (m, 1H), 4.52 (dd, J = 4.0, 9.5, 1H), 4.00 (q, J = 7.0, 2H), 7

10

20

30

40

50

. 20 ~ 2.60 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7.0, 3H)。

【0148】

元素分析値 (C₃₃H₃₀N₄O₅ · 1/4 H₂Oとして)

計算値 (%) : C 69.89、H 5.42、N 9.88。

【0149】

実測値 (%) : C 69.77、H 5.26、N 10.05。

【0150】

実施例43

A. 3-エトキシ-フェニルベンジルアルコールの合成：

フェニルマグネシウムブロミドのエテル溶液 (プロモベンゼン (3.69 ml、35ミリモル) とマグネシウム (0.95 g、39ミリモル) およびエテル (50 ml) より調製) に氷冷攪拌下 3-エトキシベンズアルデヒド (3.0 g、20ミリモル) のエテル溶液 (30 ml) を滴下した。30分後 1N塩酸 (50 ml) を加え、エテル層を分離し水層をエテル (20 ml) で抽出した。エテル層を合し飽和食塩水 (15 ml) で洗浄後、乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残留物をヘキサンを用いてシリカゲル (100 g) 上のクロマトグラフィ にかき、ヘキサン、次いでヘキサン：酢酸エチル (5：1) で溶出した。得られた目的化合物を含む黄色油状物を蒸留して、目的化合物 (2.9 g、60%) を無色油状物として得た (150 ~ 153 / 1 ~ 2 mmHg)。

10

【0151】

B. 3-エトキシ-フェニルベンジルブロミドの合成：

上記A工程で得た化合物 (2.68 g、11.7ミリモル) のベンゼン (30 ml) 溶液にピリジン (2 ml、24.7ミリモル) および三臭化リン (4.3 ml、23.6ミリモル) を滴下し 18時間攪拌した。反応液を氷水 (50 ml) にあけベンゼン層を分離し、水層をベンゼン (30 ml) で抽出した。ベンゼン層を合し水洗、乾燥した後、減圧下、溶媒を留去し得られた油状残留物をヘキサン：酢酸エチル (10：1) を用いてシリカゲル (40 g) 上のクロマトグラフィ にかけて、目的化合物 (2.0 g、58%) を油状物として得た。

20

【0152】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.55 ~ 7.10 (m, 6H), 7.10 ~ 6.90 (m, 2H), 6.70 ~ 6.90 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.01 (q, J = 7.0, 2H), 1.39 (t, J = 7.0, 3H)。

30

【0153】

C. 3-エトキシ-フェニルベンジルヒドラジンの合成：

ヒドラジン・1水和物 (5 ml、0.1モル) のエタノール (10 ml) 溶液に加熱還流下、上記B工程で得た化合物 (0.9 g、3ミリモル) のエタノール (5 ml) 溶液を10分かけて滴下した。さらに3時間還流した後、減圧下、溶媒を留去して得られた油状残留物をクロロホルム：メタノール (100：1) を用いてシリカゲル (40 g) 上のクロマトグラフィ にかき、クロロホルム：メタノール (20：1) で溶出して、目的化合物 (490 mg、67%) を淡黄色油状物として得た。

【0154】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.50 ~ 7.10 (m, 6H), 7.05 ~ 6.85 (m, 2H), 6.85 ~ 6.70 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.00 (q, J = 7.0, 2H), 3.35 (br. s, 3H), 1.38 (t, J = 7.0, 3H)。

40

【0155】

D. 4,5-ジヒドロ-1-(3-エトキシ-フェニルベンジル)-7-(5-ピリミジニルメトキシ)-[1H]-ベンズ[g]インダゾール-3-カルボン酸の合成：

上記C工程で得た化合物を実施例2のB及びC工程と同様に順次処理して目的化合物を無色固体として得た。

【0156】

融点： 275 ~ 276 (分解点)

50

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 12.65 (br. s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 7.60 ~ 6.70 (m, 13H), 5.21 (s, 2H), 3.96 (q, $J = 7.0$, 2H), 2.87 (s, 4H), 1.28 (t, $J = 7.0$, 3H)。

【0157】

元素分析値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 (%) : C 71.68、H 5.34、N 10.45。

【0158】

実測値 (%) : C 71.64、H 5.23、N 10.43。

【0159】

実施例 44 ~ 50

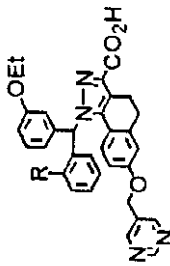
対応原料化合物を実施例 43 と同様に処理して表 5 の化合物が得られた。

【0160】

【表 5】

表 5

実施例	R	融点(°C)	¹ HNMR(CDCl ₃)(δ)
実施例44	メチル	245.5-248	9.22(s,1H),8.81(s,2H),7.40-6.55(m,12H),5.09(s,2H),3.97(q,J=7.0,2H),3.20-2.75(m,4H),2.07(s,3H),1.37(t,J=7.0,3H)
実施例45	エチル	237-239	9.22(s,1H),8.82(s,2H),7.40-6.55(m,12H),5.09(s,2H),3.97(q,J=7.0,2H),3.20-2.70(m,4H),2.43(q,J=7.4,2H),1.37(t,J=7.0,3H),0.98(t,J=7.4,3H)
実施例46	メトキシ	212-214	9.22(s,1H),8.83(s,2H),7.50-6.60(m,12H),5.09(s,2H),3.96(q,J=7.0,2H),3.70(s,3H),3.20-2.70(m,4H),1.36(t,J=7.0,3H)
実施例47	エトキシ	184-189	9.22(s,1H),8.83(s,2H),7.55-6.60(m,12H),5.09(s,2H),3.97(q,J=7.0,2H),3.89(q,J=7.0,2H),3.25-2.70(m,4H),1.36(t,J=7.0,3H),1.03(t,J=7.0,3H)
実施例48	プロポキシ	162.5-164	9.21(s,1H),8.83(s,2H),7.60-6.60(m,12H),5.09(s,2H),3.97(q,J=7.0,2H),3.81(t,J=6.3,2H),3.30-2.75(m,4H),1.70-1.15(m,2H),1.37(t,J=7.0,3H),0.68(t,J=7.3,3H)
実施例49	イソプロポキシ	108.5-142.5	9.21(s,1H),8.83(s,2H),7.50-6.60(m,12H),5.10(s,2H),4.70-4.25(m,1H),3.98(q,J=7.0,2H),3.20-2.70(m,4H),1.37(t,J=7.0,3H),1.02(d,J=6.2,3H),0.94(d,J=5.9,3H)
実施例50	ブトキシ	145-152	9.22(s,1H),8.82(s,2H),7.55-6.55(m,12H),5.09(s,2H),3.97(q,J=7.0,2H),3.85(t,J=6.0,2H),3.30-2.70(m,4H),1.37(t,J=7.0,3H),1.60-0.80(m,4H),0.69(d,J=6.3,3H)



【 0 1 6 1 】

実施例 5 1

A. 3-エトキシ - (2-クロロフェニル)ベンジルアルコールの合成：
 3-エトキシフェニルマグネシウムブロミドのエテル溶液(3-エトキシプロモベンゼン(6g、30ミリモル)とマグネシウム(0.8g、33ミリグラム原子)およびエテル(30ml)より調製)に氷冷攪拌下2-クロロベンズアルデヒド(2.8g、20ミリモル)のエテル溶液(30ml)を滴下した。30分後1N塩酸(50ml)を加え、エテル層を分離し水層をエテル(20ml)で抽出した。エテル層を合し飽和

10

20

30

40

50

食塩水(15 ml)で洗浄後、乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残留物をヘキサン：酢酸エチル(5：1)を用いてシリカゲル(60 g)上のクロマトグラフィ につけ、得られた目的化合物を含む画分を蒸留して、目的化合物(3.4 g, 64%)を無色油状物として得た(178~179 / 1 mmHg)。

【0162】

B. 4, 5 - ジヒドロ - 1 - [3 - エトキシ - (2 - クロロフェニル) ベンジル] - 7 - (5 - ピリジニルメトキシ) - [1 H] - ベンズ [g] インダゾ ール - 3 - カルボン酸の合成：

上記A工程で得た化合物を実施例43のB、C及びD工程と同様に順次処理して目的化合物を無色固体として得た。

10

【0163】

融点：233.5~235

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 12.65 (br. s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 7.60~6.65 (m, 12H), 5.21 (s, 2H), 3.97 (q, $J=7.0$, 2H), 2.87 (s, 4H), 1.29 (t, $J=7.0$, 3H)。

【0164】

元素分析値 (C₃₂H₂₇ClN₄O₄として)

計算値 (%) : C 67.78、H 4.80、N 9.88。

【0165】

実測値 (%) : C 68.00、H 4.75、N 9.95。

20

【0166】

実施例52~74

対応原料化合物を実施例51と同様に処理して表6及び7の化合物が得られた。

【0167】

【表6】

実施例			
	R	融点(°C)	¹ HNMR(DMSO-d ₆)(δ)
実施例52	2-プロモ	224-225	12.65(br.s,1H),9.16(s,1H),8.90(s,2H),7.75-6.65(m,12H),5.20(s,2H),3.97(q,J=7.0,2H),2.88(s,4H),1.28(t,J=7.0,3H)
実施例53	2-プロピル	211-215	12.65(br.s,1H),9.16(s,1H),8.89(s,2H),7.45-6.70(m,12H),5.21(s,2H),3.98(q,J=7.0,2H),3.20-2.60(m,4H),2.60-2.25(m,2H),1.50-0.80(m,2H),1.29(t,J=7.0,3H),0.62(t,J=7.0,3H)
実施例54	2-イソプロピル	215.5-218.5	12.65(br.s,1H),9.16(s,1H),8.89(s,2H),7.45-6.65(m,12H),5.20(s,2H),3.97(q,J=7.0,2H),2.87(m,4H),3.20-2.70(m,1H),1.28(t,J=7.0,3H),0.93(d,J=6.6,6H)
実施例55	2-フェニル	160.5-163	12.65(br.s,1H),9.18(s,1H),8.89(s,2H),7.50-6.55(m,17H),5.19(s,2H),3.96(q,J=7.0,2H),3.20-2.60(m,4H),1.28(t,J=7.0,3H)
実施例56	2-ベンジルオキシ	203.5-205.5	12.65(br.s,1H),9.16(s,1H),8.90(s,2H),7.55-6.60(m,17H),5.20(s,2H),5.05(s,2H),3.94(q,J=7.0,2H),3.20-2.60(m,4H),1.27(t,J=7.0,3H)
実施例57	3-エトキシ	243-244	9.16(s,1H),8.89(s,2H),7.60-6.65(m,12H),5.21(s,2H),3.96(q,J=7.0,4H),2.89(s,4H),1.28(t,J=7.0,6H)
実施例58	3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)	261.5-262.5	12.65(br.s,1H),9.16(s,1H),8.90(s,2H),7.60-6.65(m,12H),5.22(s,2H),4.78(d,J=8.8,1H),4.62(d,J=8.8,1H),3.96(q,J=7.0,2H),2.87(s,4H),1.28(t,J=7.0,1H)
実施例59	2-トリフルオロメチル	226-227	12.70(br.s,1H),9.17(s,1H),8.90(s,2H),7.85-6.50(m,12H),5.20(s,2H),3.97(q,J=7.0,2H),3.20-2.60(m,4H),1.28(t,J=7.0,3H)
実施例60	4-メチル	240-242	9.22(s,1H),8.82(s,2H),7.40-6.65(m,12H),5.09(s,2H),3.97(q,J=7.0,2H),3.20-2.70(m,4H),2.35(s,3H),1.37(t,J=7.0,3H)*
実施例61	2,3-ジメチル	212-214.5	12.65(br.s,1H),9.16(s,1H),8.90(s,2H),7.55-6.45(m,11H),5.21(s,2H),3.97(q,J=7.0,2H),3.81(s,3H),3.33(s,3H),2.87(s,4H),1.28(t,J=7.0,3H)
実施例62	2,5-ジメチル	198-200	12.65(br.s,1H),9.17(s,1H),8.90(s,2H),7.55-6.55(m,11H),5.21(s,2H),3.95(q,J=7.0,2H),3.66(s,3H),3.63(s,3H),2.86(s,4H),1.28(t,J=7.0,3H)
実施例63	2,6-ジメチル	198.5-200	12.50(br.s,1H),9.16(s,1H),8.88(s,2H),7.55-6.40(m,11H),5.17(s,2H),3.91(q,J=7.0,2H),3.54(s,6H),3.10-2.70(m,4H),1.28(t,J=7.0,3H)
実施例64	2,3-メチレンジメチル	243-244.5	12.65(br.s,1H),9.16(s,1H),8.90(s,2H),7.55-6.50(m,11H),5.99(s,2H),5.21(s,2H),3.96(q,J=7.0,2H),2.87(s,4H),1.28(t,J=7.0,3H)
実施例65	3,4,5-トリメチル	195.5-198	12.60(br.s,1H),9.16(s,1H),8.90(s,2H),7.52(d,J=8.6,1H),7.40-6.65(m,9H),5.22(s,2H),3.96(q,J=7.0,2H),3.67(s,9H),2.87(s,4H),1.28(t,J=7.0,3H)

*¹HNMR(CDCl₃)

【 0 1 6 8 】

【 表 7 】

10

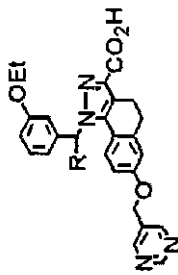
20

30

40

表 7

実施例	R	融点 (°C)	¹ HNMR(DMSO-d ₆)(δ)
実施例 66	1-ナフチル	262.5-263.5	12.60(br.s,1H),9.15(s,1H),8.86(s,2H),6.70-8.05(m,15H),5.17(s,2H),3.96(q,J=7.0,2H),2.90(s,4H),1.27(t,J=7.0,3H)
実施例 67	2-ナフチル	222.5-226.5	12.65(br.s,1H),9.16(s,1H),8.89(s,2H),6.70-8.00(m,15H),5.20(s,2H),3.96(q,J=7.0,2H),2.89(s,4H),1.27(t,J=7.0,3H)
実施例 68	シクロヘキシル	185-186.5	12.55(br.s,1H),9.18(s,1H),8.93(s,2H),7.66(d,J=8.4,1H),6.65-7.30(m,7H),6.05-6.55(m,2H),5.23(s,2H),4.45-4.75(m,2H),3.99(q,J=7.0,2H),2.83(s,4H),2.60-3.00(m,1H),1.31(t,J=7.0,3H)
実施例 69	シクロヘキシル	238-240.5	12.65(br.s,1H),9.17(s,1H),8.91(s,2H),7.65(d,J=8.1,1H),6.75-7.40(m,6H),5.35(d,J=10.1,1H),5.23(s,2H),4.00(q,J=7.0,2H),2.40-3.30(m,5H),1.32(t,J=7.0,3H),0.70-1.80(m,10H)
実施例 70	2-ヒンジル	219.5-222 (分解点)	9.17(s,1H),8.91(s,2H),8.55-8.70(m,1H),7.80-8.05(m,1H),6.70-7.60(m,10H),5.22(s,2H),3.97(q,J=7.0,2H),2.88(s,4H),1.29(t,J=7.0,3H)
実施例 71	3-ヒンジル	285-286.5 (分解点)	9.16(s,1H),8.90(s,2H),8.40-8.60(m,2H),6.60-6.75(m,10H),5.22(s,2H),3.96(q,J=7.0,2H),2.70-3.10(m,4H),1.28(t,J=7.0,3H)
実施例 72	4-ヒンジル	274.5-276.5 (分解点)	12.70(br.s,1H),9.16(s,1H),8.90(s,2H),8.55(d,J=5.7,2H),6.75-7.60(m,10H),5.22(s,2H),3.97(q,J=7.0,2H),2.88(s,4H),1.29(t,J=7.0,3H)
実施例 73	2-ヒンジニル	182-193 (分解点)	9.16(s,1H),8.89(s,2H),8.78(d,J=4.8,2H),6.75-7.55(m,9H),5.20(s,2H),3.97(q,J=7.0,2H),2.86(s,4H),1.29(t,J=7.0,3H)
実施例 74	3-ヒンジニル	231-234 (分解点)	9.23(dd,J=1.5,3.1,1H),9.16(s,1H),8.90(s,2H),6.70-7.90(m,9H),5.22(s,2H),3.97(q,J=7.0,2H),2.88(s,4H),1.28(t,J=7.0,3H)



【 0 1 6 9 】

実施例 7 5

A. (3-メトキシピリジン-2-イル)-3-エトキシベンジルアルコールの合成

2-プロモメシチレン(9.16ml、60ミリモル)のテトラヒドロフラン(250ml)溶液に1.64Mtert-ブチルリチウムペンタン溶液(73ml、120ミリモル)を-50以下で滴下した。30分攪拌を続けた後、3-メトキシピリジン(5.0g、46ミリモル)を-50以下で滴下し、-20で2時間攪拌した。反応液を再び-50以下とし3-エトキシベンズアルデヒド(10.3g、69ミリモル)を滴下し

10

20

30

40

50

さらに30分攪拌した。飽和食塩水(10ml)を加え室温に戻し、更に飽和食塩水(200ml)を加え有機層を分離した。水層を酢酸エチル(200ml)で抽出し、先の有機層と合し、飽和食塩水(50ml)で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた固体をヘキサンで洗浄後、メタノール(300ml)から再結晶して、目的化合物(7.0g、59%)を無色結晶として得た。

【0170】

融点：104.5～106

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.17 (dd, $J = 4.0, 1.9$, 1H), 7.30～6.60 (m, 6H), 5.92 (d, $J = 7.3$, 1H), 5.35 (d, $J = 7.3$, 1H), 3.99 (q, $J = 7.0$, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 7.0$, 3H)。

10

【0171】

B. 4, 5 - ジヒドロ - 1 - [(3 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 3 - エトキシベンジル] - 7 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - [1H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸の合成 :

上記A工程で得た化合物を実施例43のB、C及びD工程と同様に順次処理して目的化合物を無色固体として得た。

【0172】

融点：222.5～225

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 9.17 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.06 (dd, $J = 4.2, 1.4$, 1H), 6.60～7.60 (m, 9H), 5.20 (s, 2H), 3.94 (q, $J = 7.0$, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.85 (s, 4H), 1.28 (t, $J = 7.0$, 3H)。

20

【0173】

元素分析値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 (%) : C 67.11、H 5.28、N 12.23。

【0174】

実測値 (%) : C 67.37、H 5.09、N 12.16。

【0175】

実施例76

30

A. 6 - ベンジルオキシ - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフト - 2 - グリオキシル酸メチルエステルの合成 :

6 - ベンジルオキシ - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフトレンを実施例1のC工程と同様に処理して目的化合物を得た。

【0176】

融点：80～81

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.98 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.50～7.25 (m, 5H), 6.93 (dd, $J = 2.4, 8.6$, 1H), 6.79 (d, $J = 2.4$, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.10～2.70 (m, 4H)。

40

【0177】

B. 1 - ベンジル - 7 - ベンジルオキシ - 4, 5 - ジヒドロ - [1H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸メチルエステルの合成 :

上記A工程で得た化合物を実施例1のD工程と同様に処理して目的化合物を得た。

【0178】

融点：168～169

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.50～7.00 (m, 11H), 6.94 (d, $J = 2.4$, 1H), 6.71 (dd, $J = 2.4, 8.6$, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.20～2.75 (m, 4H)。

【0179】

50

C. 1 - ベンジル - 4, 5 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ - [1 H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸メチルエステルの合成 :

上記B工程で得た化合物 (550 mg, 1.17ミリモル)、5%パラジウム炭素 (150 mg) および N, N - ジメチルホルムアミド (15 ml) の混合物を水素雰囲気下、6時間攪拌した。触媒を濾過し、減圧下、溶媒を留去して得られた残留物をクロロホルム : メタノール (100 : 1) を用いてシリカゲル (30 g) 上のクロマトグラフィ にかけて、目的化合物 (390 mg, 100%) を無色固体として得た。

【 0180 】

¹H NMR (DMSO - d₆) : 9.61 (s, 1H), 7.45 ~ 6.95 (m, 6H), 6.75 (d, J = 2.4, 1H), 6.57 (dd, J = 2.4, 8.6, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.00 ~ 2.60 (m, 4H)。

10

【 0181 】

D. 1 - ベンジル - 4, 5 - ジヒドロ - 7 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - [1 H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸メチルエステルの合成 :

水酸化ナトリウム (1.2ミリモル) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 ml) の懸濁液に氷冷攪拌下、上記C工程で得た化合物 (370 mg, 1.1ミリモル) を添加した。20分後、5 - クロロメチルピリミジン (167 mg, 1.3ミリモル) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液を滴下し、さらに3時間攪拌を続けた。次いで、減圧下、溶媒を留去して得られた残留物をクロロホルム (15 ml) に溶解し、水洗、乾燥 (硫酸マグネシウム) した。減圧下、溶媒を留去し、エーテルを用いてシリカゲル (20 g) 上のクロマトグラフィ にかき、クロロホルムで溶出して、目的化合物 (350 mg, 75%) を無色結晶として得た。

20

【 0182 】

融点 : 202 ~ 203

¹H NMR (CDCl₃) : 9.21 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.45 ~ 6.90 (m, 7H), 6.72 (dd, J = 2.6, 8.4, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.20 ~ 2.80 (m, 4H)。

【 0183 】

実施例 77

4, 5 - ジヒドロ - 1 - (3 - エトキシ - エチルベンジル) - 7 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - [1 H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸・ナトリウム塩の合成 :

30

実施例 34 で得た 4, 5 - ジヒドロ - 1 - (3 - エトキシ - エチルベンジル) - 7 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - [1 H] - ベンズ [g] インダゾール - 3 - カルボン酸 (600 mg, 1.23ミリモル) を水 (20 ml) に懸濁し 1 N 水酸化ナトリウム (2 ml) を加えて溶解した。この溶液を CHP 20P (20 ml、三菱化学製) のカラムクロマトグラフィ にかき、水、50%エタノール水で順次溶出した。50%エタノール水画分を減圧濃縮し、残留物を水 (30 ml) を加えて溶解し再び減圧濃縮した。次いで、残留物を水 (15 ml) に溶解し、凍結乾燥して、目的化合物 (500 mg, 80%) を無色粉末として得た。

40

【 0184 】

融点 : 260.5 ~ 263

¹H NMR (DMSO - d₆) : 9.16 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 6.65 ~ 7.45 (m, 9H), 5.58 (dd, J = 5.1, 8.6, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.96 (q, J = 7.0, 2H), 1.90 ~ 3.00 (m, 6H), 1.28 (t, J = 7.0, 3H), 0.81 (t, J = 7.0, 3H)。

【 0185 】

元素分析値 (C₂₈H₂₇N₄O₄Na · 2 / 3 H₂Oとして)

計算値 (%) : C 64.86、H 5.51、N 10.80。

50

【 0 1 8 6 】

実測値 (%) : C 6 4 . 6 7、H 5 . 2 1、N 1 0 . 5 9。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I			
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/08	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/08	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
			A 6 1 P	1/16	

- (72)発明者 斎藤 教久
神奈川県川崎市中原区下小田中1 - 2 2 - 1 2 - 2 0 1
- (72)発明者 佐藤 秀一郎
神奈川県川崎市中原区下小田中1 - 2 2 - 1 2 - 3 1 2
- (72)発明者 濱崎 秀久
神奈川県川崎市中原区下新城2 - 1 - 3 5 - 1 1 0 1
- (72)発明者 佐藤 桂
神奈川県川崎市中原区下小田中1 - 2 2 - 1 2 - 5 0 6
- (72)発明者 東 洋
埼玉県久喜市栗原北7 1 2 - 1
- (72)発明者 杉本 昭子
東京都日野市三沢9 7 9の1 7 8

審査官 榎本 佳予子

- (56)参考文献 特開平0 3 - 5 0 5 3 3 2 (J P , A)
特開平0 9 - 0 6 7 3 5 2 (J P , A)
特開平0 9 - 0 7 1 5 7 0 (J P , A)
特開平0 9 - 1 1 0 8 4 0 (J P , A)
特表平0 9 - 5 0 1 9 2 0 (J P , A)
特開昭4 8 - 0 4 4 2 5 4 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C07D 403/12
A61K 31/506
A61P 1/16
A61P 9/08
A61P 9/10
A61P 9/12
A61P 13/12
A61P 43/00
C07D 403/14
CA(STN)
REGISTRY(STN)