

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-521878
(P2024-521878A)

(43)公表日 令和6年6月4日(2024.6.4)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)		C 0 7 D 401/14		C S P 4 C 0 8 6	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)		A 6 1 P 37/02			
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00			
A 6 1 P 3/00 (2006.01)		A 6 1 P 3/00			
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全301頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-574119(P2023-574119)	(71)出願人	521197483		
(86)(22)出願日	令和4年6月3日(2022.6.3)		チヌーク セラビューティクス, インコ		
(85)翻訳文提出日	令和6年1月30日(2024.1.30)		ーポレイテッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/032042		アメリカ合衆国 9 8 1 0 2 ワシントン		
(87)国際公開番号	WO2022/256586		州, シアトル, フェアビュー アベニュー		
(87)国際公開日	令和4年12月8日(2022.12.8)		イー 1 6 0 0, スイート ナンバー1 0 0		
(31)優先権主張番号	63/196,339	(74)代理人	100092783		
(32)優先日	令和3年6月3日(2021.6.3)		弁理士 小林 浩		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100120134		
(31)優先権主張番号	63/290,019		弁理士 大森 規雄		
(32)優先日	令和3年12月15日(2021.12.15)	(74)代理人	100131990		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 大野 玲恵		
(31)優先権主張番号	63/346,120	(72)発明者	シェン, タオ		
	最終頁に続く		カナダ国 ブイ5ティール 4ティール5 ブ		
			リティッシュコロンビア州, バンクーバ		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 置換インドール化合物及びその使用方法

(57)【要約】

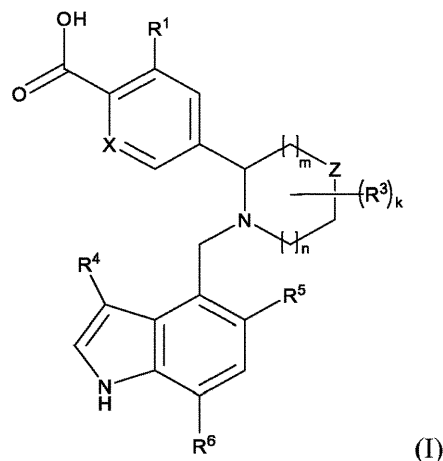
置換インドール化合物が本明細書で提供される。特定の実施形態では、化合物は、補体系の代替経路の阻害剤、特に補体因子B（C F B）の阻害剤である。この化合物を含む組成物及びその使用方法も提供される。提供される化合物は、補体代替経路の阻害を通じた疾患、病態又は障害の治療、予防又は改善に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

(式中、

 R^1 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；

20

 X は、N又はCHであり； Z は、 NR^2 又は $CR^{2a}R^{2b}$ であり；

R^2 は、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{13}$ 、 R^{14} 又は $-S(O)_tR^{12}$ であり、前記アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

30

R^{2a} は、ハロアルキル、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、前記 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；及び

R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであるか；又は

R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成し、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

 R^3 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

40

 R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^5 は、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ又は $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ又はハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

R^7 は、ハロアルキル、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、前記ハロアルキル、ジューテロアルキル、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

50

R^8 は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；

R^9 は、ハロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)_tR^{12}$ 又は $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ であり、前記 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるか；又は

R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、前記ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、シアノ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニルであるか；又は

2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、3員～6員ヘテロシクリル又はオキソを形成し、前記 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル又は3員～6員ヘテロシクリルは、1又は2つの独立して選択されるハロで任意選択的に置換され；

R^{12} は、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；

R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであるか、又は R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合される窒素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^u は、1～6つの独立して選択されるハロで任意選択的に置換されるメチレン、エチレン又はプロピレンリンカーであり；

k は、0、1、2又は3であり；

t は、1又は2であり；

m は、0、1又は2であり；及び

n は、0、1又は2であり、ただし、

Z が NR^2 である場合、m は、1であり、及び n は、1又は2であり；及び

Z が $CR^{2a}R^{2b}$ であり、且つ R^{2a} 及び R^{2b} が、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロアルキルを形成し、及び m が 1 である場合、前記シクロアルキルは、少なくとも1つの R^{11} で置換される)

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

m は、0又は1であり；n は、0、1又は2であり、ただし、Z が NR^2 である場合、m は、1であり、及び n は、1又は2である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

m は、0又は1であり；及び n は、0又は1であり、ただし、Z が NR^2 である場合、m は、1であり、及び n は、1である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (I I)：

10

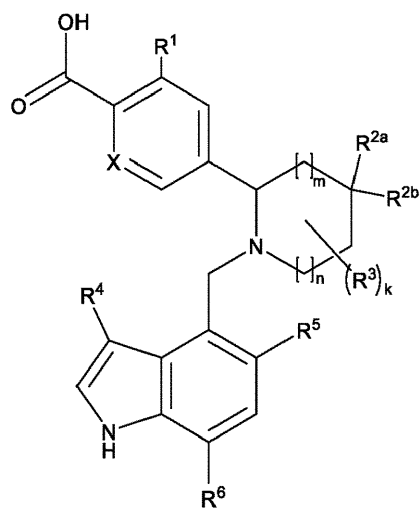
20

30

40

50

【化 2】



10

(式中、 m は、0又は1であり； n は、0又は1であり；及び X 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び k は、請求項1について記載されるとおりである)

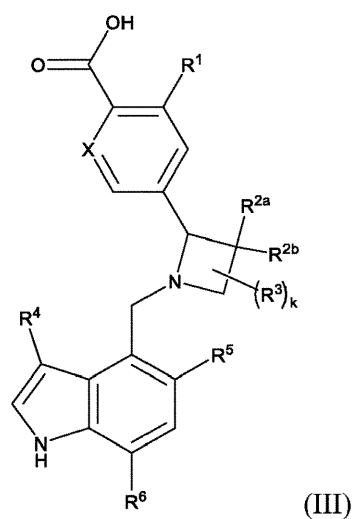
を有する、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項5】

式 (III) :

【化 3】



30

(式中、 X 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び k は、請求項1について記載されるとおりである)

を有する、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

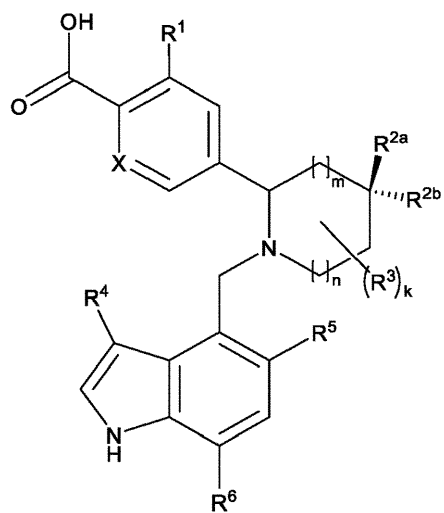
40

【請求項6】

式 (IV) :

50

【化 4】



(IV)

10

(式中、 m は、0又は1であり； n は、0又は1であり；及び X 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 k 、 m 及び n は、請求項1について記載されるとおりである)

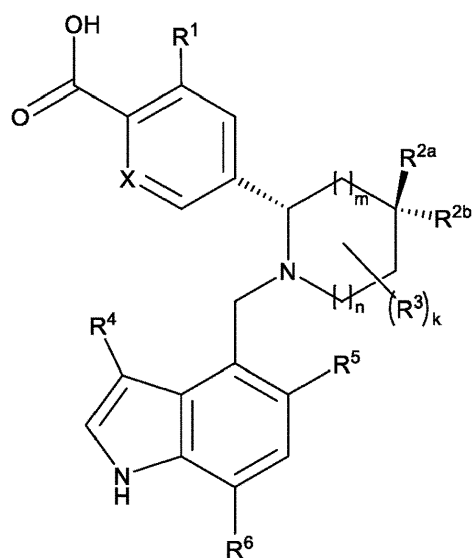
を有する、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項7】

式(IVa)：

【化5】



(IVa)

30

を有する、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

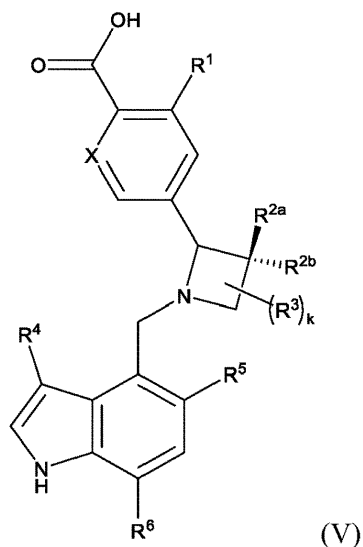
40

【請求項8】

式(V)：

50

【化 6】



10

(式中、X、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及びkは、請求項1について記載されるとおりである)

を有する、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項9】

R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で置換されるシクロアルキルを形成するか、又は1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成する、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で置換されるシクロアルキルを形成する、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

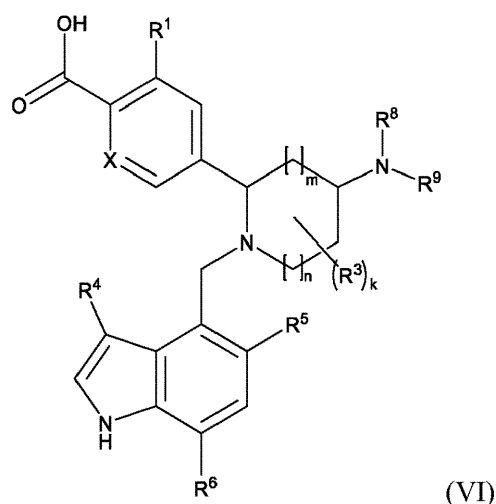
30

R^{2b} は、水素又はメチルである、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

式(VI)：

【化 7】



40

(式中、X、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 及びkは、請求項1～4につい

50

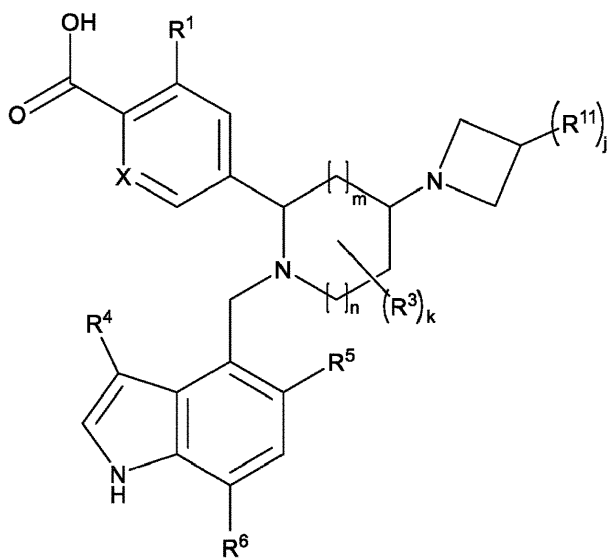
てそれぞれ記載されるとおりである)

を有する、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

式 (V I a) :

【化 8】



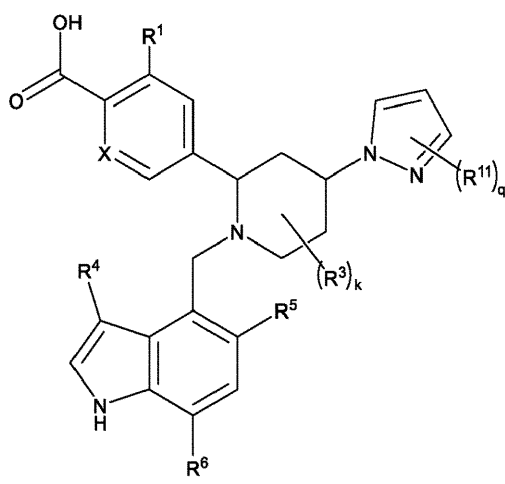
(式中、j は、1 又は 2 であり、及び X、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹、k、m 及び n は、請求項 1～4 についてそれぞれ記載されるとおりである)

を有する、請求項 1～4 又は 1 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

式 (V I I) :

【化 9】



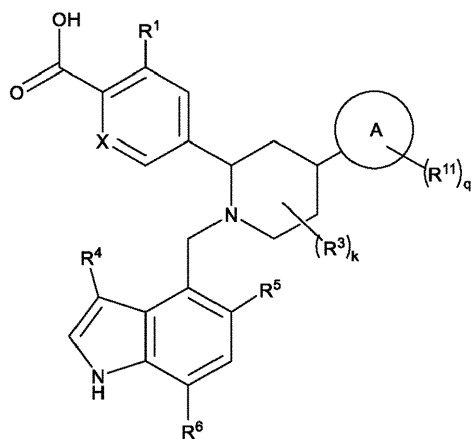
(式中、q は、0、1、2 又は 3 であり、及び X、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及び k は、請求項 1～4 についてそれぞれ記載されるとおりである)

を有する、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

式 (V I I I) :

【化 10】



10

(式中、環 A は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり；q は、0、1、2 又は 3 であり、及び X、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 及び k は、請求項 1～4 についてそれぞれ記載されるとおりである)

を有する、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 16】

環 A は、ヘテロシクリル又はヘテロアリールである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

環 A は、ヘテロアリールである、請求項 15 又は 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

環 A は、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアゾリル、イミダゾリル、チアゾリル又はピラゾリルである、請求項 15～17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

環 A は、ピリジニル又はピラゾリルであり；及び q は、0、1、2 又は 3 である、請求項 15～18 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 20】

各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、シアノ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシであるか；又は 2 つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル又はオキソを形成する、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

各 R^{11} は、独立して、フルオロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシル、メチル、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 又は $-OCHF_2$ であるか、又は 2 つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロブチル又はオキソを形成する、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 22】

各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ又は $C_{1\sim3}$ アルキルスルホニルであるか；又は 2 つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキルを形成する、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

各 R^{11} は、独立して、フルオロ、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 又は $-S(O)_2CH_3$ であるか、又は 2 つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成する、請求項 1～19 又は 22 のいずれか一項に記載の化合物

50

。

【請求項 24】

各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル又はヒドロキシルである、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルである、請求項 1～20 又は 22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

各 R^{11} は、独立して、F、Cl、Br、シアノ、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ である、請求項 1～20、22 又は 25 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 27】

表 A 中の化合物又は上記のいずれかの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 28】

請求項 1～27 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 29】

補体因子 B (CFB) に関連する疾患又は障害を治療する方法であって、前記疾患又は障害を有する対象に、治療有効量の、請求項 1～27 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は請求項 28 に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

20

【請求項 30】

自己免疫疾患又は障害、炎症性疾患又は障害、代謝性疾患又は障害、神経疾患又は障害、肺疾患、呼吸器系疾患又は障害、眼疾患、心血管疾患及び腎疾患から選択される疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、前記疾患又は障害を有する対象に、治療有効量の、請求項 1～27 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は請求項 28 に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

【請求項 31】

多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、外傷性脳損傷、パーキンソン病、加齢性黄斑変性症、地図状萎縮、糖尿病性網膜症、ブドウ膜炎、網膜色素変性症、黄斑浮腫、ベーチェットブドウ膜炎、多巣性脈絡膜炎、フォクト・小柳・原田症候群、中間部ブドウ膜炎、散弾状脈絡網膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性類天疱瘡、眼天疱瘡、非動脈炎性虚血性視神経症、術後炎症、網膜静脈閉塞、血液透析合併症、超急性同種移植片拒絶、異種移植片拒絶、IL-2 療法中のインターロイキン-2 誘発毒性、炎症性疾患、自己免疫疾患の炎症、クローン病、成人呼吸窮迫症候群、心筋炎、虚血後再かん流状態、心筋梗塞、脳卒中、バルーン血管形成術、心肺バイパス又は腎臓バイパス時のポンプ後症候群、アテローム性動脈硬化症、血液透析、腎虚血、大動脈再建後の腸間膜動脈再かん流、感染症又は敗血症、免疫複合体障害及び自己免疫疾患、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス (SLE)、SLE 腎炎、増殖性腎炎、肝線維症、溶血性貧血、重症筋無力症、組織再生、神経再生、呼吸困難、喀血、ARDS、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、気腫、肺塞栓症及び梗塞、肺炎、線維形成塵疾患、肺線維症、喘息、アレルギー、気管支収縮、過敏性肺炎、寄生虫症、グッドパスチャー症候群、肺血管炎、微量免疫型血管炎、免疫複合体関連炎症、抗リン脂質抗体症候群、糸球体腎炎、肥満及びメタボリック症候群から選択される疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、前記疾患又は障害を有する対象に、治療有効量の、請求項 1～27 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は請求項 28 に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

30

40

【請求項 32】

腎疾患、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、糸球体腎疾患、補体 C3 糸球体症 (C3G)、IgA 腎症 (IgAN)、膜性腎症 (MN)、巣状分節状糸球体硬化症 (FSGS)、非典型型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)、膜性増殖性糸球体腎炎 (DGD)、微小変化型腎症

50

(MCD)、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、ANCA関連血管炎、ループス腎炎及び多発性嚢胞腎(PKD)から選択される疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、前記疾患又は障害を有する対象に、治療有効量の、請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は請求項28に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

置換インドール化合物が本明細書で提供される。特定の実施形態では、化合物は、補体の代替経路、特に補体因子B(CFB)の阻害剤である。この化合物を含む組成物及びその使用方法も提供される。提供される化合物は、補体代替経路の阻害を通じた疾患、病態又は障害の治療、予防又は改善に有用である。

10

【背景技術】

【0002】

補体系は、微生物病原体に対する宿主防衛及びアポトーシス細胞のクリアランスという2つの主要な機能を有する自然免疫系の重要な構成要素である。1890年代にJules Bordet及びPaul Ehrlichによって最初に発見されて以来、補体に関する1世紀超にわたる研究は、免疫応答、監視、ホメオスタシス及び代謝におけるその多様な役割を明らかにした(Hajishengallis, Nat Immunol 2017 18:1288-1298; Sim, Immunobiology 2016 221(10):1037-1045; Ricklin, Nat Immunol 2010 11(9):785-797)。補体系は、セリンプロテアーゼ切断時に活性化される不活性酵素前駆体として循環及び組織中に見られる多数の可溶性タンパク質を含む。補体の活性化は、血漿及び膜結合性調節因子によって厳重に調節される。遺伝子突然変異、自己抗体又は慢性炎症による補体活性の調節異常は、自己免疫、炎症、神経変性及び広範囲の腎疾患を含む様々な病的状態において組織損傷を引き起こすことが分かっている(Zipfel, Nat Rev Immunol 2009 9:729-749; Holers, Annu Rev Immunol 2014 32:433-459)。

20

【0003】

3つの活性化経路：古典経路(CP)、レクチン経路(LP)及び代替経路(AP)がある(Merle, Front Immunol 2015 6:262)。CPは、C1qをFcドメインに結合することにより、免疫グロブリン(IgG及びIgM)及び免疫複合体によって活性化される(Botto, Annu Rev Immunol 2002 20:395-406)。LPは、細菌の表面上の糖に結合するタンパク質の群、例えばマンノース結合レクチン(MBL)によって活性化される(Garred, Immunol Rev 2016 274(1):74-97)。活性化のために特定の刺激を必要とする他の2つの経路と対照的に、APは、「ティックオーバー」と呼ばれる自然な加水分解プロセスを介して血漿中の低いレベルの活性化を維持し、また他の2つの補体経路によって二次的に活性化され得る(Lachmann, Adv Immunol 2009 104:115-149)。APは、H因子及びI因子によって不活性化されない限り、迅速に自己増幅されるループを形成する。3つの活性化経路は、C3を切断するために、「C3コンバーター」(C3bBb及びC4b2a)と呼ばれるプロテアーゼ複合体を生成し、C5コンバーターとしてC3bBbC3bを形成する。終末補体経路は、C5bを他の補体タンパク質と組み立てて、C5b-9膜侵襲複合体(MAC)を形成し、それは、病原体又はアポトーシス細胞の溶解を媒介する(Bhaskdi, Immunol Today 1991 12:318-320)。C3及びC5切断産物の2つの可溶性フラグメント、C3a及びC5a(「アナフィラトキシン」とも呼ばれる)は、それらの受容体を介して炎症反応を引き起こす強力な化学誘引物質である(Klos, Mol Immunol 2009 46(14):2753-2766)。

30

40

【0004】

50

補体の過剰活性化及び腎臓沈着は、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、C3系球体症（C3G）、IgA腎症（IgAN）、膜性腎症（MN）、ANCA関連血管炎（AAV）、巣状分節状系球体硬化症（FSGS）及びループス腎炎（LN）を含む様々な慢性腎疾患（CKD）において観察される（Harris, Semin Immunopathol 2018 40（1）：125－140；Willows, Clin Med 2020 20（2）：156－160）。前臨床的及び臨床的証拠は、疾患発症及び進行における補体、特にAPの役割を裏付けている。CFH、CFI、CFHR、CFB、C3及びMCP／CD46などの補体遺伝子の遺伝的欠陥は、aHUS及びC3Gに直接関連付けられている（Bu, J Am Soc Nephrol 2014 25（1）：55－64；Marinozzi, J Am Soc Nephrol 2015 25：2053－2065；Xiao, Semin Thromb Hemost 2014 40（4）：465－471）。腎臓における自己抗体及び免疫複合体による補体活性化は、腎障害をもたらし、複数の系球体疾患の疾患進行の一因となる（Corvillo, Front Immunol 2019 10：886；Marinozzi, J Am Soc Nephrol 2017 28（5）：1603－1613；Seikrit, N Engl J Med 2018 379（25）：2479－2481）。最近の研究は、IgAN及び糖尿病性腎疾患などのCKDにおける補体タンパク質の腎臓局所産生及び活性化の証拠を提供している（Muehlig, Front Immunol 2020 11：1833；Zhou, Clin J Am Soc Nephrol 2021 16（2）：213－224；Kelly Am J Nephrol 2015 41：48－56）。腎臓における補体の局所産生及び独特の微小環境により、腎臓は、補体過剰活性化をより起こしやすいと考えられる（Thurman, Clin J Am Soc Nephrol 2020 11：1856）。

10

20

30

40

50

【0005】

補体を標的とする治療法の開発にかなりの労力が向けられてきた。エクリズマブは、aHUSの治療について承認されたC5モノクローナル抗体である。しかしながら、C3Gにおいて試験される場合、より高いレベルのC5b-9（MAC）を有する患者のごく一部が疾患の改善を示した。これは、終末経路の上流のC3レベルにおける活性化フラグメントの寄与に起因する可能性が高い（Vivarelli, Semin Thromb Hemost 2014 40（4）：472－477）。様々な補体経路を標的とする複数の治療剤は、現在開発中であり、それぞれ利点及び制限を有する（Zipfel, Front Immunol 2019 10：2166；Thurman, Kidney Int 2016 90（4）：746－752）。それにもかかわらず、補体系のC3及びC5レベルの両方をブロックする強力な治療用化合物が依然として必要とされている。

【0006】

APの主要な酵素として、CFBは、中枢増幅ループ及び終末補体経路をブロックするための非常に望ましい標的を提供する。CFBをノックアウトすることは、C3Gのげっ歯類モデル（Pickering, Nat Genet 2002 31（4）：424－428）、MN（Luo, Front Immunol 2018 9：1433）、ANCA関連血管炎（Xiao, Am J Pathol 2007 170（1）：52－64）、LN（Watanabe, J Immunol 2000 164（2）：786－794）及び複数の腎障害モデル（Thurman, Am J Physiol Renal Physiol 2012 302：F1529－F1536；Casiraghi, Am J Transplant 2017 17：2312－2325；Morigi, Sci Rep 2016 6：8445）において防御的であることが示されている。これらのモデルにおけるCFBの遺伝的欠損は、タンパク尿の減少、腎障害からの保護及び生存期間の延長をもたらした。多くの補体タンパク質のように、CFBは、その天然形態において、300～400 µg／mLの高い血漿濃度で循環する。最近、選択的CFB阻害剤、イプタコパン（LNP023）は、活性なCFBに結合することが

示された (Schubart Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 116 (16) : 7926-7931)。C3Gにおける第II相臨床試験において、イブタコパンは、12週間の治療後、タンパク尿の減少を伴う有望な有効性を実証した (Wong, J Am Soc Nephrol 2020 31 : 55A)。しかしながら、補体活性及び患者反応のばらつきも観察され、これは、インビボでより大きい及びより持続性の補体阻害を有する非常に強力な化合物が、C3G及び広範囲のCKDを有する患者により大きい治療効果を与え得ることを示している。

【発明の概要】

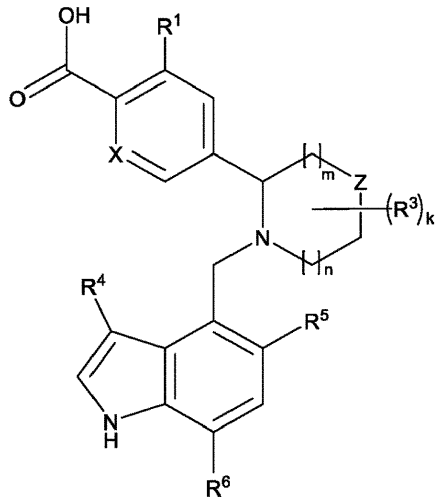
【0007】

特定の実施形態では、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。特定の実施形態では、化合物は、補体代替経路の阻害剤である。特定の実施形態では、化合物は、補体因子B(CFB)の阻害剤である。特定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、特定の自己免疫疾患又は障害、炎症性疾患又は障害、代謝性疾患又は障害、神経疾患又は障害、肺疾患、呼吸器系疾患又は障害、眼疾患、心血管疾患及び腎疾患を治療又は予防することを含む、補体代替経路又はCFBの阻害に関連する治療効果を与えるであろう。補体媒介性腎疾患としては、慢性腎疾患(CKD)、糖尿病性腎症、糸球体腎疾患、補体C3糸球体症(C3G)、IgA腎症(IgAN)、膜性腎症(MN)、巣状分節状糸球体硬化症(FSGS)、非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)、膜性増殖性糸球体腎炎(DDDD)、微小変化型腎症(MCD)、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、ANCA関連血管炎、ループス腎炎及び多発性嚢胞腎(PKD)が挙げられる。

【0008】

特定の実施形態では、式(I)：

【化1】



(式中、

R^1 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；

X は、N又はCHであり；

Z は、 NR^2 又は $CR^{2a}R^{2b}$ であり；

R^2 は、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 又は $-S(O)_tR^{12}$ であり、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1

、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

R^{2a} は、ハロアルキル、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；及び

R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであるか；又は

R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成し、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

R^3 は、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；

R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；

R^5 は、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ又は $C_{1\sim3}$ アルコキシであり；

R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシであり；

R^7 は、ハロアルキル、ジューテロアルキル、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、ハロアルキル、ジューテロアルキル、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

R^8 は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；

R^9 は、ハロアルキル、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)_tR^{12}$ 又は $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ であり、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるか；又は

R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、シアノ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニルであるか；又は

2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、3員～6員ヘテロシクリル又はオキソを形成し、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル又は3員～6員ヘテロシクリルは、1又は2つの独立して選択されるハロで任意選択的に置換され；

R^{12} は、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；

R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであるか、又は R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合される窒素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^u は、1～6つの独立して選択されるハロで任意選択的に置換されるメチレン、エチレン又はプロピレンリンカーであり；

k は、0、1、2又は3であり；

t は、1又は2であり；

m は、0、1又は2であり；及び

10

20

30

40

50

n は、0、1又は2であり、ただし、

Z が NR^2 である場合、 m は、1であり、及び n は、1又は2であり；及び

Z が $CR^{2a}R^{2b}$ であり、 m が1であり、 R^{2a} 及び R^{2b} が、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロアルキルを形成する場合、シクロアルキルは、少なくとも1つの R^{11} で置換される)

の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0009】

適切な経路及び手段による投与のために製剤化される医薬組成物であって、治療的に有効な濃度の、本明細書で提供される化合物の1つ以上又はその薬学的に許容される塩を含有し、任意選択的に少なくとも1つの医薬担体を含む医薬組成物も提供される。

10

【0010】

別の態様では、補体代替経路、特に補体因子Bによって媒介される疾患又は障害を治療する方法であって、このような疾患又は障害を有する対象に、治療有効量の、本明細書に開示される1つ以上の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は本明細書に開示される医薬組成物を投与することを含む方法が本明細書で提供される。特定の実施形態では、疾患又は障害は、慢性腎疾患 (CKD)、糖尿病性腎症、糸球体腎疾患、補体C3糸球体症 (C3G)、IgA腎症 (IgAN)、膜性腎症 (MN)、巣状分節状糸球体硬化症 (FSGS)、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)、膜性増殖性糸球体腎炎 (DDDD)、微小変化型腎症 (MCD)、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)、ANCA関連血管炎、ループス腎炎、多発性嚢胞腎 (PKD)、常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD)、常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD)、末期腎不全 (ESRD)、急性腎障害又は多発性肝嚢胞である。

20

【0011】

本明細書で提供される1つ以上の化合物又は組成物を、本明細書に記載される疾患及び障害の治療のための他の医薬品と組み合わせて使用する組合せ治療も提供される。本明細書に記載される主題のこれら及び他の態様は、以下の詳細な説明及び図面を参照することで明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】抗Fxaを投与された膜性腎症ラットモデル (受動的Heymann腎炎モデル又はPHN) における尿タンパク・クレアチニン比 (UPCR) に対する式Iの化合物Aの治療的投与 (1日1回 (QD) 30mg/kg/日で経口投与される) の影響を示す。

30

【図2A】図1に示される同じPHNラット試験の14日目に測定された腎臓C3d沈着を示す。

【図2B】図1に示される同じPHNラット試験の14日目に測定された尿中の補体因子Baフラグメントを示す。

【図3A】図1におけるPHNラット試験の14日目に測定された尿中の完全長補体因子Bを示す。

【図3B】図1に示される同じPHNラット試験の14日目の尿中の好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン (NGAL-1) を示す。

40

【図4】図1におけるPHNラット試験の14日目の尿中の腎障害分子1 (KIM-1) を示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

A. 定義

特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての専門用語及び科学用語は、当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書における用語に複数の定義が存在する場合、特に記載されない限り、この節における定義が優先される。

【0014】

50

本明細書で使用される際、数値を修飾することを示すために使用される場合、「約」という用語は、数値の0%～10%の数値の不確実性の範囲を包含する。

【0015】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用される際、特に示されない限り、示される数の炭素原子を含有するか、又は他に1～10、1～8、1～6、1～4若しくは1～3つの炭素原子を有し、単結合によって分子の残りの部分に結合される、直鎖状又は分枝鎖状であり得る飽和炭化水素鎖を指す。特定の実施形態では、炭化水素鎖は、任意選択的に重水素化される。例えば、 $C_1 \sim C_3$ アルキルは、基が1～3つ（末端値を含む）の炭素原子を有し得ることを示し； $C_1 \sim C_6$ アルキルは、基が1～6つ（末端値を含む）の炭素原子を有し得ることを示す。ある実施形態では、アルキルは、1～3つの炭素原子を有する直鎖状又は分枝鎖状飽和一価炭化水素基を表す $C_1 \sim C_3$ アルキルである。ある実施形態では、アルキルは、1～6つの炭素原子を有する直鎖状又は分枝鎖状飽和一価炭化水素基を表す $C_1 \sim C_6$ アルキルである。アルキルの例としては、限定されないが、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*-ブチル及び*tert*-ブチルが挙げられる。

10

【0016】

「アルコキシ」という用語は、本明細書で使用される際、特に示されない限り、式-ORの基を指し、Rは、本明細書において定義されるアルキルである。アルコキシは、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、2-ペントキシ、3-ペントキシ又はヘキシルオキシであり得る。同様に、「アルキルチオ」という用語は、式-S-(アルキル)の基を指す。「ハロアルコキシ」及び「ハロアルキルチオ」という用語は、それぞれ-O-(ハロアルキル)及び-S-(ハロアルキル)を指す。

20

【0017】

「アルキルスルフィニル」という用語は、本明細書で使用される際、特に示されない限り、式-S(O)Rの基を指し、Rは、本明細書において定義されるアルキルである。

【0018】

「アルキルスルホニル」という用語は、本明細書で使用される際、特に示されない限り、式-S(O)₂Rの基を指し、Rは、本明細書において定義されるアルキルである。

【0019】

「アリール」という用語は、本明細書で使用される際、特に示されない限り、各環中に最大で6員の、任意の安定した単環式又は二環式炭素環を意味することが意図され、少なくとも1つの環が芳香族である。アリールの例としては、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル又はビフェニルが挙げられる。

30

【0020】

「アゾリル」という用語は、本明細書で使用される際、特に示されない限り、少なくとも1つの窒素原子を含有する5員ヘテロアリール環系を指す。アゾリルの例としては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアジアゾール及びオキサジアゾールが挙げられる。

【0021】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される際、特に示されない限り、示される数の環炭素原子を有するか、又は他に3～10個の炭素原子を有し、完全飽和又は部分不飽和である（すなわち非芳香族）、単環式、二環式、三環式又は他の多環式炭化水素基を指す。多環式シクロアルキルは、縮合、架橋及び／又はスピロ環系であり得る。シクロアルキル基としては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルボルニル、ビシクロ[1.1.1]ペンタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、スピロ[3.3]ヘプタン及び部分不飽和炭化水素環、例えばシクロブチレン、シクロペンテン及びシクロヘキセンが挙げられる。ある実施形態では、シクロアルキルは、単環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。

40

50

【0022】

「重水素」という用語は、本明細書で使用される際、特に示されない限り、記号D又は ^2H によって表される水素の重同位体を指す。本明細書で使用される際、化合物中の特定の位置が、重水素有するか又は「ジューテロー」という接頭語を有するものとして、「重水素化された」と示される場合、化合物は、同位体濃縮された化合物であり、化合物中の該当位置における重水素の存在は、0.0156%のその天然存在度より実質的に多い、例えば特定の位置において少なくとも90%の重水素であることが理解される。

【0023】

「ジューテロアルキル」という用語は、本明細書で使用される際、特に示されない限り、アルキルの1つ以上の水素原子が、その天然存在度より実質的に多い存在度の重水素、例えば特定の位置において少なくとも90%の重水素で置換されたアルキル基を指す。

10

【0024】

「鏡像異性的に純粋な」又は「純粋な鏡像異性体」という用語は、本明細書で使用される際、化合物が75重量%超、80重量%超、85重量%超、90重量%超、91重量%超、92重量%超、93重量%超、94重量%超、95重量%超、96重量%超、97重量%超、98重量%超、98.5重量%超、99重量%超、99.2重量%超、99.5重量%超、99.6重量%超、99.7重量%超、99.8重量%超又は99.9重量%超の単一の鏡像異性体（その対応する重ね合わせることができない鏡像を除く）を含むことを示す。本明細書に記載されるある実施形態は、純粋な鏡像異性体として存在する化合物を提供する。ある実施形態は、本明細書に記載される鏡像異性的に純粋な化合物を含む医薬組成物も提供する。

20

【0025】

「ハロ」、「ハロゲン」又は「ハロゲン化物」という用語は、本明細書で使用される際、特に示されない限り、一価フッ素、塩素、臭素又はヨウ素基を指す。

【0026】

「ハロアルキル」という用語は、本明細書で使用される際、特に示されない限り、少なくとも1つの水素原子がハロゲンで置換された一価アルキル基を指す。ある実施形態では、2つ以上の水素原子（例えば、2、3、4、5又は6つ）は、独立して選択されるハロゲンで置換される。これらの実施形態では、水素原子は、それぞれ同じハロゲン（例えば、フルオロ）で置換され得るか、又は水素原子は、異なるハロゲン（例えば、フルオロ及びクロロ）の組合せで置換され得る。「ハロアルキル」は、全ての水素がハロゲンで置換されたアルキル部分も含む（本明細書において、ペルハロアルキル、例えばペルフルオロアルキル、例えばトリフルオロメチルと呼ばれることがある）。

30

【0027】

「シアノ」という用語は、本明細書で使用される際、特に示されない限り、 $-\text{CN}$ 基を指す。

【0028】

「シアノアルキル」という用語は、本明細書で使用される際、特に示されない限り、本明細書において定義されるように、アルキルの1つの水素原子がシアノ基で置換されたアルキル基を指す。

40

【0029】

「複素環」、「ヘテロシクリル」又は「複素環式」という用語は、本明細書で使用される際、特に示されない限り、炭素原子及び1~4つ、好ましくは最大で3つの、N、O及びSからなる群から選択されるヘテロ原子からなる少なくとも1つの非芳香族（すなわち飽和又は部分不飽和）環を含む、安定した3員、4員、5員、6員若しくは7員単環式、安定した4員、5員、6員若しくは7員単環式又は安定した6員、7員、8員、9員、10員、11員若しくは12員二環式複素環系を表し、窒素及び硫黄原子は、N-オキシド、スルホキシド又はスルホンとして任意選択的に酸化され得、窒素原子は、任意選択的に四級化され得る。複素環は、環炭素原子又は可能な場合には環窒素原子を介して結合され得る。二環式複素環系は、縮合、架橋及び／又はスピロ二環式環系であり得る。ある

50

実施形態では、ヘテロシクリルは、4～7つ、好ましくは4～6つの環原子（そのうちの1又は2つは、N、O及びSからなる群から独立して選択されるヘテロ原子である）を有する単環式である。ある実施形態では、ヘテロシクリルは、4～7つ、好ましくは4～6つの環原子（そのうちの少なくとも1つのヘテロ原子は、Nであり、第2のヘテロ原子は、N、O又はSである）を有する単環式である。特定の実施形態では、ヘテロシクリルは、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンである。ある実施形態では、ヘテロシクリル基は、二環式であり、その場合、第1の環（分子の残りの部分への結合点）は、本明細書に記載されるような飽和又は部分飽和単環式ヘテロシクリルであり、第2の環は、炭素原子及び1～4つ、好ましくは最大で3つの、N、O及びSからなる群から独立して選択されるヘテロ原子からなる芳香環又は非芳香環であり得るか、又は第2の環は、本明細書において定義されるようなベンゼン環、若しくは「シクロアルキル」、若しくは「シクロアルケニル」であり得る。このような複素環式基の例としては、限定されないが、アゼチジン、クロマン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジオキサン、ジオキソラン、ヘキサヒドロアゼピン、イミダゾリジン、イミダゾリン、インドリン、イソクロマン、イソインドリン、イソチアゾリン、イソチアゾリジン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、モルホリン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキセタン、ピペラジン、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリダジン、ピラン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピロリジン、ピロリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、チアモルホリン、テトラヒドロチオフエン、チアゾリン、チアゾリジン、チオモルホリン、チエタン、チオラン、スルホラン、1, 3-ジオキソラン、1, 3-オキサゾリジン、1, 3-チアゾリジン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロトリアジン、1, 3-ジオキサン、1, 4-ジオキサン、ヘキサヒドロトリアジン、テトラヒドロ-オキサジン、テトラヒドロピリミジン、ペルヒドロアゼピン、ペルヒドロ-1, 4-ジアゼピン、ペルヒドロ-1, 4-オキサゼピン、7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、3-アザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン、7-アザビシクロ[4. 1. 0]ヘプタン、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、2-オキサー-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、トロパン、2-オキサー-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾール及びジヒドロベンゾチアゾリル並びにそれらのN-オキシド又はスルホン又はスルホキシドが挙げられる。

10

20

30

【0030】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される際、特に示されない限り、炭素原子及び1～4つ、好ましくは最大で3つの、N、O及びSからなる群から選択されるヘテロ原子からなる少なくとも1つの芳香環を含む、安定した5員、6員若しくは7員単環式—又は安定した9員若しくは10員縮合二環式環系を表し、ヘテロアリールの窒素及び硫黄ヘテロ原子又は炭素原子は、任意選択的に酸化され得、窒素ヘテロ原子は、任意選択的に四級化され得る。二環式基である「ヘテロアリール」の場合、第1の環（分子の残りの部分への結合点）は、本明細書に記載されるような単環式ヘテロアリール基であり、第2の環は、芳香族である必要はなく、ヘテロ原子を含む必要はない。したがって、二環式「ヘテロアリール」は、例えば、ベンゼン環に縮合された、直前に定義されるような炭素原子及び1～4つ、好ましくは最大で3つのヘテロ原子からなる安定した5員若しくは6員単環式芳香環又は上に定義されるような第2の単環式「ヘテロアリール」若しくは「ヘテロシクリル」、「シクロアルキル」若しくは「シクロアルケニル」を含む。ヘテロアリール基の例としては、限定されないが、ベンズイミダゾール、ベンゾピラゾール、ベンズイソチアゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾチオフエン、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾール、フラン、フラザン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリジン、イソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピリジノン、キナゾリン、キノリン、キノキサリン、テトラゾール、チア

40

50

ジアゾール、チアゾール、チオフェン、トリアジン、トリアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾチアジアゾール、イソインドール、ピロロピリジン、イミダゾピリジン、例えばイミダゾ [1, 2-a] ピリジン、ピラゾロピリジン、ピロロピリミジン及びそれらの N-オキシドが挙げられる。

【0031】

「オキシ」という用語は、カルボニル ($C=O$) 基を指す。炭素原子がオキシ基で置換されていることが示される場合、2つの水素原子が炭素原子から除去され、 $=O$ で置換されることが理解される。同様に、炭素原子が2つの基で置換されていることが示され、「オキシ」基で置換され得る場合、2つの置換基が一緒になってオキシ基を形成し得る。

【0032】

「対象」という用語は、本明細書で使用される際、特に示されない限り、哺乳動物、例えばマウス、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウサギ、ヤギ、ウマ、サル、イヌ、ネコ及びヒト（新生児、乳幼児、若年、思春期、成人又は高齢患者を含む）を含む、任意のヒト又は獣医学的対象を指す。

【0033】

「チオール」という用語は、式 $-SH$ を有する基を指す。

【0034】

「治療有効量」という用語は、有益な又は所望の臨床結果をもたらすのに十分な量である。治療有効量は、1回以上の投与で投与され得る。治療有効量は、病状を緩和し、改善し、安定させ、食い止め、その進行を遅らせ又は遅延させるのに十分な量である。

【0035】

別途記載されない限り又は具体的に記載されない限り、存在する場合、置換は、原子価が許容する、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリール基の任意の原子において起こり得ることが理解される。

【0036】

別途具体的に記載されない限り、化合物が代替的な互変異性体又は立体異性体を取り得る場合、全ての代替的な異性体は、特許請求される主題の範囲内に包含されることが意図される。例えば、別途具体的に記載されない限り、本明細書で提供される化合物は、立体異性的に純粋（例えば、単一の鏡像異性体若しくはジアステレオマー）であり得るか、又はラセミ若しくはジアステレオマー混合物などの立体異性体の混合物であり得る。

【0037】

「治療すること」、「治療する」又は「治療」という用語は、一般に、病態が確立された後、指定された病態を制御し、軽減し、改善し、その進行を遅らせ、且つ／又は指定された病態をなくすことを指す。その通常の意味に加えて、「予防すること」、「予防する」又は「予防」という用語も、指定された病態の発症を遅らせるか、又は発症するリスク若しくはその病態をもたらし得るプロセスのリスク及び／若しくは病態の症状の再発のリスクを低下させることを指す。

【0038】

本明細書における説明において、化学名と化学構造との間に何らかの矛盾がある場合、化学構造が優先される。

【0039】

B. 化合物

特定の実施形態では、式 (I) :

10

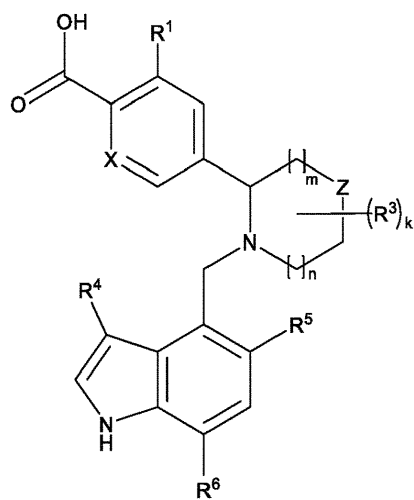
20

30

40

50

【化 2】



(I)

(式中、

R¹ は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；

X は、N又はCHであり；

Z は、NR²又はCR^{2a}R^{2b}であり；

R² は、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、-R_u-シクロアルキル、-R_u-ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、-C(O)R¹²、-C(O)NR¹³R¹⁴又は-S(O)_tR¹²であり、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、-R_u-シクロアルキル、-R_u-ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択されるR¹¹で任意選択的に置換され；

R^{2a} は、-R_u-シクロアルキル、-R_u-ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-OR⁷、-SR⁷又は-NR⁸R⁹であり、-R_u-シクロアルキル、-R_u-ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択されるR¹¹で任意選択的に置換され；及び

R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、C₁~3アルキル、ジューテロC₁~3アルキル又はハロC₁~3アルキルであるか；又は

R^{2a}及びR^{2b}は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成し、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、1、2又は3つの独立して選択されるR¹¹で任意選択的に置換され；

R³ は、ハロ、シアノ、C₁~3アルキル又はハロC₁~3アルキルであり；

R⁴ は、水素、ハロ、シアノ、C₁~3アルキル又はハロC₁~3アルキルであり；

R⁵ は、ハロ、C₁~3アルキル、C₃~5シクロアルキル、ハロC₁~3アルキル、ハロC₁~3アルコキシ又はC₁~3アルコキシであり；

R⁶ は、ハロ、シアノ、C₁~3アルキル、C₃~5シクロアルキル、ハロC₁~3アルキル、C₁~3アルコキシ又はハロC₁~3アルコキシであり；

R⁷ は、ハロアルキル、ジューテロアルキル、-R_u-シクロアルキル、-R_u-ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、ハロアルキル、ジューテロアルキル、-R_u-シクロアルキル、-R_u-ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択されるR¹¹で任意選択的に置換され；

R⁸ は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；

R^9 は、ハロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)_tR^{12}$ 又は $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ であり、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるか；又は

R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、シアノ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニルであるか；又は 2 つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、3 員～6 員ヘテロシクリル又はオキソを形成し、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル又は 3 員～6 員ヘテロシクリルは、1 又は 2 つの独立して選択されるハロで任意選択的に置換され；

R^{12} は、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；

R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであるか、又は R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合される窒素原子と一緒に、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^u は、1～6 つの独立して選択されるハロで任意選択的に置換されるメチレン、エチレン又はプロピレンリンカーであり；

k は、0、1、2 又は 3 であり；

t は、1 又は 2 であり；

m は、0、1 又は 2 であり；及び

n は、0、1 又は 2 であり、ただし、

Z が NR^2 である場合、 m は、1 であり、及び n は、1 又は 2 であり；及び

Z が $CR^{2a}R^{2b}$ であり、且つ R^{2a} 及び R^{2b} が、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロアルキルを形成し、及び m が 1 である場合、シクロアルキルは、少なくとも 1 つの R^{11} で置換される）

の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0040】

特定の実施形態では、式 (I)：

10

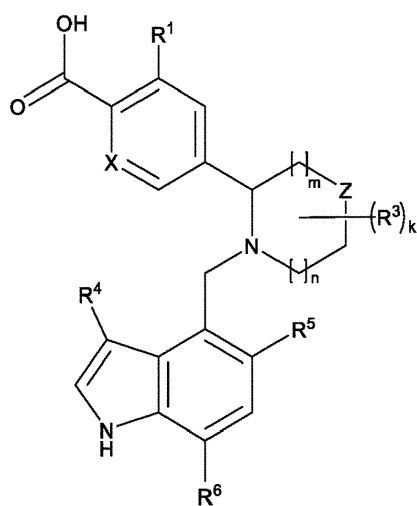
20

30

40

50

【化 3】



(I)

(式中、

R^1 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；

X は、 N 又は CH であり；

Z は、 NR^2 又は $CR^{2a}R^{2b}$ であり；

R^2 は、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 又は $-S(O)_tR^{12}$ であり、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

R^{2a} は、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；及び

R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであるか；又は

R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成し、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

R^3 は、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；

R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；

R^5 は、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ又は $C_{1\sim3}$ アルコキシであり；

R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシであり；

R^7 は、ハロアルキル、ジューテロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、ハロアルキル、ジューテロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

R^8 は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；

R^9 は、ハロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)_tR^{12}$ 又は $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ であり、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるか；又は

R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、シアノ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニルであり；

R^{12} は、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；

R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであるか、又は R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合される窒素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^u は、1～6つの独立して選択されるハロで任意選択的に置換されるメチレン、エチレン又はプロピレンリンカーであり；

k は、0、1、2又は3であり；

t は、1又は2であり；

m は、0、1又は2であり；及び

n は、0、1又は2であり、ただし、

Z が NR^2 である場合、 m は、1であり、及び n は、1又は2であり；及び

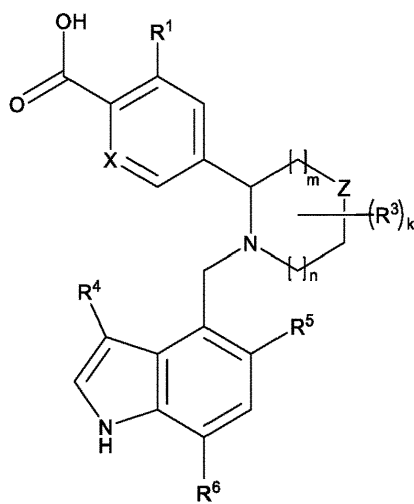
Z が $CR^{2a}R^{2b}$ であり、且つ R^{2a} 及び R^{2b} が、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロアルキルを形成し、及び m が1である場合、シクロアルキルは、少なくとも1つの R^{11} で置換される)

の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0041】

特定の実施形態では、式 (I)：

【化4】



(I)

(式中、

R^1 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；

X は、 N 又は CH であり；

Z は、 NR^2 又は $CR^{2a}R^{2b}$ であり；

R^2 は、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 又は $-S(O)_tR^{12}$ であり、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

R^{2a} は、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；及び

R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであるか；又は

R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で置換されるシクロアルキルを形成するか、又は 1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^3 は、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；

R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；

R^5 は、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ又は $C_{1\sim3}$ アルコキシであり；

R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシであり；

R^7 は、ハロアルキル、ジューテロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、ハロアルキル、ジューテロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

R^8 は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；

R^9 は、ハロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)_tR^{12}$ 又は $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ であり、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるか；又は

R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、シアノ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニルであるか；又は 2 つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、3 員～6 員ヘテロシクリル又はオキソを形成し、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル又は 3 員～6 員ヘテロシクリルは、1 又は 2 つの独立して選択されるハロで任意選択的に置換され；

R^{12} は、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；

R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであるか、又は R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合される窒素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^u は、1～6つの独立して選択されるハロで任意選択的に置換されるメチレン、エチレン又はプロピレンリンカーであり；

k は、0、1、2又は3であり；

t は、1又は2であり；

m は、0、1又は2であり；及び

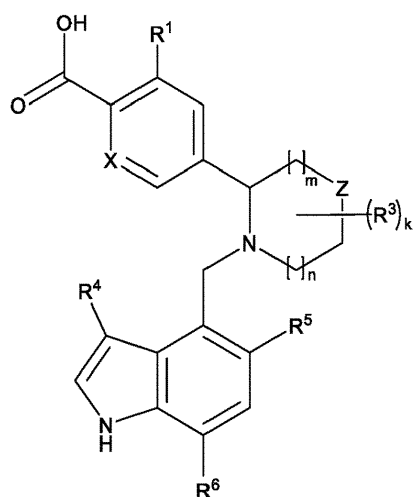
n は、0、1又は2であり、ただし、 Z が NR^2 である場合、 m は、1であり、及び n は、1又は2である）

の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0042】

特定の実施形態では、式（I）：

【化5】



(I)

（式中、

R^1 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；

X は、 N 又は CH であり；

Z は、 NR^2 又は $CR^{2a}R^{2b}$ であり；

R^2 は、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 又は $-S(O)_tR^{12}$ であり、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

R^{2a} は、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；及び

R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、ジューテロ C_{1-3} アルキル又はハロ C_{1-3} アルキルであるか；又は

R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2又は3つの独立し

て選択される R^{11} で置換されるシクロアルキルを形成するか、又は 1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^3 は、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；

R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；

R^5 は、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ又は $C_{1\sim3}$ アルコキシであり；

R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシであり；

R^7 は、ハロアルキル、ジューテロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、ハロアルキル、ジューテロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

R^8 は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；

R^9 は、ハロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)_tR^{12}$ 又は $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ であり、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるか；又は

R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、シアノ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニルであり；

R^{12} は、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；

R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであるか、又は R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合される窒素原子と一緒に、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^u は、1～6 つの独立して選択されるハロで任意選択的に置換されるメチレン、エチレン又はプロピレンリンカーであり；

k は、0、1、2 又は 3 であり；

t は、1 又は 2 であり；

m は、0、1 又は 2 であり；及び

n は、0、1 又は 2 であり、ただし、Z が NR^2 である場合、m は、1 であり、及び n は、1 又は 2 である）

の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0043】

特定の実施形態では、式 (I)：

10

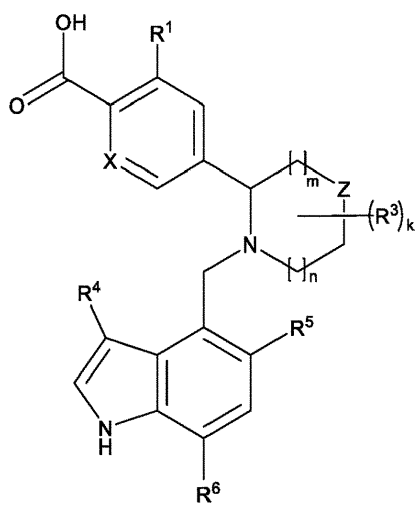
20

30

40

50

【化 6】



10

(式中、

 R^1 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； X は、 N 又は CH であり； Z は、 NR^2 又は $\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}$ であり；

R^2 は、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、 $-\text{R}_u$ -シクロアルキル、 $-\text{R}_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 又は $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{12}$ であり、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、 $-\text{R}_u$ -シクロアルキル、 $-\text{R}_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

20

R^{2a} は、 $-\text{R}_u$ -シクロアルキル、 $-\text{R}_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 又は $-\text{NR}^8\text{R}^9$ であり、 $-\text{R}_u$ -シクロアルキル、 $-\text{R}_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；及び

30

R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルキルであるか；又は

R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で置換されるシクロアルキルを形成するか、又は 1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成し；

 R^3 は、ハロ、シアノ、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルキルであり； R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルキルであり；

40

R^5 は、ハロ、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルコキシ又は $\text{C}_{1\sim3}$ アルコキシであり；

R^6 は、ハロ、シアノ、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルコキシ又はハロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルコキシであり；

R^7 は、ハロアルキル、ジューテロアルキル、 $-\text{R}_u$ -シクロアルキル、 $-\text{R}_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、ハロアルキル、ジューテロアルキル、 $-\text{R}_u$ -シクロアルキル、 $-\text{R}_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

 R^8 は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；

50

R^9 は、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)_tR^{12}$ 又は $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ であり、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるか；又は

R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_1\sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルキル、シアノ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ アルキルチオ、ハロ $C_1\sim 3$ アルキルチオ、 $C_1\sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1\sim 3$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルスルフィニルであり；

R^{12} は、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；

R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであるか、又は R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合される窒素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^u は、1～6つの独立して選択されるハロで任意選択的に置換されるメチレン、エチレン又はプロピレンリンカーであり；

k は、0、1、2又は3であり；

t は、1又は2であり；

m は、0、1又は2であり；及び

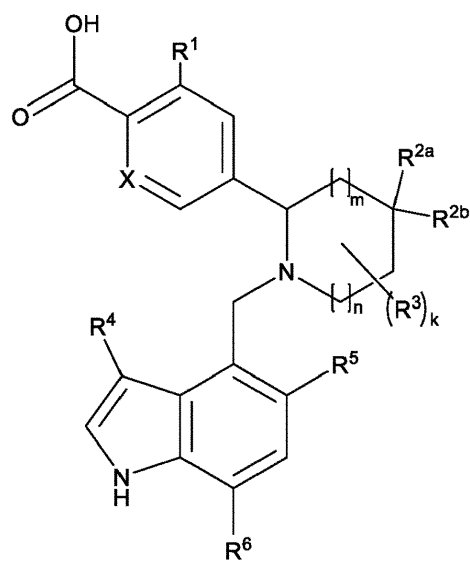
n は、0、1又は2であり、ただし、 Z が NR^2 である場合、 m は、1であり、及び n は、1又は2である）

の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0044】

特定の実施形態では、式 (II)：

【化7】



(II)

を有する、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0045】

特定の実施形態では、式 (IIa)：

10

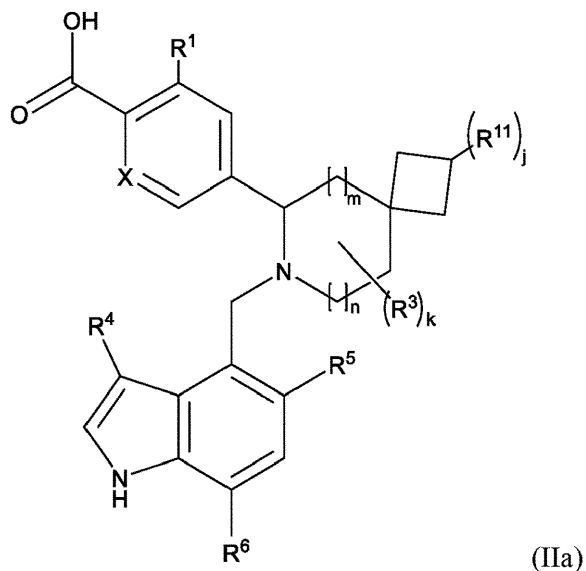
20

30

40

50

【化 8】



10

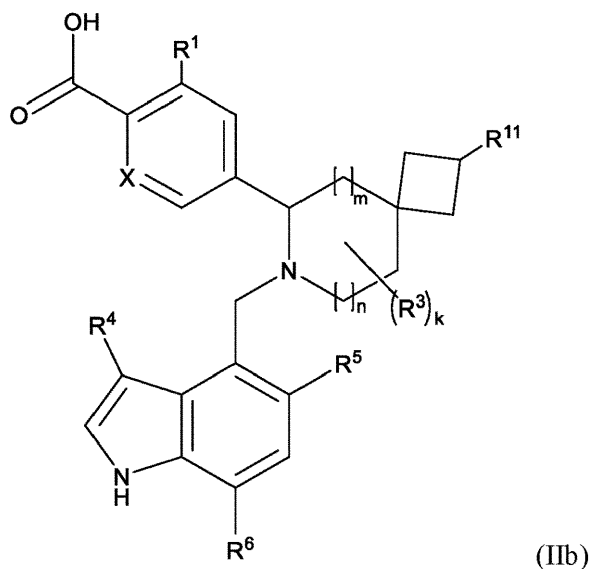
を有する、式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩（式中、 j は、1 又は 2 であり、 j が 1 である場合、 R^{11} に結合される炭素原子は、単一の R^{11} 置換基を有し、 j が 2 である場合、 R^{11} に結合される炭素原子は、2 つの独立して選択される R^{11} 置換基を有する）が本明細書で提供される。

20

【0046】

特定の実施形態では、式（Ⅱb）：

【化 9】



30

40

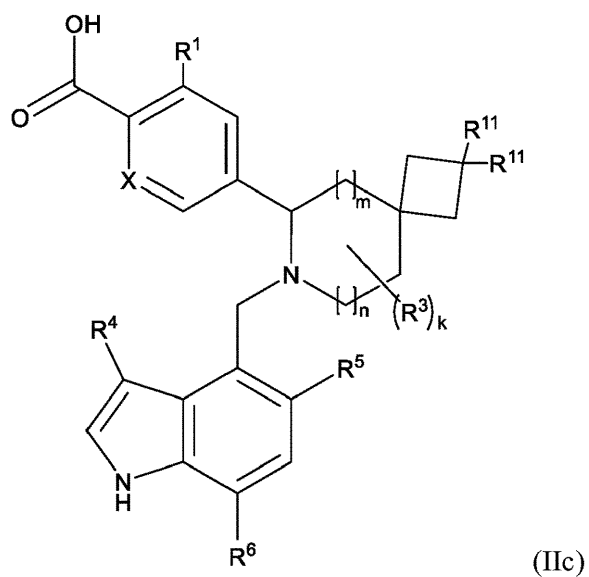
を有する、式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0047】

特定の実施形態では、式（Ⅱc）：

50

【化 1 0】



10

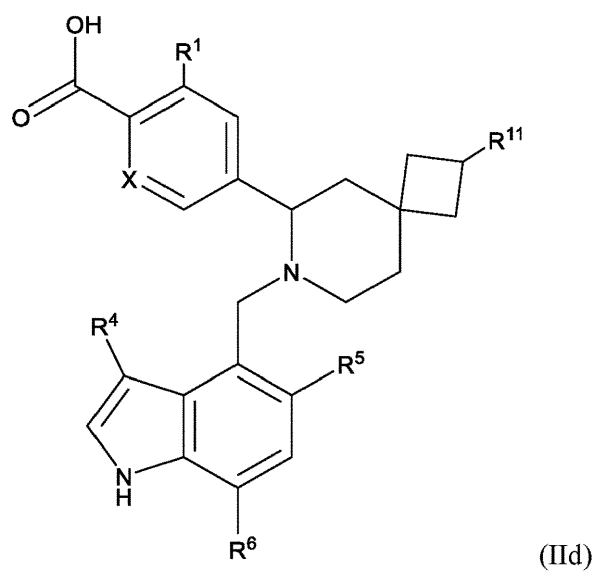
を有する、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【 0 0 4 8】

20

特定の実施形態では、式 (II d) :

【化 1 1】



30

を有する、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

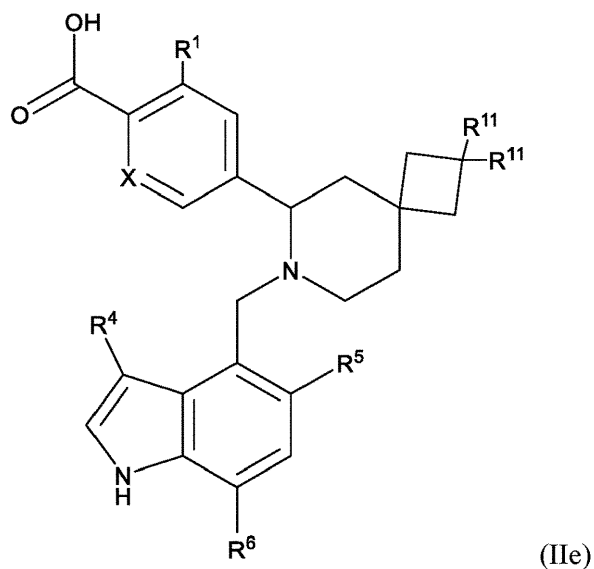
【 0 0 4 9】

40

特定の実施形態では、式 (II e) :

50

【化 1 2】



10

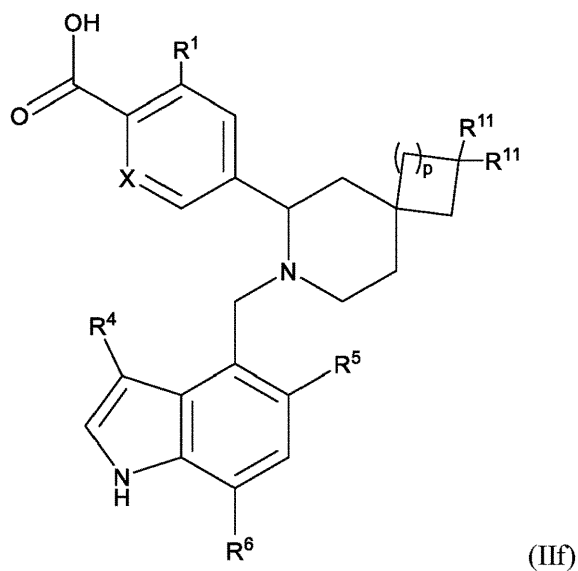
を有する、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0050】

20

特定の実施形態では、式（II f）：

【化 1 3】



30

を有する、式（I）の化合物（式中、p は、1 又は 2 である）；又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（II f）の化合物（式中、各 R^{11} は、独立して、ハロゲンであり、他の変数は、式（I）又は（II f）について本明細書の他の箇所に記載されたとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（II f）の化合物（式中、各 R^{11} は、フルオロであり、他の変数は、式（I）又は（II f）について本明細書の他の箇所に記載されたとおりである）が本明細書で提供される。

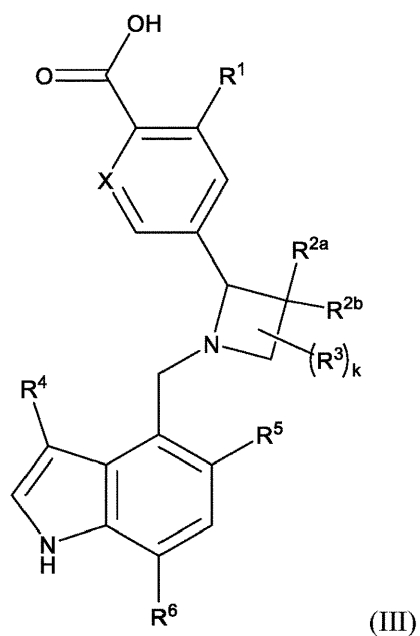
40

【0051】

特定の実施形態では、式（III）：

50

【化 1 4】



10

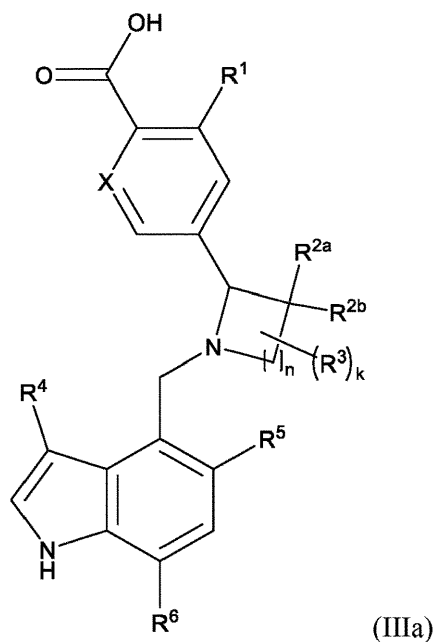
を有する、式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

20

【0052】

特定の実施形態では、式（ⅢⅢⅢa）：

【化 1 5】



30

40

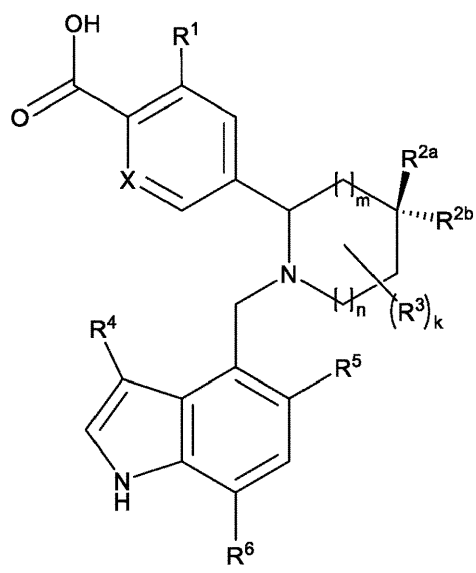
を有する、式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩（式中、n は、1 又は 2 である）が本明細書で提供される。

【0053】

特定の実施形態では、式（ⅣⅣⅣ）：

50

【化 1 6】



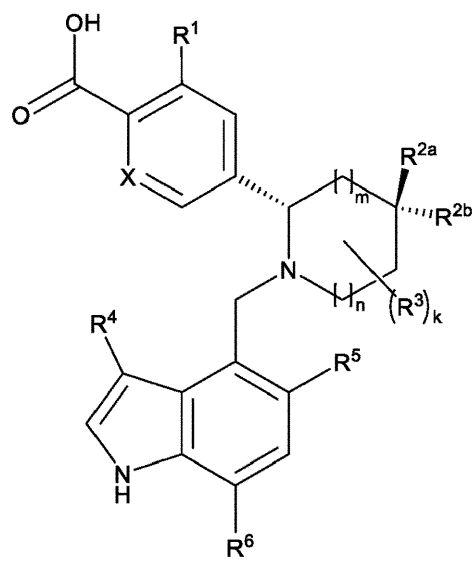
(IV)

を有する、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【 0 0 5 4】

特定の実施形態では、式 (IV a) :

【化 1 7】



(IVa)

の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【 0 0 5 5】

特定の実施形態では、式 (IV b) :

10

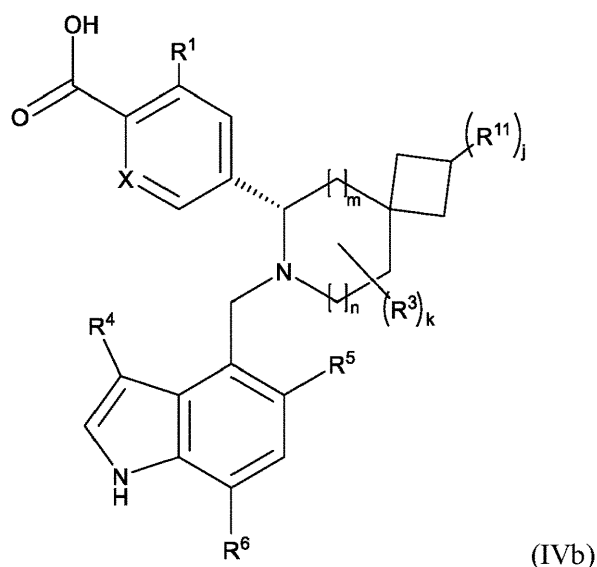
20

30

40

50

【化 1 8】



10

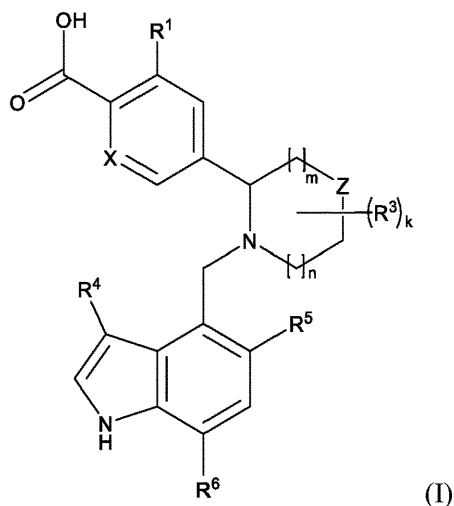
を有する、式 (I) の化合物 (式中、 j は、1 又は 2 である) ; 又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供され、 j が 1 である場合、 R^{11} に結合される炭素原子は、単一の R^{11} 置換基を有し、 j が 2 である場合、 R^{11} に結合される炭素原子は、2 つの独立して選択される R^{11} 置換基を有する。

20

【0056】

特定の実施形態では、式 (I) :

【化 1 9】



30

(式中、

R^1 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり ;

X は、 N 又は CH であり ;

Z は、 NR^2 又は $CR^{2a}R^{2b}$ であり ;

R^2 は、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 又は $-S(O)_tR^{12}$ であり、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1

40

50

、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

R^{2a} は、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；及び

R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；

R^3 は、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；

R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；

R^5 は、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ又は $C_{1\sim3}$ アルコキシであり；

R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシであり；

R^7 は、ジューテロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、ハロアルキル、ジューテロアルキル、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

R^8 は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；

R^9 は、ハロアルキル、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)_tR^{12}$ 又は $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ であり、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるか；又は

R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、シアノ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニルであるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、3員～6員ヘテロシクリル又はオキソを形成し、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル又は3員～6員ヘテロシクリルは、1又は2つの独立して選択されるハロで任意選択的に置換され；

R^{12} は、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；

R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであるか、又は R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合される窒素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^u は、1～6つの独立して選択されるハロで任意選択的に置換されるメチレン、エチレン又はプロピレンリンカーであり；

k は、0、1、2又は3であり；

t は、1又は2であり；

m は、0、1又は2であり；及び

n は、0、1又は2であり、ただし、

Z が NR^2 である場合、m は、1であり、及び n は、1又は2である）

の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0057】

10

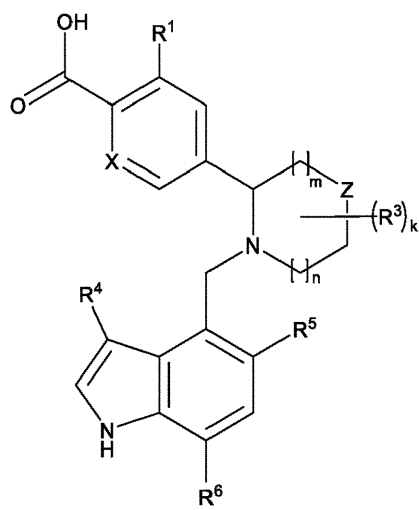
20

30

40

50

特定の実施形態では、式 (I) :
【化 20】



(I)

10

20

30

40

50

(式中、

R^1 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；

X は、N又はCHであり；

Z は、 NR^2 又は $CR^{2a}R^{2b}$ であり；

R^2 は、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 又は $-S(O)_tR^{12}$ であり、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

R^{2a} は、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；及び

R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；

R^3 は、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；

R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；

R^5 は、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ又は $C_{1\sim3}$ アルコキシであり；

R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシであり；

R^7 は、ハロアルキル、ジューテロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、ハロアルキル、ジューテロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

R^8 は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；

R^9 は、ハロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)_tR^{12}$ 又は $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ であり、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシ

クリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるか；又は

R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、シアノ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニルであるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、3員～6員ヘテロシクリル又はオキソを形成し、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル又は3員～6員ヘテロシクリルは、1又は2つの独立して選択されるハロで任意選択的に置換され；

R^{12} は、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；

R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであるか、又は R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合される窒素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^u は、1～6つの独立して選択されるハロで任意選択的に置換されるメチレン、エチレン又はプロピレンリンカーであり；

kは、0、1、2又は3であり；

tは、1又は2であり；

mは、0、1又は2であり；及び

nは、0、1又は2であり、ただし、

Zが NR^2 である場合、mは、1であり、及びnは、1又は2である）

の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0058】

特定の実施形態では、式(IIa)又は(IVb)の化合物(式中、 R^{11} は、ハロ、シアノ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；他の変数は、式(IIa)及び(IVb)のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである)が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式(IIa)又は(IVb)の化合物(式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり；Xは、CHであり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、ハロ、シアノ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；jは、1又は2であり；kは、0であり；m及びnは、両方とも1である)が本明細書で提供される。

【0059】

特定の実施形態では、式(IIa)又は(IVb)の化合物(式中、 R^{11} は、フルオロ、シアノ又はフルオロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；他の変数は、式(IIa)及び(IVb)のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである)が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式(IIa)又は(IVb)の化合物(式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり；Xは、CHであり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、フルオロ、シアノ又はフルオロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；jは、1又は2であり；kは、0であり；m及びnは、両方とも1である)が本明細書で提供される。

【0060】

特定の実施形態では、式(IIa)又は(IVb)の化合物(式中、 R^{11} は、フルオロ、シアノ、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ であり；他の変数は、式(IIa)及び(IVb)のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである)が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式(IIa)又は(IVb)の化合物(式中、 R^1 は、水素

10

20

30

40

50

、フルオロ又はクロロであり；Xは、CHであり；R⁴は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；R⁵は、メトキシ又はシクロプロピルであり；R⁶は、メチルであり；R¹¹は、フルオロ、シアノ、-CHF₂又は-CF₃であり；jは、1又は2であり；kは、0であり；m及びnは、両方とも1である）が本明細書で提供される。

【0061】

特定の実施形態では、式（II a）又は（IV b）の化合物（式中、R¹は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；

Xは、N又はCHであり；

R³は、ハロ、シアノ、C₁~3アルキル又はハロC₁~3アルキルであり；

R⁴は、水素、ハロ、シアノ、C₁~3アルキル又はハロC₁~3アルキルであり；

R⁵は、ハロ、C₁~3アルキル、C₃~5シクロアルキル、ハロC₁~3アルキル、ハロC₁~3アルコキシ又はC₁~3アルコキシであり；

R⁶は、ハロ、シアノ、C₁~3アルキル、C₃~5シクロアルキル、ハロC₁~3アルキル、C₁~3アルコキシ又はハロC₁~3アルコキシであり；

R¹¹は、ハロであり；jは、2であり；kは、0又は1であり；m及びnは、両方とも1である）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（II a）又は（IV b）の化合物（式中、R¹は、水素、フルオロ又はクロロであり；Xは、CHであり；R⁴は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；R⁵は、メトキシ又はシクロプロピルであり；R⁶は、メチルであり；R¹¹は、ハロであり；jは、2であり；kは、0であり；m及びnは、両方とも1である）が本明細書で提供される。

【0062】

特定の実施形態では、式（II a）又は（IV b）の化合物（式中、R¹は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；

Xは、N又はCHであり；

R³は、ハロ、シアノ、C₁~3アルキル又はハロC₁~3アルキルであり；

R⁴は、水素、ハロ、シアノ、C₁~3アルキル又はハロC₁~3アルキルであり；

R⁵は、ハロ、C₁~3アルキル、C₃~5シクロアルキル、ハロC₁~3アルキル、ハロC₁~3アルコキシ又はC₁~3アルコキシであり；

R⁶は、ハロ、シアノ、C₁~3アルキル、C₃~5シクロアルキル、ハロC₁~3アルキル、C₁~3アルコキシ又はハロC₁~3アルコキシであり；

R¹¹は、フルオロであり；jは、2であり；kは、0又は1であり；m及びnは、両方とも1である）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（II a）又は（IV b）の化合物（式中、R¹は、水素、フルオロ又はクロロであり；Xは、CHであり；R⁴は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；R⁵は、メトキシ又はシクロプロピルであり；R⁶は、メチルであり；R¹¹は、フルオロであり；jは、2であり；kは、0であり；m及びnは、両方とも1である）が本明細書で提供される。

【0063】

特定の実施形態では、式（II a）又は（IV b）の化合物（式中、R¹は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；

Xは、N又はCHであり；

R³は、ハロ、シアノ、C₁~3アルキル又はハロC₁~3アルキルであり；

R⁴は、水素、ハロ、シアノ、C₁~3アルキル又はハロC₁~3アルキルであり；

R⁵は、ハロ、C₁~3アルキル、C₃~5シクロアルキル、ハロC₁~3アルキル、ハロC₁~3アルコキシ又はC₁~3アルコキシであり；

R⁶は、ハロ、シアノ、C₁~3アルキル、C₃~5シクロアルキル、ハロC₁~3アルキル、C₁~3アルコキシ又はハロC₁~3アルコキシであり；

R¹¹は、シアノであり；jは、1であり；kは、0又は1であり；m及びnは、両方とも1である）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（II a）又は（IV b）の化合物（式中、R¹は、水素、フルオロ又はクロロであり；Xは、CHであり；R⁴は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；R⁵は、メトキシ又はシクロプロピル

であり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、シアノであり； j は、1であり； k は、0であり； m 及び n は、両方とも1である）が本明細書で提供される。

【0064】

特定の実施形態では、式（IIa）又は（IVb）の化合物（式中、 R^1 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；

X は、 N 又は CH であり；

R^3 は、ハロ、シアノ、 $C_1\sim 3$ アルキル又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルであり；

R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1\sim 3$ アルキル又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルであり；

R^5 は、ハロ、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシ又は $C_1\sim 3$ アルコキシであり；

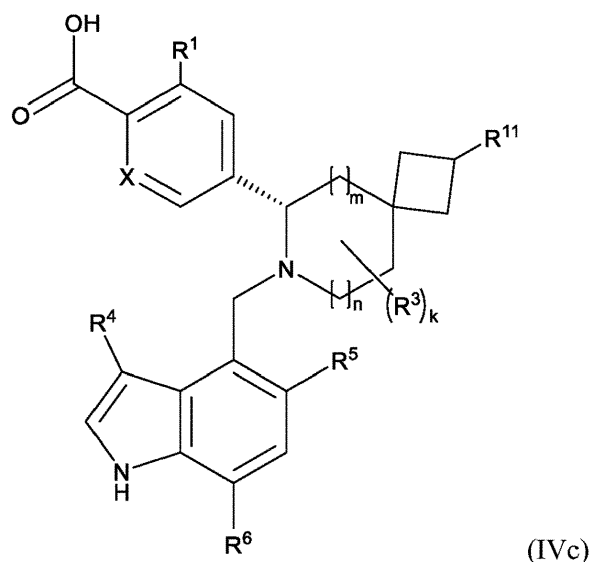
R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ又はハロ $C_1\sim 3$ アルコキシであり；

R^{11} は、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ であり； j は、1であり； k は、0又は1であり； m 及び n は、両方とも1である）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（IIa）又は（IVb）の化合物（式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり； X は、 CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ であり； j は、1であり； k は、0であり； m 及び n は、両方とも1である）が本明細書で提供される。

【0065】

特定の実施形態では、式（IVc）：

【化21】



を有する、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0066】

特定の実施形態では、式（IVd）：

10

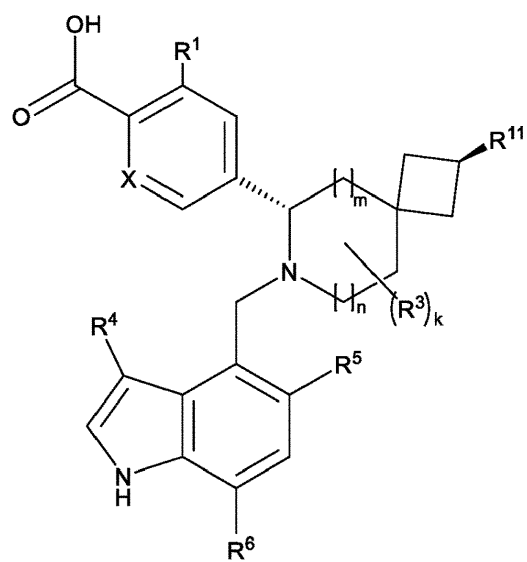
20

30

40

50

【化 2 2】



(IVd)

10

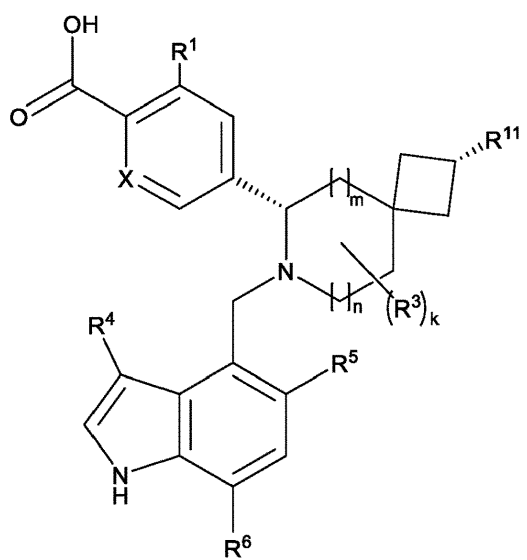
を有する、式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0067】

特定の実施形態では、式（Ⅳe）：

20

【化 2 3】



(IVe)

30

を有する、式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

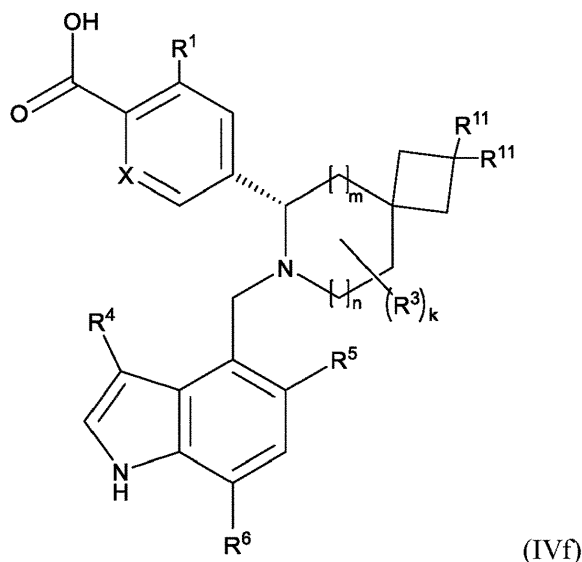
【0068】

特定の実施形態では、式（Ⅳf）：

40

50

【化 2 4】



10

を有する、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0069】

特定の実施形態では、式 (IIc) 又は (IVf) の化合物 (式中、 R^{11} は、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキルチオ、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルスルフィニルであるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、3員～6員ヘテロシクリル又はオキソを形成し；残りの変数は、式 (IIc) 及び (IVf) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (IIc) 又は (IVf) の化合物 (式中、 R^{11} は、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキルチオ、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルスルフィニルであり；残りの変数は、式 (IIc) 及び (IVf) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。

20

30

【0070】

特定の実施形態では、式 (IIc) 又は (IVf) の化合物 (式中、 R^{11} は、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル又はヒドロキシルであり、他の変数は、式 (IIc) 及び (IVf) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (IIc) 又は (IVf) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり；X は、CHであり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、それぞれ独立して、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル又はヒドロキシルである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (IIc) 又は (IVf) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素又はフルオロであり；X は、CHであり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、それぞれ独立して、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$

40

50

アルキル又はヒドロキシルである) が本明細書で提供される。

【0071】

特定の実施形態では、式 (I I c) 又は (I V f) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^{11a} は、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり； R^{11b} は、ヒドロキシルであり、残りの変数は、式 (I I c) 及び (I V f) について本明細書の他の箇所に記載されたとおりである) が本明細書で提供される。

【0072】

特定の実施形態では、式 (I I c) 又は (I V f) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり；X は、CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル又はヒドロキシルであり、残りの変数は、式 (I I c) 及び (I V f) について本明細書の他の箇所に記載されたとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I I c) 又は (I V f) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素又はフルオロであり；X は、CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル又はヒドロキシルである) が本明細書で提供される。

10

【0073】

特定の実施形態では、式 (I I c) 又は (I V f) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^{11a} は、メチル又はトリフルオロメチルであり、 R^{11b} は、ヒドロキシルであり、残りの変数は、式 (I I c) 及び (I V f) について本明細書の他の箇所に記載されたとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I I c) 又は (I V f) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり；X は、CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11a} は、メチル又はトリフルオロメチルであり、 R^{11b} は、ヒドロキシルである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I I c) 又は (I V f) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素又はフルオロであり；X は、CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11a} は、メチル又はトリフルオロメチルであり、 R^{11b} は、ヒドロキシルである) が本明細書で提供される。

20

30

【0074】

特定の実施形態では、式 (I I c) 又は (I V f) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^{11} は、それぞれ独立して、ハロであり；残りの変数は、式 (I I c) 及び (I V f) について本明細書の他の箇所に記載されたとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I I c) 又は (I V f) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；

X は、N 又は CH であり；

R^3 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

40

R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^5 は、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ又は $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ又はハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

R^{11} は、それぞれ独立して、ハロであり；

k は、0、1、2 又は 3 であり；

m は、0、1 又は 2 であり；及び

n は、0、1 又は 2 である) が本明細書で提供される。

【0075】

50

特定の実施形態では、式 (I I c) 又は (I V f) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、

R^1 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；

X は、N 又は CH であり；

R^3 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^5 は、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ又は $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ又はハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

R^{11} は、フルオロであり；

k は、0、1、2 又は 3 であり；

m は、0、1 又は 2 であり；及び

n は、0、1 又は 2 である) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I I c) 又は (I V f) の化合物 (式中、k は、0 であり、m は、1 であり；n は、1 であり；他の変数は、式 (I I c) 及び (I V f) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。

10

【0076】

特定の実施形態では、式 (I I c) 又は (I V f) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^{11} は、フルオロであり；残りの変数は、式 (I I c) 及び (I V f) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I I c) 又は (I V f) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり；X は、CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり、 R^{11} は、フルオロである) が本明細書で提供される。

20

【0077】

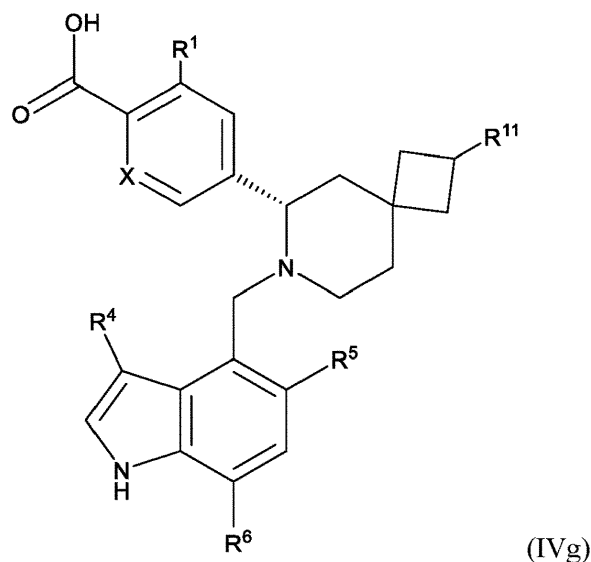
特定の実施形態では、式 (I I c) 又は (I V f) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素又はフルオロであり；X は、CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、フルオロである) が本明細書で提供される。

30

【0078】

特定の実施形態では、式 (I V g)：

【化25】



40

を有する、式 (I)、(I V b) 若しくは (I V c) の化合物又はその薬学的に許容され

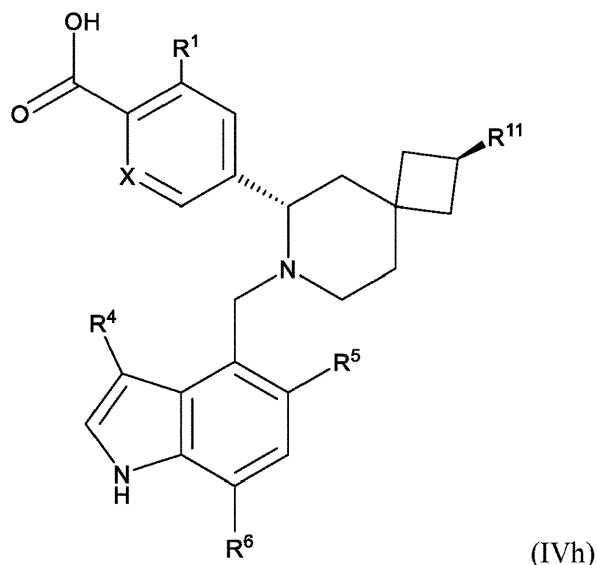
50

る塩が本明細書で提供される。

【 0 0 7 9 】

特定の実施形態では、式 (I V h) :

【 化 2 6 】



10

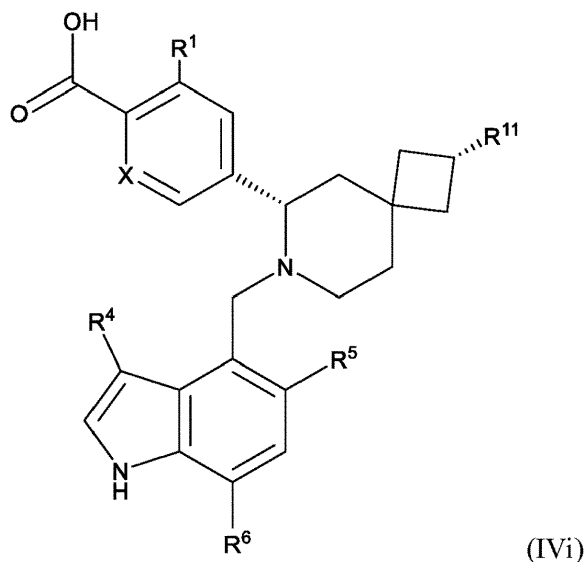
20

を有する、式 (I) 、 (I V b) 若しくは (I V c) の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【 0 0 8 0 】

特定の実施形態では、式 (I V i) :

【 化 2 7 】



30

40

を有する、式 (I) 、 (I V b) 若しくは (I V c) の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【 0 0 8 1 】

特定の実施形態では、式 (I I d) 、 (I V g) 、 (I V h) 若しくは (I V i) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり ; 残りの変数は、式 (I I d) 、 (I V g) 、 (I V h) 及び (I V i) について本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I I d) 、 (I V g) 、 (I V h) 若しくは (I V i) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^{11} は、シアノ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキ

50

ルであり；残りの変数は、式 (I I d)、(I V g)、(I V h) 及び (I V i) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I I d)、(I V g)、(I V h) 若しくは (I V i) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^{11} は、シアノ又はフルオロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；残りの変数は、式 (I I d)、(I V g)、(I V h) 及び (I V i) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I I d)、(I V g)、(I V h) 若しくは (I V i) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^{11} は、シアノ、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ であり；残りの変数は、式 (I I d)、(I V g)、(I V h) 及び (I V i) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである) が本明細書で提供される。

10

【0082】

特定の実施形態では、式 (I I d)、(I V g)、(I V h) 若しくは (I V i) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；X は、N 又は CH であり； R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり； R^5 は、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ又は $C_{1\sim3}$ アルコキシであり； R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシであり； R^{11} は、シアノ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I I d)、(I V g)、(I V h) 若しくは (I V i) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；X は、N 又は CH であり； R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり； R^5 は、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ又は $C_{1\sim3}$ アルコキシであり； R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシであり； R^{11} は、シアノ又はフルオロ $C_{1\sim3}$ アルキルである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I I d)、(I V g)、(I V h) 若しくは (I V i) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；X は、N 又は CH であり； R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり； R^5 は、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ又は $C_{1\sim3}$ アルコキシであり； R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシであり； R^{11} は、シアノ、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ である) が本明細書で提供される。

20

30

【0083】

特定の実施形態では、式 (I I d)、(I V g)、(I V h) 若しくは (I V i) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり；X は、CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり、 R^{11} は、シアノ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I I d)、(I V g)、(I V h) 若しくは (I V i) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり；X は、CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり、 R^{11} は、シアノ又はフルオロ $C_{1\sim3}$ アルキルである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I I d)、(I V g)、(I V h) 若しくは (I V i) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり；X は、CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり、 R^{11} は、シアノ、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ である) が本明細書で提供される。

40

【0084】

50

特定の実施形態では、式 (I I d)、(I V g)、(I V h) 若しくは (I V i) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素又はフルオロであり；X は、C H であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、シアノ又はハロ C₁~₃ アルキルである) が本明細書で提供される。

【0085】

特定の実施形態では、式 (I I d)、(I V g)、(I V h) 若しくは (I V i) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素又はフルオロであり；X は、C H であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、シアノ又はフルオロ C₁~₃ アルキルである) が本明細書で提供される。

10

【0086】

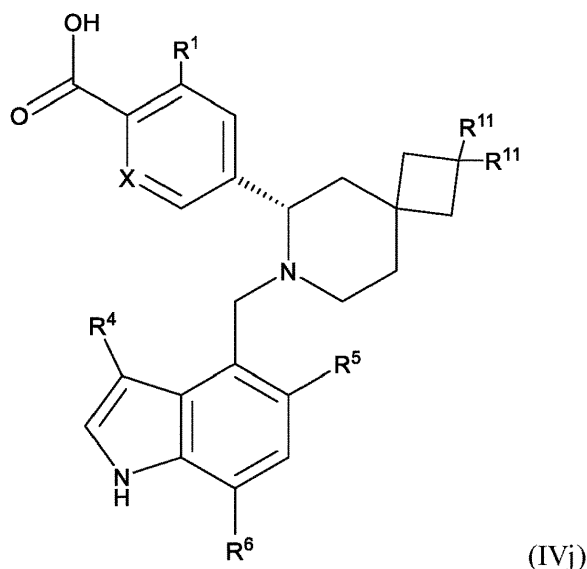
特定の実施形態では、式 (I I d)、(I V g)、(I V h) 若しくは (I V i) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素又はフルオロであり；X は、C H であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、シアノ、 $-CH_2F_2$ 又は $-CF_3$ である) が本明細書で提供される。

【0087】

特定の実施形態では、式 (I V j) :

【化28】

20



30

を有する、式 (I)、(I V b) 若しくは (I V f) の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I I e) 又は (I V j) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^{11} は、それぞれ独立して、ハロであり；残りの変数は、式 (I I e) 及び (I V j) について本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。

40

【0088】

特定の実施形態では、式 (I I e) 又は (I V j) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；X は、N 又は C H であり； R^4 は、水素、ハロ、シアノ、C₁~₃ アルキル又はハロ C₁~₃ アルキルであり； R^5 は、ハロ、C₁~₃ アルキル、C₃~₅ シクロアルキル、ハロ C₁~₃ アルキル、ハロ C₁~₃ アルコキシ又は C₁~₃ アルコキシであり； R^6 は、ハロ、シアノ、C₁~₃ アルキル、C₃~₅ シクロアルキル、ハロ C₁~₃ アルキル、C₁~₃ アルコキシ又はハロ C₁~₃ アルコキシであり； R^{11} は、それぞれ独立して、ハロである) が本明細書で提供される。

50

【0089】

特定の実施形態では、式 (I I e) 又は (I V j) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；

X は、N 又は CH であり； R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり； R^5 は、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ又は $C_1 \sim 3$ アルコキシであり； R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ又はハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシであり； R^{11} は、フルオロである) が本明細書で提供される。

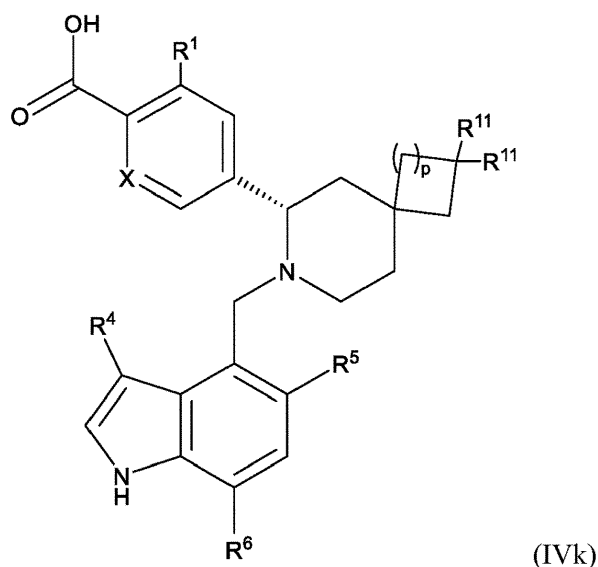
【0090】

特定の実施形態では、式 (I I e) 又は (I V j) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^{11} は、フルオロであり；残りの変数は、式 (I I e) 及び (I V j) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I I e) 又は (I V j) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり；X は、CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり、 R^{11} は、フルオロである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I I e) 又は (I V j) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素又はフルオロであり；X は、CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、フルオロである) が本明細書で提供される。

【0091】

特定の実施形態では、式 (I V k)：

【化29】



(IVk)

を有する、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 p は、1 又は 2 である) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I I f) 又は (I V k) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^{11} は、それぞれ独立して、ハロであり、残りの変数は、式 (I I f) 及び (I V k) についてそれぞれ記載されるとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I I f) 又は (I V k) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^{11} は、フルオロであり、残りの変数は、式 (I I f) 及び (I V k) についてそれぞれ記載されるとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I I f) 又は (I V k) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；

X は、N 又は CH であり；

R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^5 は、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ又は $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ又はハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

R^{11} は、それぞれ独立して、ハロであり；

p は、1 又は 2 である）が本明細書で提供される。さらに特定の実施形態では、式 (I f) 又は (I V k) の化合物（式中、

R^1 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；

X は、N 又は CH であり；

R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^5 は、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ又は $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ又はハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

R^{11} は、フルオロであり；

p は、1 又は 2 である）が本明細書で提供される。

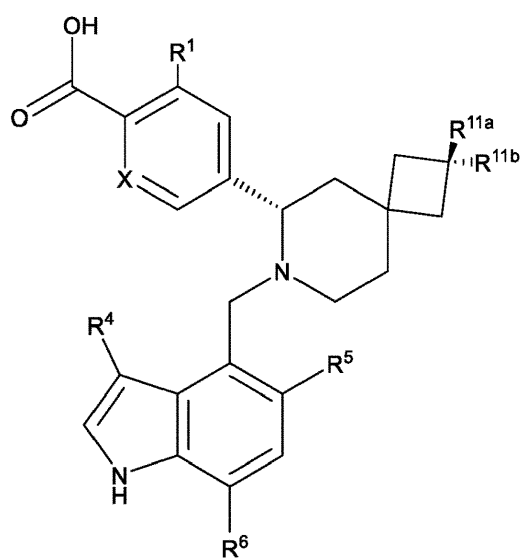
【0092】

特定の実施形態では、式 (I I f) 又は (I V k) の化合物又はその薬学的に許容される塩（式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり；X は、CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり、 R^{11} は、フルオロである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I I f) 又は (I V k) の化合物又はその薬学的に許容される塩（式中、 R^1 は、水素又はフルオロであり；X は、CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、フルオロである）が本明細書で提供される。

【0093】

特定の実施形態では、式 (I V l)：

【化30】



(IVl)

を有する、式 (I)、(I V a)、(I V b)、(I V f) 若しくは (I V j) の化合物又はその薬学的に許容される塩（式中、 R^{11a} 及び R^{11b} は、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 3$ アルコキ

シ、ハロ C₁~₃アルコキシ、C₁~₃アルキルチオ、ハロ C₁~₃アルキルチオ、C₁~₃アルキルスルホニル、C₁~₃アルキルスルフィニル又はハロ C₁~₃アルキルスルフィニルであるか；又は2つの R¹¹基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、C₃~₅シクロアルキル、3員~6員ヘテロシクリル又はオキソを形成し；残りの変数は、式 (I) (IV a)、(IV b)、(IV f) 及び (IV j) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。

【0094】

特定の実施形態では、式 (IV l) の化合物 (式中、R^{11a} は、ハロ、シアノ、C₁~₃アルキル、ジューテロ C₁~₃アルキル、ハロ C₁~₃アルキル又はシアノ C₁~₃アルキル；R^{11b} は、ハロ、ヒドロキシ C₁~₃アルキル、C₁~₃アルコキシ C₁~₃アルキル、ハロ C₁~₃アルコキシ C₁~₃アルキル、ヒドロキシル、C₁~₃アルコキシ、ハロ C₁~₃アルコキシ、C₁~₃アルキルチオ、ハロ C₁~₃アルキルチオ、C₁~₃アルキルスルホニル、C₁~₃アルキルスルフィニル又はハロ C₁~₃アルキルスルフィニルであり；残りの変数は、式 (IV l) について本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。

【0095】

特定の実施形態では、式 (IV l) の化合物 (式中、R^{11a} は、ハロ、C₁~₃アルキル又はハロ C₁~₃アルキルであり、R^{11b} は、ハロ又はヒドロキシルであり、他の変数は、式 (IV l) について本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (IV l) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、R¹ は、水素、フルオロ又はクロロであり；X は、CH であり；R⁴ は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；R⁵ は、メトキシ又はシクロプロピルであり；R⁶ は、メチルであり；R^{11a} は、ハロ、C₁~₃アルキル又はハロ C₁~₃アルキルであり、R^{11b} は、ハロ又はヒドロキシルである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (IV l) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、R¹ は、水素又はフルオロであり；X は、CH であり；R⁴ は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；R⁵ は、メトキシ又はシクロプロピルであり；R⁶ は、メチルであり；R^{11a} は、ハロ、C₁~₃アルキル又はハロ C₁~₃アルキルであり、R^{11b} は、ハロ又はヒドロキシルである) が本明細書で提供される。

【0096】

特定の実施形態では、式 (IV l) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、R^{11a} は、C₁~₃アルキル又はハロ C₁~₃アルキルであり；R^{11b} は、ヒドロキシルであり、残りの変数は、式 (IV l) について本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (IV l) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、R¹ は、水素、フルオロ又はクロロであり；X は、CH であり；R⁴ は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；R⁵ は、メトキシ又はシクロプロピルであり；R⁶ は、メチルであり；R^{11a} は、C₁~₃アルキル又はハロ C₁~₃アルキルであり、R^{11b} は、ヒドロキシルであり、残りの変数は、式 (IV l) について本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (IV l) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、R¹ は、水素又はフルオロであり；X は、CH であり；R⁴ は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；R⁵ は、メトキシ又はシクロプロピルであり；R⁶ は、メチルであり；R^{11a} は、C₁~₃アルキル又はハロ C₁~₃アルキルであり、R^{11b} は、ヒドロキシルである) が本明細書で提供される。

【0097】

特定の実施形態では、式 (IV l) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、R^{11a} は、メチル又はトリフルオロメチルであり、R^{11b} は、ヒドロキシルであり、残りの変数は、式 (IV l) について本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (IV l) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、R¹ は、水素、フルオロ又はクロロであり；X は、CH であり；R⁴ は

、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11a} は、メチル又はトリフルオロメチルであり、 R^{11b} は、ヒドロキシルである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（IV l）の化合物又はその薬学的に許容される塩（式中、 R^1 は、水素又はフルオロであり；Xは、CHであり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11a} は、メチル又はトリフルオロメチルであり、 R^{11b} は、ヒドロキシルである）が本明細書で提供される。

【0098】

特定の実施形態では、式（IV l）の化合物（式中、 R^{11a} は、フルオロであり、 R^{11b} は、フルオロであり、他の変数は、式（IV l）について本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（I）、（II）、（II a）、（II c）、（II e）、（IV）、（IV a）、（IV b）、（IV f）、（IV j）、（IV k）又は（IV l）の化合物（式中、各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_1\sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルキル、シアノ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ アルキルチオ、ハロ $C_1\sim 3$ アルキルチオ、 $C_1\sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1\sim 3$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルスルフィニルであるか、又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、3員～6員ヘテロシクリル又はオキソを形成し；他の変数は、式（I）、（II）、（II a）、（II c）、（II e）、（IV）、（IV a）、（IV b）、（IV f）、（IV j）、（IV k）及び（IV l）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（I）、（II）、（II a）、（II c）、（II e）、（IV）、（IV a）、（IV b）、（IV f）、（IV j）、（IV k）又は（IV l）の化合物（式中、各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_1\sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルキル、シアノ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシであるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、3員～6員ヘテロシクリル又はオキソを形成し；他の変数は、式（I）、（II）、（II a）、（II c）、（II e）、（II f）、（IV）、（IV a）、（IV b）、（IV f）、（IV j）、（IV k）又は（IV l）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（I）、（II）、（II a）、（II c）、（II e）、（II f）、（IV）、（IV a）、（IV b）、（IV f）、（IV j）、（IV k）又は（IV l）の化合物（式中、各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシル、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシであるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルを形成し；他の変数は、式（I）、（II）、（II a）、（II c）、（II e）、（II f）、（IV）、（IV a）、（IV b）、（IV f）、（IV j）、（IV k）又は（IV l）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（I）、（II）、（II a）、（II c）、（II e）、（II f）、（IV）、（IV a）、（IV b）、（IV f）、（IV j）、（IV k）又は（IV l）の化合物（式中、各 R^{11} は、独立して、フルオロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシル、メチル、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 又は $-\text{OCHF}_2$ であるか、又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロブチル又はオキソを形成し；他の変数は、式（I）、（II）、（II a）、（II c）、（II e）、（II f）、（IV）、（IV a）、（IV b）、（IV f）、（IV j）、（IV k）及び（IV l）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（I）、（II）、（II a）、（II b）、（II c）、（II d）、（II e）、（II f）、

10

20

30

40

50

(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)、(IVf)、(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、(IVk)又は(IVl)の化合物(式中、各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシル又はハロ $C_1\sim 3$ アルコキシであり；他の変数は、式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IIf)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)、(IVf)、(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、(IVk)又は(IVl)のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである)が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IIf)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)、(IVf)、(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、(IVk)又は(IVl)の化合物(式中、各 R^{11} は、独立して、フルオロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシル、メチル、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 又は $-OCHF_2$ であり；他の変数は、式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IIf)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)、(IVf)、(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、(IVk)及び(IVl)のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである)が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IIf)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)、(IVf)、(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、(IVk)又は(IVl)の化合物(式中、 R^{11} は、ハロ、シアノ、 $C_1\sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1\sim 3$ アルキル又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルであり；他の変数は、式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IIf)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)、(IVf)、(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、(IVk)及び(IVl)のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである)が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IIf)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)、(IVf)、(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、(IVk)又は(IVl)の化合物(式中、 R^{11} は、ハロ、シアノ又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルであり；他の変数は、式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IIf)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)、(IVf)、(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、(IVk)及び(IVl)のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである)が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IIf)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)、(IVf)、(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、(IVk)又は(IVl)の化合物(式中、 R^{11} は、フルオロ、シアノ又はフルオロ $C_1\sim 3$ アルキルであり；他の変数は、式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IIf)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)、(IVf)、(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、(IVk)及び(IVl)のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである)が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IIf)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)、(IVf)、(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、(IVk)又は(IVl)の化合物(式中、 R^{11} は、フルオロ、シアノ、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ であり；他の変数は、式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IIf)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)、(IVf)、(IVg)

10

20

20

20



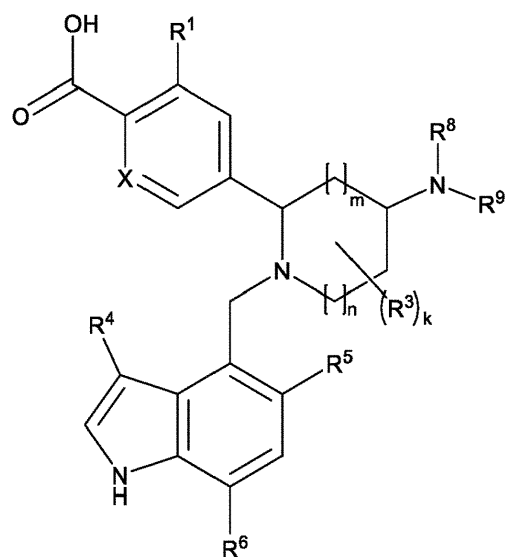
40

40

40

40

【化 3 2】



(VI)

を有する、式 (I)、(II) 若しくは (IV) の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (VI) の化合物 (式中、 R^3 は、ハロ、シアノ、アルキル又はハロアルキルであり； R^4 は、水素、ハロ、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルキルであり； R^5 は、ハロ、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルコキシ又は $\text{C}_{1\sim3}$ アルコキシであり； R^6 は、ハロ、シアノ、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルコキシ又はハロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルコキシであり； R^8 は、水素、アルキル又はハロアルキルであり； R^9 は、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、シアノ $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシ $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルコキシ $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルコキシ $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシル、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルコキシ、ハロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキルチオ、ハロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルキルチオ、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキルスルホニル、ハロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルキルスルホニル、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキルスルフィニル又はハロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルキルスルフィニルであり； k は、0、1又は2であり； m は、0又は1であり； n は、0、1又は2である) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I) 又は (VI) の化合物 (式中、 R^8 は、水素、アルキル又はハロアルキルであり； R^9 は、ハロアルキル- R_u -シクロアルキル又はシクロアルキルであり、- R_u -シクロアルキル又はシクロアルキルは、1、2又は3つの R^{11} で任意選択的に置換され；各 R^{11} は、独立して、ハロ又はハロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルキルであり、他の変数は、式 (I) 及び (VI) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I) 又は (VI) の化合物 (式中、 R^8 は、水素、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルキルであり； R^9 は、ハロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル- R_u - $\text{C}_{3\sim5}$ シクロアルキル又は $\text{C}_{3\sim5}$ シクロアルキルであり、- R_u - $\text{C}_{3\sim5}$ シクロアルキル又は $\text{C}_{3\sim5}$ シクロアルキルは、1、2又は3つの R^{11} で任意選択的に置換され；各 R^{11} は、独立して、ハロ又はハロ $\text{C}_{1\sim3}$ アルキルであり、残りの変数は、式 (I) 及び (VI) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。

【0101】

特定の実施形態では、式 (I) 又は (VI) の化合物 (式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり； X は、 CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであ

り； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^8 は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり； R^9 は、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル- $R_u-C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキルであり、 $-R_u-C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキルは、1、2又は3つの R^{11} で任意選択的に置換され；各 R^{11} は、独立して、ハロ又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり；残りの変数は、式（I）及び（VI）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（I）又は（VI）の化合物（式中、 R^1 は、水素又はフルオロであり；Xは、CHであり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^8 は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり； R^9 は、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル- $R_u-C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキルであり、 $-R_u-C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキルは、1、2又は3つの R^{11} で任意選択的に置換され；各 R^{11} は、独立して、ハロ又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり；残りの変数は、式（I）及び（VI）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。

10

【0102】

特定の実施形態では、式（I）又は（VI）の化合物（式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり；Xは、CHであり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^8 は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり； R^9 は、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル- $R_u-C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキルであり、 $-R_u-C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキルは、1、2又は3つの R^{11} で任意選択的に置換され；各 R^{11} は、独立して、ハロ又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり；m及びnは、両方とも1であり、kは、0である）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（I）又は（VI）の化合物（式中、 R^1 は、水素又はフルオロであり；Xは、CHであり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^8 は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり； R^9 は、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル- $R_u-C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキルであり、 $-R_u-C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキルは、1、2又は3つの R^{11} で任意選択的に置換され；各 R^{11} は、独立して、ハロ又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり；m及びnは、両方とも1であり、kは、0である）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（I）又は（VI）の化合物又はその薬学的に許容される塩（式中、 R^1 は、水素又はフルオロであり；Xは、CHであり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり；残りの変数は、式（I）及び（VI）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。

20

30

【0103】

特定の実施形態では、式（I）又は（VI）の化合物（式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり；Xは、CHであり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^8 は、水素であり； R^9 は、 $-CH_2CHF_2$ 、シクロプロピルメチル、シクロブチル若しくはビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルであるか、又はシクロプロピルメチル、シクロブチル若しくはビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルは、1、2若しくは3つの R^{11} で任意選択的に置換され；各 R^{11} は、独立して、フルオロ又はトリフルオロメチルであり；m及びnは、両方とも1であり、kは、0である）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（I）又は（VI）の化合物（式中、 R^1 は、水素又はフルオロであり；Xは、CHであり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^8 は、水素であり； R^9 は、 $-CH_2CHF_2$ 、シクロプロピルメチル、シクロブチル若しくはビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルであるか、又はシクロプロピルメチル、シクロブチル若しくは

40

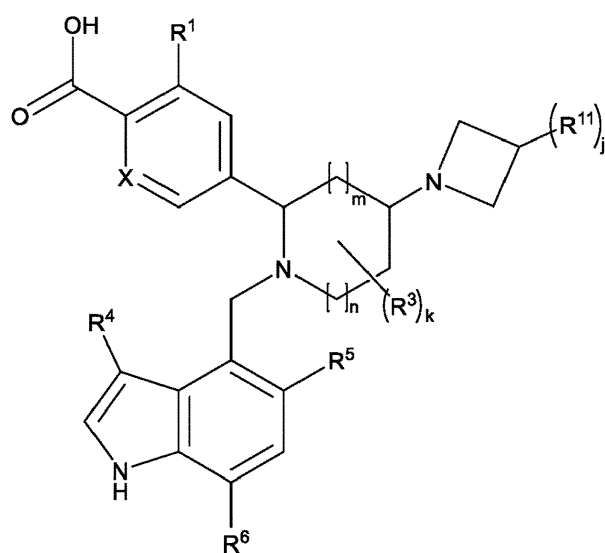
50

くはビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イルは、1、2若しくは3つの R^{11} で任意選択的に置換され；各 R^{11} は、独立して、フルオロ又はトリフルオロメチルであり；m及びnは、両方とも1であり、kは、0である）が本明細書で提供される。

【0104】

特定の実施形態では、式 (I) 又は (VI) の化合物（式中、 R^8 は、水素、アルキル又はハロアルキルであり； R^9 は、 $-R_u-$ シクロアルキル又はシクロアルキルであり、 $-R_u-$ シクロアルキル又はシクロアルキルは、1、2又は3つの R^{11} で任意選択的に置換され；各 R^{11} は、独立して、ハロ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり、他の変数は、式 (I) 及び (VI) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I) 又は (VI) の化合物（式中、 R^8 は、水素、アルキル又はハロアルキルであり； R^9 は、 $-R_u-$ シクロアルキル又はシクロアルキルであり、 $-R_u-$ シクロアルキル又はシクロアルキルは、1、2又は3つの R^{11} で任意選択的に置換され；各 R^{11} は、独立して、ハロ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり、他の変数は、式 (I) 及び (VI) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I) 又は (VI) の化合物（式中、 R^8 は、水素、アルキル又はハロアルキルであり； R^9 は、シクロプロピルメチル又はシクロブチルであり、シクロプロピルメチル又はシクロブチルは、1、2又は3つのフルオロ又はトリフルオロメチルで任意選択的に置換され、他の変数は、式 (I) 及び (VI) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I) 又は (VI) の化合物（式中、kは、0であり；mは、1であり；nは、1であり、他の変数は、式 (I) 及び (VI) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I) 又は (VI) の化合物（式中、 R^{11} は、フルオロであり、他の変数は、式 (I) 及び (VI) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (VIa)：

【化33】



(VIa)

を有する、式 (I)、(II)、(IV)、(IVa) 又は (VI) の化合物又はその薬学的に許容される塩（式中、jは、1又は2である）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (VIa) の化合物又はその薬学的に許容される塩（式中、 R^{11} は、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、シアノ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル

チオ、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルスルフィニルであるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルを形成し； j は、1又は2であり、残りの変数は、式(VI a)について本明細書の他の箇所に記載されるとおりである)が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式(VI a)の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、 R^{11} は、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキルチオ、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルスルフィニルであるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルを形成し； j は、1であり；残りの変数は、式(VI a)について本明細書の他の箇所に記載されるとおりである)が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式(VI a)の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

R^1 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；

X は、 N 又は CH であり；

R^3 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^5 は、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ又は $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ又はハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシであり； R^{11} は、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり； j は、1であり； k は、0であり； m は、1であり； n は、1である)が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式(VI a)の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

R^1 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；

X は、 N 又は CH であり；

R^3 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^5 は、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ又は $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ又はハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシであり； R^{11} は、トリフルオロメチルであり； j は、1であり； k は、0であり； m は、1であり； n は、1である)が本明細書で提供される。

【0105】

特定の実施形態では、式(VI a)の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり； X は、 CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり； j は、1であり； k は、0であり； m は、1であり； n は、1である)が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式(VI a)の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり； X は、 CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、トリフルオロメチルであり； j は、1であり； k は、0であり； m は、1であり； n は、1である)が本明細書で提供される。

【0106】

特定の実施形態では、式（V I a）の化合物又はその薬学的に許容される塩（式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり； X は、 CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ又は $C_{1\sim3}$ アルキルスルホニルであるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキルを形成し； j は、1又は2であり； k は、0であり； m は、1であり； n は、1である）が本明細書で提供される。

【0107】

特定の実施形態では、式（V I a）の化合物又はその薬学的に許容される塩（式中、 R^{11} は、それぞれ独立して、フルオロ、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 又は $-S(O)_2CH_3$ であるか、又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成し； j は、1又は2であり；残りの変数は、式（V I a）について本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。

【0108】

特定の実施形態では、式（V I a）の化合物又はその薬学的に許容される塩（式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり； X は、 CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、それぞれ独立して、フルオロ、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 又は $-S(O)_2CH_3$ であるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成し； j は、1又は2であり、 k は、0であり； m は、1であり、 n は、1である）が本明細書で提供される。

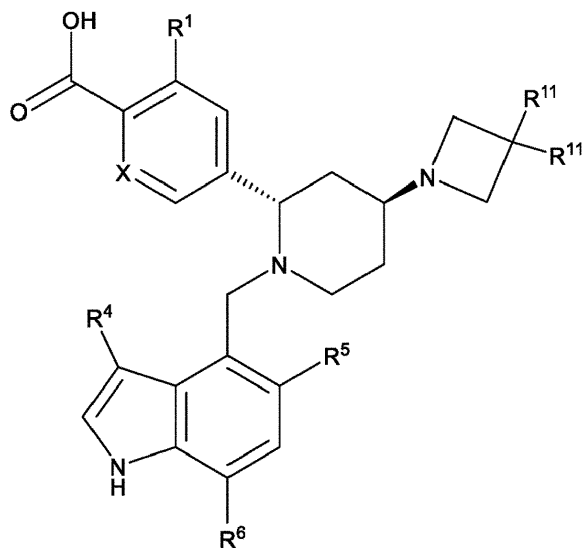
【0109】

特定の実施形態では、式（V I a）の化合物又はその薬学的に許容される塩（式中、 R^1 は、水素又はフルオロであり； X は、 CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、それぞれ独立して、フルオロ、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 又は $-S(O)_2CH_3$ であるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成し； j は、1又は2であり、 k は、0であり； m は、1であり、 n は、1である）が本明細書で提供される。

【0110】

特定の実施形態では、式（V I b）：

【化34】



(VIb)

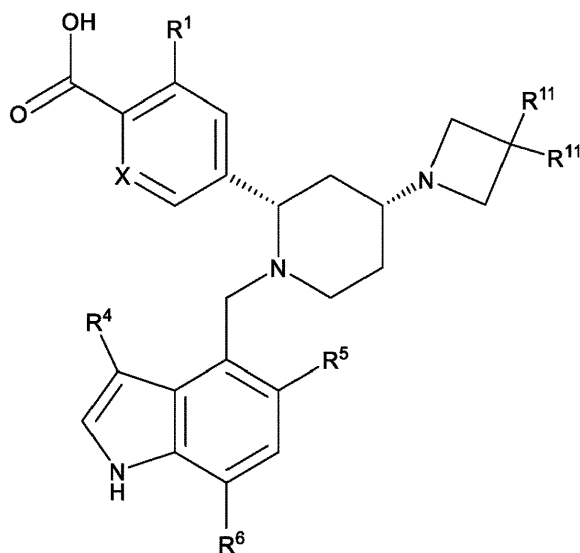
を有する、式（I）、（II）、（IV）、（IV a）又は（VI）の化合物又はその薬

学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0111】

特定の実施形態では、式 (VIc) :

【化35】



(VIc)

を有する、式 (I)、(II)、(IV)、(IVa) 又は (VI) の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0112】

特定の実施形態では、式 (VIb) 又は (VIc) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^{11} は、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、 $C_1\sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルキル、シアノ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ アルキルチオ、ハロ $C_1\sim 3$ アルキルチオ、 $C_1\sim 3$ アルキルスルホニル、ハロ $C_1\sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1\sim 3$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルスルフィニルであるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルを形成し、残りの変数は、式 (VIb) 及び (VIc) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。

【0113】

特定の実施形態では、式 (VIb) 又は (VIc) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり；X は、CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、ハロ $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシ又は $C_1\sim 3$ アルキルスルホニルであるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルを形成し；残りの変数は、式 (VIb) 及び (VIc) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。

【0114】

特定の実施形態では、式 (VIb) 又は (VIc) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり；X は、CH であり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、ハロ $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシ又は $C_1\sim 3$ アルキルスルホニルであるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルを形成する) が本明細書で提供される。

【0115】

特定の実施形態では、式(VIb)又は(VIc)の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、 R^1 は、水素又はフルオロであり；Xは、CHであり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ又は $C_{1\sim3}$ アルキルスルホニルであるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキルを形成し；残りの変数は、式(VIb)又は(VIc)について本明細書の他の箇所に記載されるとおりである)が本明細書で提供される。

【0116】

特定の実施形態では、式(VIb)又は(VIc)の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、 R^1 は、水素又はフルオロであり；Xは、CHであり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ又は $C_{1\sim3}$ アルキルスルホニルであるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキルを形成し；mは、1であり；nは、1であり；jは、1又は2であり、kは、0である)が本明細書で提供される。

10

【0117】

特定の実施形態では、式(VIb)又は(VIc)の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、 R^{11} は、それぞれ独立して、フルオロ、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 又は $-S(O)_2CH_3$ であるか、又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成し；jは、1又は2であり；残りの変数は、式(VIb)及び(VIc)のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである)が本明細書で提供される。

20

【0118】

特定の実施形態では、式(VIb)又は(VIc)の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、 R^1 は、水素、フルオロ又はクロロであり；Xは、CHであり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、それぞれ独立して、フルオロ、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 又は $-S(O)_2CH_3$ であるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成し；mは、1であり；nは、1であり；jは、1又は2であり、kは、0である)が本明細書で提供される。

30

【0119】

特定の実施形態では、式(VIb)又は(VIc)の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、 R^1 は、水素又はフルオロであり；Xは、CHであり； R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり； R^5 は、メトキシ又はシクロプロピルであり； R^6 は、メチルであり； R^{11} は、それぞれ独立して、フルオロ、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 又は $-S(O)_2CH_3$ であるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成し；mは、1であり；nは、1であり；jは、1又は2であり、kは、0である)が本明細書で提供される。

40

【0120】

特定の実施形態では、式(I)、(II)、(IV)、(IVa)、(VI)、(VIa)、(VIb)又は(VIc)の化合物(式中、各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、シアノ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルホニル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニルであるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一

50

緒に、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又はオキソを形成し；他の変数は、式（I）、（II）、（IV）、（IVa）、（VI）、（VIa）、（VIb）及び（VIc）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである）が本明細書で提供される。

【0121】

特定の実施形態では、式（I）、（II）、（IV）、（IVa）、（VI）、（VIa）、（VIb）又は（VIc）の化合物（式中、各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ヒドロキシル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニルであるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又はオキソを形成し；他の変数は、式（I）、（II）、（IV）、（IVa）、（VI）、（VIa）、（VIb）及び（VIc）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである）が本明細書で提供される。

10

【0122】

特定の実施形態では、式（I）、（II）、（IV）、（IVa）、（VI）、（VIa）、（VIb）又は（VIc）の化合物（式中、各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ヒドロキシル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ又は $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニルであるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又はオキソを形成し；他の変数は、式（I）、（II）、（IV）、（IVa）、（VI）、（VIa）、（VIb）及び（VIc）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである）が本明細書で提供される。

20

【0123】

特定の実施形態では、式（I）、（II）、（IV）、（IVa）、（VI）、（VIa）、（VIb）又は（VIc）の化合物（式中、各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ又は $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニルであり；他の変数は、式（I）、（II）、（IV）、（IVa）、（VI）、（VIa）、（VIb）及び（VIc）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（I）、（II）、（IV）、（IVa）、（VI）、（VIa）、（VIb）又は（VIc）の化合物（式中、各 R^{11} は、独立して、フルオロ、シアノ、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 又は $-S(O)_2CH_3$ であるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成し；他の変数は、式（I）、（II）、（IV）、（IVa）、（VI）、（VIa）、（VIb）及び（VIc）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（I）、（II）、（IV）、（IVa）、（VI）、（VIa）、（VIb）又は（VIc）の化合物（式中、各 R^{11} は、独立して、フルオロ、シアノ、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 又は $-S(O)_2CH_3$ であり；他の変数は、式（I）、（II）、（IV）、（IVa）、（VI）、（VIa）、（VIb）及び（VIc）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（I）、（II）、（IV）、（IVa）、（VI）、（VIa）、（VIb）又は（VIc）の化合物（式中、各 R^{11} は、独立して、フルオロ、シアノ、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 又は $-S(O)_2CH_3$ であり；他の変数は、式（I）、（II）、（IV）、（IVa）、（VI）、（VIa）、（VIb）及び（VIc）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである）が本明細書で提供される。

30

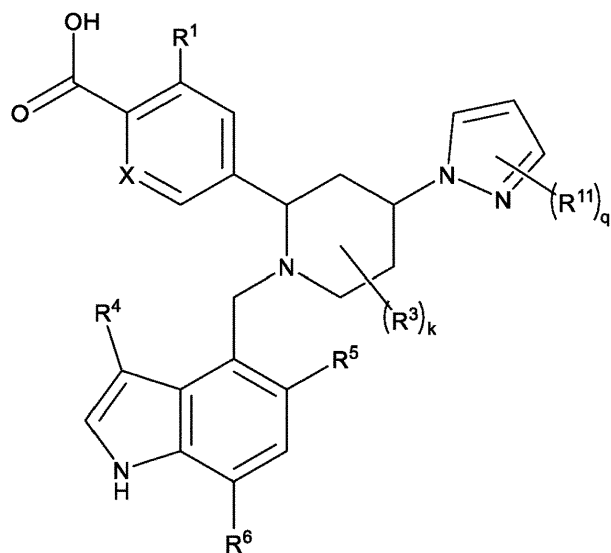
40

【0124】

特定の実施形態では、式（VII）：

50

【化 3 6】



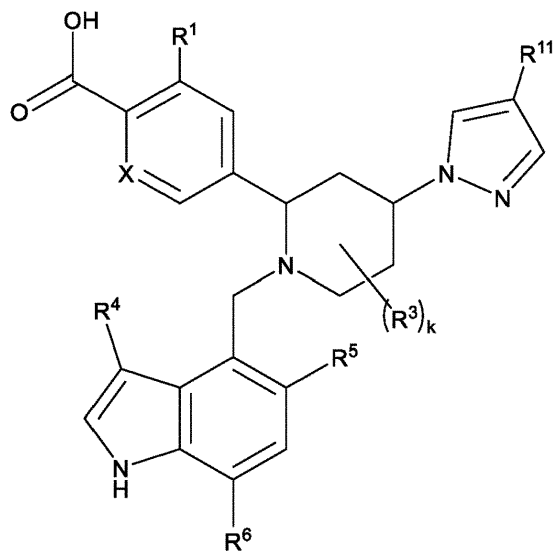
(VII)

10

を有する、式 (I)、(II)、(IV)、(VI) 又は (X) の化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、q は、0、1、2 又は 3 である) が本明細書で提供される。特定の

20

【化 3 7】



(VIIa)

30

を有する、式 (I)、(II)、(IV)、(VI) 又は (X) の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (VII) 又は (VIIa) の化合物 (式中、各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシであり；k は、0 であり；X は、CH であり； R^1 は、水素であり；他の変数は、式 (I)、(II)、(IV)、(VI) 及び (X) についてそれぞれ記載されたとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (VII) 又は (VIIa) の化合物 (式中、各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、ハロアルキル又はヒドロキシルであり；k は、0 であり；X は、CH であり； R^1 は、水素であり；他の変数は、式 (I)、(II)、(IV)、(VI) 及び (X) についてそれぞれ記載されたとおりである) が本明細書で提供される。さらに特定の実施形態では、式 (VII) 又は (VIIa) の化合物 (式中、各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；k は、

40

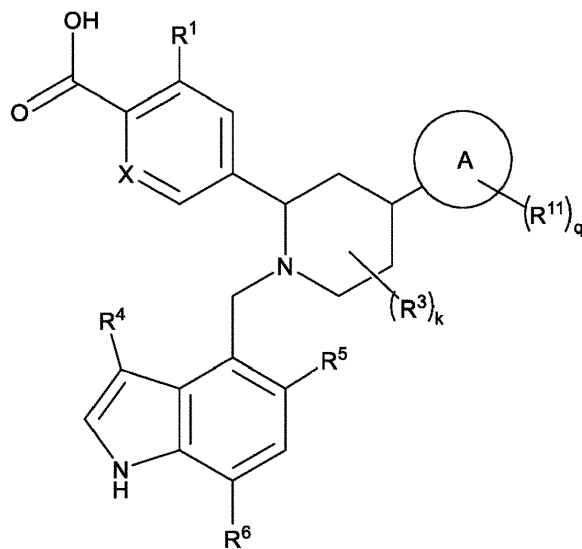
50

0であり；Xは、CHであり；R¹は、水素であり；他の変数は、式（I）、（II）、（IV）、（VI）及び（X）についてそれぞれ記載されるとおりである）が本明細書で提供される。さらに特定の実施形態では、式（VII）又は（VIIa）の化合物（式中、R⁴は、水素であり；R⁵は、メトキシであり；R⁶は、メチルであり、X、R¹、R¹¹及びkは、上述されるとおりである）が本明細書で提供される。

【0125】

特定の実施形態では、式（VII）：

【化38】

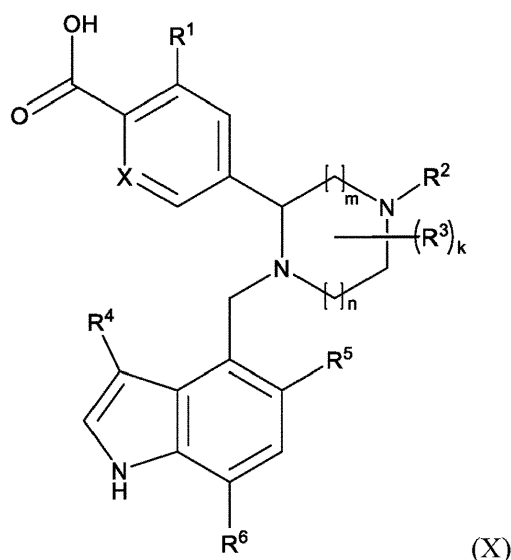


(VIII)

を有する、式（I）、（II）若しくは（IV）の化合物又はその薬学的に許容される塩（式中、環Aは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり；qは、0、1、2又は3であり；他の変数は、式（I）、（II）及び（IV）についてそれぞれ記載されるとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（VII）の化合物（式中、環Aは、ヘテロシクリル又はヘテロアリールである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（VII）の化合物（式中、環Aは、ヘテロシクリルである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（VII）の化合物（式中、環Aは、ヘテロアリールである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（VII）の化合物（式中、環Aは、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアゾリル、イミダゾリル、チアゾリル又はピラゾリルである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（VII）の化合物（式中、環Aは、ピリジニル又はピラゾリルである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（VII）の化合物（式中、環Aは、ピリジニルである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（VII）の化合物（式中、環Aは、ピラゾリルである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（VII）の化合物（式中、環Aは、アゾリルである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（VII）の化合物（式中、Xは、CHであり、R¹は、水素であり；R⁴は、水素であり；R⁵は、メトキシであり；R⁶は、メチルであり；各R¹¹は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、C₁~3アルキル、ジューテロC₁~3アルキル、ハロC₁~3アルキル、シアノC₁~3アルキル、ヒドロキシC₁~3アルキル、C₁~3アルコキシC₁~3アルキル、ハロC₁~3アルコキシC₁~3アルキル、ヒドロキシル、C₁~3アルコキシ、ハロC₁~3アルコキシ、C₁~3アルキルチオ、ハロC₁~3アルキルチオ、C₁~3アルキルスルホニル、C₁~3アルキルスルフィニル又はハロC₁~3アルキルスルフィニルであり；kは、0であり；qは、0、1、2又は3であり、環Aは、上述されるとおりである）が本明細書で提供される。

【0126】

特定の実施形態では、式 (X) :
【化 39】



を有する、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I) 又は (X) の化合物 (式中、 R^2 は、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアリル、アルコキシアリル、シアノアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアリル、アルコキシアリル、シアノアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され； R_u 及び R^{11} は、式 (I) 及び (X) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I) 又は (X) の化合物 (式中、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-R_u-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-R_u-3$ 員 ~ 7 員ヘテロシクリル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、3 員 ~ 7 員ヘテロシクリル又は5員 ~ 10 員ヘテロアリールであり、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-R_u-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-R_u-3$ 員 ~ 7 員ヘテロシクリル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、3 員 ~ 7 員ヘテロシクリル又は5員 ~ 10 員ヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され； R_u 及び R^{11} は、式 (I) 及び (X) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I) 又は (X) の化合物 (式中、 R^2 は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $-R_u-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-R_u-3$ 員 ~ 6 員ヘテロシクリル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、3 員 ~ 6 員ヘテロシクリル又は5員 ~ 6 員ヘテロアリールであり、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $-R_u-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-R_u-3$ 員 ~ 6 員ヘテロシクリル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、3 員 ~ 6 員ヘテロシクリル又は5員 ~ 6 員ヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} 基で任意選択的に置換され； R_u 及び R^{11} は、式 (I) 及び (X) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I) 又は (X) の化合物 (式中、 R^2 は、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアリル、シア

ノアルキル、 $-R_u$ -シクロアルキル又は $-R_u$ -ヘテロシクリルであり、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアアルキル、シアノアルキル $-R_u$ -シクロアルキル又は $-R_u$ -ヘテロシクリルは、 R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{11} 及び他の変数は、式 (I) 及び (X) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるところである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I) 又は (X) の化合物 (式中、 R^2 は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $-R_u-C_3 \sim 5$ シクロアルキル、 $-R_u-3$ 員 ~ 5 員ヘテロシクリルであり、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $-R_u-C_3 \sim 5$ シクロアルキル、 $-R_u-3$ 員 ~ 5 員ヘテロシクリルは、独立して選択される R^{11} 基で任意選択的に置換され、 R^{11} 及び他の変数は、式 (I) 及び (X) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるところである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I) 又は (X) の化合物 (式中、 R^2 は、ハロアルキル、ジューテロアルキル、 $-R_u$ -シクロアルキル又は $-R_u$ -ヘテロシクリルであり、ハロアルキル、ジューテロアルキル、 $-R_u$ -シクロアルキル又は $-R_u$ -ヘテロシクリルは、独立して選択される R^{11} 基で任意選択的に置換され、 R^{11} 及び他の変数は、式 (I) 及び (X) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるところである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I) 又は (X) の化合物 (式中、 R^2 は、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $-R_u-C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $-R_u-3$ 員 ~ 5 員ヘテロシクリルであり、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $-R_u-C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $-R_u-3$ 員 ~ 5 員ヘテロシクリルは、独立して選択される R^{11} 基で任意選択的に置換され、 R^{11} 及び他の変数は、式 (I) 及び (X) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるところである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I) 又は (X) の化合物 (式中、 R^2 は、ハロアルキル又は $-R_u$ -ヘテロシクリルであり、 $-R_u$ -ヘテロシクリルは、独立して選択されるハロで任意選択的に置換され；他の変数は、式 (I) 及び (X) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるところである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I) 又は (X) の化合物 (式中、 R^2 は、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル又は $-R_u-3$ 員 ~ 5 員ヘテロシクリルであり、 $-R_u-3$ 員 ~ 5 員ヘテロシクリルは、独立して選択されるハロで任意選択的に置換され；他の変数は、式 (I) 及び (X) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるところである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I) 又は (X) の化合物 (式中、 R^2 は、フルオロエチル又は3-フルオロオキシタン-3-イル) メチルであり；他の変数は、式 (I) 及び (X) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるところである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I) 又は (X) の化合物 (式中、 R^2 は、フルオロエチルであり；他の変数は、式 (I) 及び (X) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるところである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I) 又は (X) の化合物 (式中、 R^2 は、3-フルオロオキシタン-3-イル) メチルであり；他の変数は、式 (I) 及び (X) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるところである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I) 又は (X) の化合物 (式中、 R^2 は、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアアルキル又はシアノアルキルであり、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアアルキル又はシアノアルキルは、1つの R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{11} は、式 (I) 及び (X) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるところである) が本明細書で提供される。さらに特定の実施形態では、式 (X) の化合物 (式中、X は、CHであり、 R^1 は、水素であり、 R^4 は、水素であり； R^5 は、メトキシであり； R^6 は、メチルであり；各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキルチオ

10

20

30

40

50

、ハロC₁~₃アルキルチオ、C₁~₃アルキルスルホニル、C₁~₃アルキルスルフィニル又はハロC₁~₃アルキルスルフィニルであり；kは、0であり；R²は、上述されるところである）が本明細書で提供される。

【0127】

特定の実施形態では、式（III）、（IIIa）又は式（V）の化合物（式中、R^{2a}及びR^{2b}は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択されるR¹¹で任意選択的に置換されるシクロアルキルを形成し；各R¹¹は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、C₁~₃アルキル、ジューテロC₁~₃アルキル、ハロC₁~₃アルキル、シアノC₁~₃アルキル、ヒドロキシ、C₁~₃アルコキシ、ハロC₁~₃アルコキシ、C₁~₃アルキルチオ、ハロC₁~₃アルキルチオ、C₁~₃アルキルスルホニル、C₁~₃アルキルスルフィニル又はハロC₁~₃アルキルスルフィニルであり、他の変数は、式（III）、（IIIa）及び（V）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるところである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（III）、（IIIa）又は式（V）の化合物（式中、R^{2a}及びR^{2b}は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択されるR¹¹で任意選択的に置換されるC₃~₆シクロアルキルを形成し、R¹¹は、式（I）について記載されるところである）が本明細書で提供される。

10

【0128】

特定の実施形態では、式（I）、（II）、（IV）、（IVa）、（VI）又は（X）の化合物（式中、mは、0又は1であり；nは、0、1又は2であり、他の変数は、式（I）、（II）、（IV）、（IVa）、（VI）及び（X）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるところである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（I）、（II）、（IV）、（IVa）、（VI）又は（X）の化合物（式中、mは、0又は1であり；nは、0又は1であり、他の変数は、式（I）、（II）、（IV）、（IVa）、（VI）及び（X）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるところである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（I）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IV）、（IVa）、（IVb）、（IVc）、（IVd）、（IVe）、（IVf）、（VI）、（VIa）又は（X）の化合物（式中、mは、1であり；nは、1であり、他の変数は、式（I）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IV）、（IVa）、（IVb）、（IVc）、（IVd）、（IVe）、（IVf）、（VI）、（VIa）及び（X）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるところである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（I）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IV）、（IVa）、（IVb）、（IVc）、（IVd）、（IVe）、（IVf）、（VI）、（VIa）又は（X）の化合物（式中、kは、0であり；mは、1であり；nは、1であり、他の変数は、式（I）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IV）、（IVa）、（IVb）、（IVc）、（IVd）、（IVe）、（IVf）、（VI）、（VIa）及び（X）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるところである）が本明細書で提供される。

20

30

【0129】

特定の実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（IIIa）、（IV）、（IVa）又は（V）の化合物（式中、R^{2a}及びR^{2b}は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択されるR¹¹で置換されるシクロアルキルを形成するか、又は1、2又は3つの独立して選択されるR¹¹で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成し；各R¹¹は、式（I）、（II）、（III）、（IIIa）、（IV）、（IVa）及び（V）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるところである）が本明細書で提供される。

40

【0130】

特定の実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（IIIa）、（IV）、（IVa）又は（V）の化合物（式中、R^{2a}及びR^{2b}は、それらが結合される炭素原子

50

と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で置換されるシクロアルキルを形成し；各 R^{11} は、式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）及び（V）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。

【0131】

特定の実施形態では、式（I）、（II）、（IIIIa）又は（V）の化合物（式中、 R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換される $C_3\sim 6$ シクロアルキルを形成し；各 R^{11} は、式（III）、（IIIIa）及び（V）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。

10

【0132】

特定の実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）又は（V）の化合物（式中、 R^{2a} は、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1\sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1\sim 3$ アルキル又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルであるか；又は R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で置換されるシクロアルキルを形成するか、又は1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成し； R^u 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{11} は、式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）及び（V）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。

20

【0133】

特定の実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）又は（V）の化合物（式中、 R^{2a} は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1\sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1\sim 3$ アルキル又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルであるか；又は R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で置換されるシクロアルキルを形成するか、又は1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成し； R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{11} は、式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）及び（V）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。

30

【0134】

特定の実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）又は（V）の化合物（式中、 R^{2a} は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1\sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1\sim 3$ アルキル又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルであるか；又は R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で置換される $C_3\sim 6$ シクロアルキルを形成するか、又は1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換される4～6員ヘテロシクリルを形成し； R^u 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{11} は、式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）及び（V）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。

40

50

【0135】

特定の実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa) 又は (V) の化合物 (式中、 R^{2a} は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1\sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1\sim 3$ アルキル又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルであるか；又は R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で置換される $C_3\sim 6$ シクロアルキルを形成するか、又は 1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換される 4～6 員ヘテロシクリルを形成し； R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{11} は、式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa) 及び (V) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。

10

【0136】

特定の実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa) 又は (V) の化合物 (式中、 R^{2a} は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1\sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1\sim 3$ アルキル又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルであるか；又は R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で置換される $C_3\sim 5$ シクロアルキルを形成するか、又は 1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換される 4～5 員ヘテロシクリルを形成し； R^u 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{11} は、式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa) 及び (V) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。

20

【0137】

特定の実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa) 又は (V) の化合物 (式中、 R^{2a} は、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1\sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1\sim 3$ アルキル又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルであるか；又は R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成し； R^u 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{11} は、式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa) 及び (V) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。

30

【0138】

特定の実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa) 又は (V) の化合物 (式中、 R^{2a} は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1\sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1\sim 3$ アルキル又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルであるか；又は R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成し； R^u 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{11} は、式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa) 及び (V) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。

40

50

【0139】

特定の実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(II Ia)、(IV)、(IV a) 又は (V) の化合物 (式中、 R^{2a} は、 $-R_u$ -シクロアルキル又はシクロアルキルであり、 $-R_u$ -シクロアルキル又はシクロアルキルは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり； R^{11} は、式 (I)、(II)、(III)、(II Ia)、(IV)、(IV a) 及び (V) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである) が本明細書で提供される。

【0140】

特定の実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(II Ia)、(IV)、(IV a) 又は (V) の化合物 (式中、 R^{2a} は、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され； R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり； R^{11} は、式 (I)、(II)、(III)、(II Ia)、(IV)、(IV a) 及び (V) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである) が本明細書で提供される。

10

【0141】

特定の実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(II Ia)、(IV)、(IV a) 又は (V) の化合物 (式中、 R^{2a} は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであるか；又は R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成し； R^{11} は、式 (I)、(II)、(III)、(II Ia)、(IV)、(IV a) 及び (V) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである) が本明細書で提供される。

20

【0142】

特定の実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(II Ia)、(IV)、(IV a) 又は (V) の化合物 (式中、 R^{2a} は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり； R^{11} は、式 (I)、(II)、(III)、(II Ia)、(IV)、(IV a) 及び (V) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである) が本明細書で提供される。

30

【0143】

特定の実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(II Ia)、(IV)、(IV a) 又は (V) の化合物 (式中、 R^{2a} は、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり； R^{11} は、式 (I)、(II)、(III)、(II Ia)、(IV)、(IV a) 及び (V) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである) が本明細書で提供される。

40

【0144】

特定の実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(II Ia)、(IV)、(IV a) 又は (V) の化合物 (式中、 R^{2a} は、ヘテロアリールであり、ヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$

50

アルキルであり； R^{11} は、式（Ⅰ）、（Ⅱ）、（Ⅲ）、（Ⅲa）、（Ⅳ）、（Ⅳa）及び（Ⅴ）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。

【0145】

特定の実施形態では、式（Ⅰ）、（Ⅱ）、（Ⅲ）、（Ⅲa）、（Ⅳ）、（Ⅳa）又は（Ⅴ）の化合物（式中、 R^{2a} は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであるか；又は R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換される4～5員ヘテロシクリルを形成し； R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{11} は、式（Ⅰ）、（Ⅱ）、（Ⅲ）、（Ⅲa）、（Ⅳ）、（Ⅳa）及び（Ⅴ）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。

10

【0146】

特定の実施形態では、式（Ⅰ）、（Ⅱ）、（Ⅳ）又は（Ⅳa）の化合物（式中、 R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で置換されるシクロブチルを形成するか、又はオキセタニルを形成し； R^{11} は、式（Ⅰ）、（Ⅱ）、（Ⅳ）及び（Ⅳa）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（Ⅰ）、（Ⅱ）、（Ⅳ）又は（Ⅳa）の化合物（式中、 R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1つ又は2つの R^{11} で置換されるシクロブチルを形成するか、又はオキセタニルを形成し；各 R^{11} は、独立して、フルオロ、シアノ、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 又は $-S(O)_2CH_3$ であるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成し；mは、1であり；nは、1であり；他の変数は、式（Ⅰ）、（Ⅱ）、（Ⅳ）及び（Ⅳa）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。

20

【0147】

特定の実施形態では、式（Ⅰ）、（Ⅱ）、（Ⅲ）、（Ⅲa）、（Ⅳ）、（Ⅳa）又は（Ⅴ）の化合物（式中、 R^{2a} は、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり； R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり； R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{11} は、式（Ⅰ）、（Ⅱ）、（Ⅲ）、（Ⅲa）、（Ⅳ）、（Ⅳa）及び（Ⅴ）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。

30

【0148】

特定の実施形態では、式（Ⅰ）、（Ⅱ）、（Ⅲ）、（Ⅲa）、（Ⅳ）、（Ⅳa）又は（Ⅴ）の化合物（式中、 R^{2a} は、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり； R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり； R^7 は、ハロアルキル又はシクロアルキルであり； R^8 は、水素であり； R^9 は、 $-R_u$ -シクロアルキル又はシクロアルキルであり、 $-R_u$ -シクロアルキル又はシクロアルキルは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、残りの変数は、式（Ⅰ）、（Ⅱ）、（Ⅲ）、（Ⅲa）、（Ⅳ）、（Ⅳa）及び（Ⅴ）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（Ⅰ）、（Ⅱ）、（Ⅲ）、（Ⅲa）、（Ⅳ）、（Ⅳa）又は（Ⅴ）の化合物（式中、 R^{2a} は、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり； R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり； R^7 は、ハロアルキル又はシクロアルキルであり； R^8 は、水素であり； R^9 は、 $-R_u$ -シクロアルキル又はシクロアルキルであり

40

50

、 $-R_u$ -シクロアルキル又はシクロアルキルは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され； R^{11} は、それぞれ独立して、ハロ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；残りの変数は、式（I）、（II）、（III）、（II Ia）、（IV）、（IV a）及び（V）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（II Ia）、（IV）、（IV a）又は（V）の化合物（式中、 R^{2a} は、シクロプロピルメチル、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり； R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり； R^7 は、 $-CH_2CF_3$ 又はシクロブチルであり； R^8 は、素であり； R^9 は、シクロプロピルメチル又はシクロブチルであり、シクロプロピルメチル又はシクロブチルは、1、2又は3つの R^{11} で任意選択的に置換され；各 R^{11} は、独立して、フルオロ又はトリフルオロメチルであり、残りの変数は、式（I）、（II）、（III）、（II Ia）、（IV）、（IV a）及び（V）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、 R^{2b} は、水素である。

10

【0149】

特定の実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（II Ia）、（IV）、（IV a）又は（V）の化合物（式中、 R^{2a} は、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり； R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり； R^7 は、 $-CH_2CF_3$ 又はシクロブチルであり； R^9 は、シクロプロピルメチル又はシクロブチルであり、シクロプロピルメチル又はシクロブチルは、1、2又は3つの R^{11} で任意選択的に置換され；各 R^{11} は、独立して、フルオロ又はトリフルオロメチルであり、残りの変数は、式（I）、（II）、（III）、（II Ia）、（IV）、（IV a）及び（V）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。

20

【0150】

特定の実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（II Ia）、（IV）、（IV a）又は（V）の化合物（式中、 R^7 は、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され； R^8 は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり； R^9 は、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるか、又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、シアノ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルホニル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニルであり； R^u は、1～6つの独立して選択されるハロで任意選択的に置換されるメチレン、エチレン又はプロピレンリンカーである）が本明細書で提供される。

30

40

【0151】

特定の実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（II Ia）、（IV）、（IV a）又は（V）の化合物（式中、 R^7 は、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は

50

3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され； R^8 は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり； R^9 は、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるか、又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、オキソでさらに任意選択的に置換され、各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_1\sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルキル、シアノ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ アルキルチオ、ハロ $C_1\sim 3$ アルキルチオ、 $C_1\sim 3$ アルキルスルホニル、ハロ $C_1\sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1\sim 3$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルスルフィニルであり； R^u は、1～6つの独立して選択されるハロで任意選択的に置換されるメチレン、エチレン又はプロピレンリンカーである）が本明細書で提供される。

10

【0152】

特定の実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（III a）、（IV）、（IV a）又は（V）の化合物（式中、 R^7 は、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるシクロアルキル又はヘテロシクリルであり； R^8 は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり； R^9 は、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるか、又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され； R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_1\sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルキル、シアノ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ アルキルチオ、ハロ $C_1\sim 3$ アルキルチオ、 $C_1\sim 3$ アルキルスルホニル、ハロ $C_1\sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1\sim 3$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルスルフィニルである）が本明細書で提供される。

20

30

【0153】

特定の実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（III a）、（IV）、（IV a）又は（V）の化合物（式中、 R^7 は、 $-R_u-$ ヘテロシクリル又はヘテロシクリルであり、 $-R_u-$ ヘテロシクリル又はヘテロシクリルは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_1\sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルキル、シアノ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ アルキルチオ、ハロ $C_1\sim 3$ アルキルチオ、 $C_1\sim 3$ アルキルスルホニル、ハロ $C_1\sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1\sim 3$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルスルフィニルである）が本明細書で提供される。

40

【0154】

特定の実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（III a）、（IV）、（IV a）又は（V）の化合物（式中、 R^7 は、ハロアルキルであり； R^8 は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり； R^9 は、ハロアルキルである）が本明細書で提供される。

【0155】

特定の実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（III a）、（IV）、（IV a）又は（V）の化合物（式中、 R^{2a} は、 $-NR^8R^9$ であり； R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1\sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1\sim 3$ アルキル又はハロ $C_1\sim 3$ アル

50

キルであり； R^8 、 R^9 及び R^{11} は、式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）及び（V）についてそれぞれ記載されるとおりである）が本明細書で提供される。

【0156】

特定の実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）又は（V）の化合物（式中、 R^{2a} は、 $-NR^8R^9$ であり； R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1\sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1\sim 3$ アルキル又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルであり； R^9 は、1、2又は3つの R^{11} で任意選択的に置換される $-R_u$ -シクロアルキルであり、 R^{11} は、式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）及び（V）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）又は（V）の化合物（式中、 R^{2a} は、 $-NR^8R^9$ であり； R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1\sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1\sim 3$ アルキル又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルであり； R^9 は、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるシクロアルキルであり、 R^{11} は、式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）及び（V）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）又は（V）の化合物（式中、 R^{2a} は、 $-NR^8R^9$ であり； R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1\sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1\sim 3$ アルキル又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルであり； R^9 は、1、2又は3つのフルオロで任意選択的に置換されるシクロプロピルであり、残りの変数は、式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）及び（V）のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである）が本明細書で提供される。

【0157】

特定の実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）又は（V）の化合物（式中、 R^8 は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり； R^9 は、ハロアルキル、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、ハロアルキル、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、各 R^{11} は、独立して、式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）及び（V）のそれぞれについて、ハロ、シアノ、 $C_1\sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルキル、シアノ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ アルキルチオ、ハロ $C_1\sim 3$ アルキルチオ、 $C_1\sim 3$ アルキルスルホニル、ハロ $C_1\sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1\sim 3$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルスルフィニルである）が本明細書で提供される。

【0158】

特定の実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）又は（V）の化合物（式中、 R^8 は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり； R^9 は、ハロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル又はヘテロシクリルであり、ハロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル又はヘテロシクリルは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され； R^{11} は、式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）及び（V）についてそれぞれ記載されるとおりである）が本明細書で提供される。

【0159】

特定の実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（IIIIa）、（IV）、（IVa）又は（V）の化合物（式中、 R^{2a} は、 $-OR^7$ であり； R^7 は、ハロアルキル

、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、ハロアルキル、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され； R^{11} は、式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)及び(V)についてそれぞれ記載されるとおりである)が本明細書で提供される。

【0160】

特定の実施形態では、式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)又は(V)の化合物(式中、 R^{2b} は、水素又はメチルである)が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)又は(V)の化合物(式中、 R^{2b} は、水素である)が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)又は(V)の化合物(式中、 R^{2b} は、水素であり、他の変数は、式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)及び(V)のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである)が本明細書で提供される。

10

【0161】

特定の実施形態では、式(I)、(II)、(IV)、(IVa)、(VI)又は(X)の化合物(式中、mは、0であり、他の変数は、式(I)、(II)、(IV)、(IVa)、(VI)及び(X)のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである)が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式(I)、(II)、(IV)、(IVa)、(VI)又は(X)の化合物(式中、mは、0であり、nは、0又は1であり、他の変数は、式(I)、(II)、(IV)、(VI)及び(X)のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである)が本明細書で提供される。

20

【0162】

特定の実施形態では、式(I)、(Il)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(VI)、(VII)、(VIIa)、(VIII)、(IX)又は(X)の化合物(式中、各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 C_{1-3} アルキル、ジューテロ C_{1-3} アルキル、ハロ C_{1-3} アルキル、シアノ C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルコキシ、ハロ C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルチオ、ハロ C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルスルホニル、 C_{1-3} アルキルスルフィニル又はハロ C_{1-3} アルキルスルフィニルであり、他の変数は、式(I)、(Il)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(VI)、(VII)、(VIIa)、(VIII)、(IX)及び(X)のそれぞれについて本明細書に記載されるとおりである)が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式(I)、(Il)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(VI)、(VII)、(VIIa)、(VIII)、(IX)又は(X)の化合物(式中、各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル又はハロ C_{1-3} アルキルであり、他の変数は、式(I)、(Il)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(VI)、(VII)、(VIIa)、(VIII)、(IX)及び(X)のそれぞれについて本明細書に記載されるとおりである)が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式(I)、(Il)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(VI)、(VII)、(VIIa)、(VIII)、(IX)又は(X)の化合物(式中、各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ又はハロ C_{1-3} アルキルであり、他の変数は、式(I)、(Il)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(VI)、(VII)、(VIIa)、(VIII)、(IX)及び(X)のそれぞれについて本明細書に記載されるとおりである)が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式(I)、(Il)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(VI)、(VII)、(VIIa)、(VIII)、(IX)又は(X)の化合物(式中、各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、ハロ C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキル、ハロ C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-3}

30

40

50

10

20

30

40

50

50

特定の実施形態では、式 (I)、(I l)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I a)、(V I I I)、(I X) 又は (X) の化合物 (式中、k は、0 であり、他の変数は、式 (I)、(I l)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I a)、(V I I I)、(I X) 及び (X) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I)、(I l)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(I V b)、(I V c)、(I V d)、(I V e)、(I V f)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I a)、(V I I I)、(I X) 又は (X) の化合物 (式中、k は、0 であり、他の変数は、式 (I)、(I l)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(I V b)、(I V c)、(I V d)、(I V e)、(I V f)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I a)、(V I I I)、(I X) 及び (X) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりで

ある) が本明細書で提供される。

【0167】

特定の実施形態では、式 (I)、(I l)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I a)、(V I I I)、(I X) 又は (X) の化合物 (式中、 R^3 は、ハロ、メチル又は $-CF_3$ であり、他の変数は、式 (I)、(I l)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I a)、(V I I I)、(I X) 及び (X) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、式 (I)、(I l)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I a)、(V I I I)、(I X) 又は (X) の化合物 (式中、 R^3 は、メチルであり、他の変数は、式 (I)、(I l)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I a)、(V I I I)、(I X) 及び (X) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである) が本明細書で提供される。

10

【0168】

特定の実施形態では、式 (I)、(I l)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I a)、(V I I I)、(I X) 又は (X) の化合物 (式中、 R^4 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり、他の変数は、式 (I)、(I l)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I a)、(V I I I)、(I X) 及び (X) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである) が本明細書で提供される。さらに特定の実施形態では、 R^4 は、水素、フルオロ、クロロ、メチル又は $-CF_3$ である。さらに特定の実施形態では、 R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルである。さらに特定の実施形態では、 R^4 は、水素である。

20

【0169】

特定の実施形態では、式 (I)、(I l)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I a)、(V I I I)、(I X) 又は (X) の化合物 (式中、 R^5 は、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；他の変数は、式 (I)、(I l)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I a)、(V I I I)、(I X) 及び (X) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、 R^5 は、クロロ、ブロモ、メチル、シクロプロピル又はメトキシである。

30

【0170】

特定の実施形態では、式 (I)、(I l)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I a)、(V I I I)、(I X) 又は (X) の化合物 (式中、 R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；他の変数は、式 (I)、(I l)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I a)、(V I I I)、(I X) 及び (X) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである) が本明細書で提供される。特定の実施形態では、 R^6 は、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、シクロプロピル又はメトキシである。

40

【0171】

特定の実施形態では、式 (I)、(I l)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I a)、(V I I I)、(I X) 又は (X) の化合物 (式中、 R^4 は、水素又はメチルであり； R^5 は、メトキシであり； R^6 は、メチルであり、他の変数は、式 (I)、(I l)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I a)、(V I I I)、(I X) 及び (X) のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されたとおりである) が本明細書で提供される。さらに特定の実施形態では、 R^4 は、水素であり； R^5 は、メトキ

50

50

(IVk)、(IVl)、(V)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(IVc)、(VII)、(VIIa)、(VIII)、(IX)及び(X)のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである)が本明細書で提供される。

【0172】

特定の実施形態では、式(I)、(Il)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)、(IVf)、(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、(IVk)、(IVl)、(V)、(VI)、(VII)、(VIIa)、(VIII)、(IX)又は(X)の化合物(式中、R¹は、水素であり；Xは、CHであり、他の変数は、式(I)、(Il)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)、(IVf)、(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、(IVk)、(IVl)、(V)、(VI)、(VII)、(VIIa)、(VIII)、(IX)及び(X)のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである)が本明細書で提供される。

10

【0173】

特定の実施形態では、式(I)、(Il)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IIf)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)、(IVf)、(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、(IVk)、(IVl)、(V)、(VI)、(VIIa)、(VIIb)、(IVc)、(VII)、(VIIa)、(VIII)、(IX)又は(X)の化合物(式中、R¹は、水素であり；Xは、CHであり、他の変数は、式(I)、(Il)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IIf)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)、(IVf)、(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、(V)、(VI)、(VIIa)、(VIIb)、(IVc)、(VII)、(VIIa)、(VIII)、(IX)及び(X)のそれぞれについて本明細書の他の箇所に記載されるとおりである)が本明細書で提供される。

20

【0174】

特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物(例えば、式(I)、(I)、(Il)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)、(IVf)、(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、(IVk)、(IVl)、(IVm)、(V)、(VI)、(VIIa)、(VIIb)、(IVc)、(VII)、(VIIa)、(VIII)、(IX)若しくは(X)の化合物)のいずれか又はその薬学的に許容される塩と；薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物が本明細書で提供される。

30

【0175】

特定の実施形態では、式(I)の化合物であって、

4-(2S, 4S)-4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；(実施例1)

40

4-(2R, 4R)-4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-(2S, 4R)-4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-(2R, 4S)-4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-(4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(5-メトキシ-

50

7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;
 (±)-trans-4-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-1-
 ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-
 イル)安息香酸;(実施例2)

4-((2S, 4S)-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-1-
 (5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-
 イル)安息香酸;

4-((2R, 4R)-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-1-
 (5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-
 イル)安息香酸;

4-((2S, 4R)-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-1-
 (5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-
 イル)安息香酸;

4-((2R, 4S)-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-1-
 (5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-
 イル)安息香酸;

4-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-
 メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

(±)-trans-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-
 4-イル)メチル)-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-
 2-イル)安息香酸;(実施例3)

4-((2S, 4S)-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-
 イル)メチル)-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-2-
 イル)安息香酸;

4-((2R, 4R)-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-
 イル)メチル)-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-2-
 イル)安息香酸;

4-((2S, 4R)-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-
 イル)メチル)-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-2-
 イル)安息香酸;

4-((2R, 4S)-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-
 イル)メチル)-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-2-
 イル)安息香酸;

4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-
 4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-
 イル)メチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピ
 ペリジン-2-イル)安息香酸;(実施例4)

4-((2R, 4R)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-
 イル)メチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピ
 ペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4R)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-
 イル)メチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピ
 ペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2R, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-
 イル)メチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピ
 ペリジン-2-イル)安息香酸;

4-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-
 -(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル
)安息香酸;

10

20

30

40

50

4-((2R,4S)-4-(4-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

50

4 - (4 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 S, 4 S) - 4 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ; (実施例 8)

4 - ((2 R, 4 R) - 4 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 S, 4 R) - 4 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R, 4 S) - 4 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - (4 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

(±) - t r a n s - 4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ; (実施例 9)

4 - ((2 S, 4 S) - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R, 4 R) - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 S, 4 R) - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R, 4 S) - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 S, 4 S) - 4 - (4 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 (実施例 10)

4 - ((2 R, 4 R) - 4 - (4 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 S, 4 R) - 4 - (4 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R, 4 S) - 4 - (4 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - (4 - (4 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

(±) - t r a n s - 4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (4 - (メチルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)

10

20

30

40

50

ピペリジン-2-イル)安息香酸;(実施例11)

4-((2S, 4S) - (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 4-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2R, 4R) - (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 4-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4R) - (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 4-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2R, 4S) - (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 4-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 4-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

(±)-trans-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;(実施例12)

4-((2S, 4S) - (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;(実施例13)

4-((2R, 4R) - (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4R) - (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2R, 4S) - (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

(±)-trans-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 4-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;(実施例14)

4-((2S, 4S) - (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 4-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;(実施例15)

4-((2R, 4R) - (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 4-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4R) - (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 4-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2R, 4S) - (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 4-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 4-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

10

20

30

40

50

4 - ((2 S , 4 R) - 4 - (シクロブチルアミノ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メ

50

チル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;

4-((2 R, 4 S) -4-(シクロブチルアミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;

4-(4-(シクロブチルアミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;

4-((2 S, 4 S) -4-(ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イルアミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸; (実施例 2 1)

4-((2 R, 4 R) -4-(ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イルアミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;

4-((2 S, 4 R) -4-(ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イルアミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;

4-((2 R, 4 S) -4-(ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イルアミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;

4-(4-(ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イルアミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;

4-((2 S, 4 S) -4-((2, 2-ジフルオロエチル) アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸; (実施例 2 2)

4-((2 R, 4 R) -4-((2, 2-ジフルオロエチル) アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;

4-((2 S, 4 R) -4-((2, 2-ジフルオロエチル) アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;

4-((2 R, 4 S) -4-((2, 2-ジフルオロエチル) アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;

4-(4-((2, 2-ジフルオロエチル) アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;

4-((2 S, 4 S) -4-(((1-フルオロシクロプロピル) メチル) アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸; (実施例 2 3)

4-((2 R, 4 R) -4-(((1-フルオロシクロプロピル) メチル) アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;

4-((2 S, 4 R) -4-(((1-フルオロシクロプロピル) メチル) アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;

4-((2 R, 4 S) -4-(((1-フルオロシクロプロピル) メチル) アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;

4-(4-(((1-フルオロシクロプロピル) メチル) アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;

4-((2 S, 4 S) -4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) アミノ)-1-(

10

20

30

40

50

(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；(実施例24)

4-((2R, 4R)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-((2S, 4R)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-((2R, 4S)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

10

4-(4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-((2S, 4S)-1-((5-シクロプロピル-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸；(実施例25)

4-((2R, 4R)-1-((5-シクロプロピル-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-((2S, 4R)-1-((5-シクロプロピル-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

20

4-((2R, 4S)-1-((5-シクロプロピル-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-(1-((5-シクロプロピル-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-((2S, 4S)-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；(実施例26)

30

4-((2R, 4R)-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-((2S, 4R)-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-((2R, 4S)-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

40

4-(4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-((2S, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸；(実施例27)

4-((2R, 4R)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-((2S, 4R)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミ

50

ノ) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;

4-((2R, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)ピペリジン-2-イル) 安息香酸;

4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)ピペリジン-2-イル) 安息香酸;

4-((2S, 4S)-4-(ジフルオロメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル) 安息香酸; (実施例 28)

4-((2R, 4R)-4-(ジフルオロメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル) 安息香酸; (実施例 29)

4-((2S, 4R)-4-(ジフルオロメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル) 安息香酸;

4-((2R, 4S)-4-(ジフルオロメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル) 安息香酸;

4-(4-(ジフルオロメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル) 安息香酸;

4-((3R, 5S)-1, 1-ジフルオロ-6-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル) 安息香酸; (実施例 30)

4-((3S, 5S)-1, 1-ジフルオロ-6-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル) 安息香酸 (又は実施例 30)

4-((3S, 5R)-1, 1-ジフルオロ-6-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル) 安息香酸;

4-((3R, 5R)-1, 1-ジフルオロ-6-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル) 安息香酸;

4-(1, 1-ジフルオロ-6-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル) 安息香酸;

(±)-4-(7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル) 安息香酸; (実施例 31)

(S)-4-(7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル) 安息香酸; (実施例 32)

(R)-4-(7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル) 安息香酸;

4-(7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル) 安息香酸;

4-((5S, 7S)-8-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル) 安息香酸; (実施例 33)

4-((5R, 7S)-8-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル) 安息香酸; (又は実施例 33)

4-((5R, 7R)-8-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル) 安息香酸;

10

20

30

40

50

イル) メチル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸;
 4 - ((5 S, 7 R) - 8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 -
 イル) メチル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸;
 4 - (8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) -
 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸;
 4 - ((5 S, 7 S) - 8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 -
 イル) メチル) - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸;
 (実施例 3 4)
 4 - ((5 R, 7 S) - 8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 -
 イル) メチル) - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸;
 (又は実施例 3 4)
 4 - ((5 R, 7 R) - 8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 -
 イル) メチル) - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸;
 4 - ((5 S, 7 R) - 8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 -
 イル) メチル) - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸;
 4 - (8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) -
 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸;
 4 - (5 R, 7 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H
 - インドール - 4 - イル) メチル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) 安息
 香酸; (実施例 3 5 又は 3 6)
 4 - (5 S, 7 S) - (2, 2 - ジフルオロ - 8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1
 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) 安
 息香酸; (又は実施例 3 6 若しくは 3 5)
 4 - (5 S, 7 R) - (2, 2 - ジフルオロ - 8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1
 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) 安
 息香酸;
 4 - (5 R, 7 R) - (2, 2 - ジフルオロ - 8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1
 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) 安
 息香酸;
 4 - (2, 2 - ジフルオロ - 8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール -
 4 - イル) メチル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸;
 (±) - t r a n s - 4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール -
 4 - イル) メチル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - イル) 安息香酸; (実施例 3 7)
 4 - ((2 S, 4 S) - 4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール
 - 4 - イル) メチル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - イル) 安息香酸;
 4 - ((2 R, 4 R) - 4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール
 - 4 - イル) メチル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - イル) 安息香酸;
 4 - ((2 S, 4 R) - 4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール
 - 4 - イル) メチル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - イル) 安息香酸;
 4 - ((2 R, 4 S) - 4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール
 - 4 - イル) メチル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - イル) 安息香酸;
 4 - (4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチ
 ル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - イル) 安息香酸;
 4 - ((2 S, 4 S) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 -
 イル) メチル) - 4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸; (実施
 例 3 8)
 4 - ((2 R, 4 R) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 -
 イル) メチル) - 4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸;
 4 - ((2 S, 4 R) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 -
 イル) メチル) - 4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸;

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

4-（4-シクロブチル-1-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）ピペリジン-2-イル）安息香酸；（実施例43）

(R) - 4 - (2, 2 - ジフルオロ - 7 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - イン

50

ドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)-2-フルオロ安息香酸;

4-(2,2-ジフルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)-2-フルオロ安息香酸;

(S)-4-(8-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-8-アザスピロ[2.1.5⁵.1³]ウンデカン-7-イル)安息香酸;(実施例51)

(R)-4-(8-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-8-アザスピロ[2.1.5⁵.1³]ウンデカン-7-イル)安息香酸;

10

4-(8-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-8-アザスピロ[2.1.5⁵.1³]ウンデカン-7-イル)安息香酸;

(S)-4-(7-((3-クロロ-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2,2-ジフルオロ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;(実施例53)

(R)-4-(7-((3-クロロ-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2,2-ジフルオロ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-(7-((3-クロロ-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2,2-ジフルオロ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

20

(S)-4-(2,2-ジフルオロ-7-((3-フルオロ-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;(実施例54)

(R)-4-(2,2-ジフルオロ-7-((3-フルオロ-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-(2,2-ジフルオロ-7-((3-フルオロ-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

30

4-((2R,4s,6S)-2-シアノ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;(実施例52又は55)

4-((2S,4r,6S)-2-シアノ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;(実施例55又は52)

4-((2S,4s,6R)-2-シアノ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-((2R,4r,6R)-2-シアノ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

40

4-(2-シアノ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-((2R,4s,6S)-2-(ジフルオロメトキシ)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;(実施例56又は57)

4-((2S,4r,6S)-2-(ジフルオロメトキシ)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;(実施例57又は56)

50

4-((2S, 4s, 6R)-2-(ジフルオロメトキシ)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-((2R, 4r, 6R)-2-(ジフルオロメトキシ)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-(2-(ジフルオロメトキシ)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

(S)-4-(7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸; (実施例 58)

(R)-4-(7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-(7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-((2R, 4s, 6S)-2-ヒドロキシ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸; (実施例 59又は60)

4-((2S, 4r, 6S)-2-ヒドロキシ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸; (実施例 60又は59)

4-((2S, 4s, 6R)-2-ヒドロキシ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-((2R, 4r, 6R)-2-ヒドロキシ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-(2-ヒドロキシ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-((2S)-2-フルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸; (実施例 61)

4-((2R, 4s, 6S)-2-フルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸; (実施例 62又は63)

4-((2S, 4r, 6S)-2-フルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸; (実施例 62又は63)

4-((2S, 4s, 6R)-2-フルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-((2R, 4r, 6R)-2-フルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-(2-フルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-((2R, 4s, 6S)-4-(2-ヒドロキシ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸; (実施例 64)

4-((2S, 4r, 6S)-2-ヒドロキシ-7-((5-メトキシ-7-メチル-

10

20

30

40

50

1 H-インドール-4-イル) メチル) - 7-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル) 安息香酸; (実施例 64)

4-((2S, 4s, 6R)-2-ヒドロキシ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) - 7-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル) 安息香酸;

4-((2R, 4r, 6R)-2-ヒドロキシ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) - 7-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル) 安息香酸;

4-(2-ヒドロキシ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) - 7-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル) 安息香酸;

(R)-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) - 4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペラジン-2-イル) 安息香酸; (実施例 65)

(S)-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) - 4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペラジン-2-イル) 安息香酸;

4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) - 4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペラジン-2-イル) 安息香酸;

(R)-4-(4-(2, 2-ジフルオロエチル) - 1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペラジン-2-イル) 安息香酸; (実施例 66)

(S)-4-(4-(2, 2-ジフルオロエチル) - 1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペラジン-2-イル) 安息香酸;

4-(4-(2, 2-ジフルオロエチル) - 1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペラジン-2-イル) 安息香酸;

(R)-4-(4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) メチル) - 1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペラジン-2-イル) 安息香酸; (実施例 67)

(S)-4-(4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) メチル) - 1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペラジン-2-イル) 安息香酸;

4-(4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) メチル) - 1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペラジン-2-イル) 安息香酸;

(R)-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) - 4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) ピペラジン-2-イル) 安息香酸; (実施例 68)

(S)-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) - 4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) ピペラジン-2-イル) 安息香酸;

4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) - 4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) ピペラジン-2-イル) 安息香酸;

(R)-4-(4-((3-フルオロオキセタン-3-イル) メチル) - 1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペラジン-2-イル) 安息香酸; (実施例 69)

(S)-4-(4-((3-フルオロオキセタン-3-イル) メチル) - 1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペラジン-2-イル) 安息香酸;

4-(4-((3-フルオロオキセタン-3-イル) メチル) - 1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペラジン-2-イル) 安息香酸;

(R)-4-(4-(2-フルオロエチル) - 1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル) メチル) ピペラジン-2-イル) 安息香酸; (実施例 70)

10

20

30

40

50

4 - (4 - (3 - シアノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - (3 - シアノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - ((5 - シク

ロプロピル-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)
安息香酸;

4-((2S, 4R)-4-(3-シアノアゼチジン-1-イル)-1-((5-シクロ
ロプロピル-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)
安息香酸;

4-((2R, 4S)-4-(3-シアノアゼチジン-1-イル)-1-((5-シクロ
ロプロピル-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)
安息香酸;

4-(4-(3-シアノアゼチジン-1-イル)-1-((5-シクロプロピル-7-
メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4S)-1-((5-シクロプロピル-7-メチル-1H-インドール
-4-イル)メチル)-4-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)ピペリジ
ン-2-イル)安息香酸;(実施例78)

4-((2R, 4R)-1-((5-シクロプロピル-7-メチル-1H-インドール
-4-イル)メチル)-4-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)ピペリジ
ン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4R)-1-((5-シクロプロピル-7-メチル-1H-インドール
-4-イル)メチル)-4-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)ピペリジ
ン-2-イル)安息香酸;

4-((2R, 4S)-1-((5-シクロプロピル-7-メチル-1H-インドール
-4-イル)メチル)-4-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)ピペリジ
ン-2-イル)安息香酸;

4-(1-((5-シクロプロピル-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチ
ル)-4-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)ピペリジン-2-イル)安
息香酸;

4-((2S, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-
イル)メチル)-4-(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-
2-イル)安息香酸;(実施例79)

4-((2R, 4R)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-
イル)メチル)-4-(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-
2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4R)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-
イル)メチル)-4-(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-
2-イル)安息香酸;

4-((2R, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-
イル)メチル)-4-(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-
2-イル)安息香酸;

4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-
4-(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安
息香酸;

4-((2S, 4S)-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-1-((5-メ
トキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安
息香酸;(実施例80)

4-((2R, 4R)-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-1-((5-メ
トキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安
息香酸;

4-((2S, 4R)-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-1-((5-メ
トキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安
息香酸;

4-((2R, 4S)-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-1-((5-メ

10

20

30

40

50

トキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-(4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;
(実施例82)

4-((2R, 4R)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4R)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2R, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4S)-4-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;
(実施例83)

4-((2R, 4R)-4-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4R)-4-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2R, 4S)-4-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-(4-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4S)-4-シクロブトキシ-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;
(実施例84)

4-((2R, 4R)-4-シクロブトキシ-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4R)-4-シクロブトキシ-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2R, 4S)-4-シクロブトキシ-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-(4-シクロブトキシ-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;
(実施例85)

4-((2R, 4R)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4R)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピペリジン-2-イル)安

10

20

30

40

50

息香酸；

4-((2R, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピペリジン-2-イル)安息香酸；及び

4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピペリジン-2-イル)安息香酸

から選択される化合物が本明細書で提供される。

【0176】

特定の実施形態では、式(I)の化合物であって、以下の表A中の化合物からなる群から選択される化合物及びその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0177】

【表1】

実施例	構造
1	

【0178】

10

20

30

40

50

【表 2】

2	 (+/-)-trans
3	 (+/-)-trans
4	 (S)/(S)
5	 (+/-)-trans
6	 (+/-)-trans

10

20

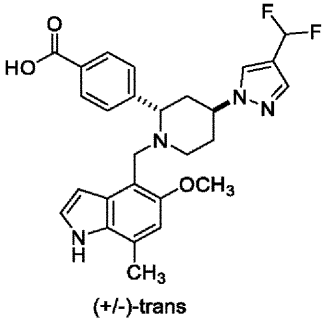
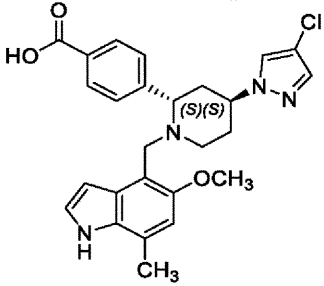
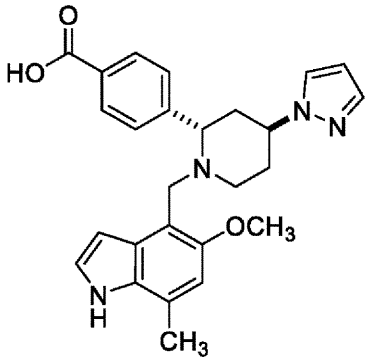
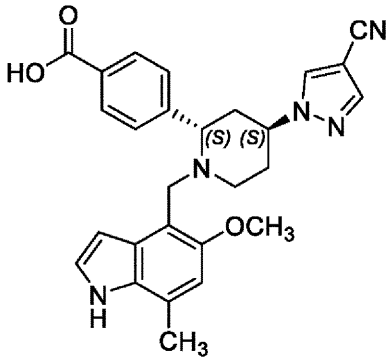
30

40

【 0 1 7 9 】

50

【表 3】

7	 (+/-)-trans
8	 (S)(S)
9	
10	 (S)(S)

【0180】

【表 4】

11	(+/-)-trans
12	(+/-)-trans
13	(S) (S)
14	(+/-)-trans

10

20

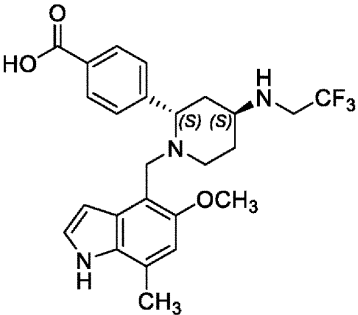
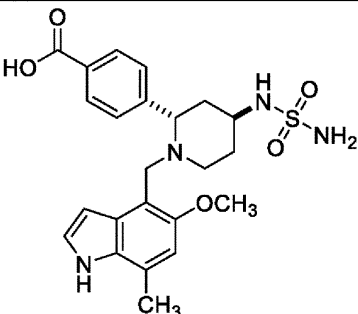
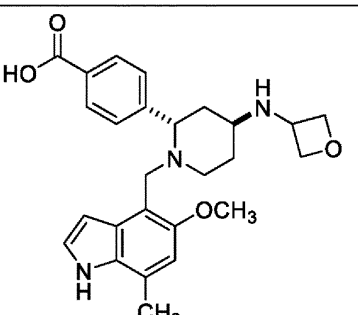
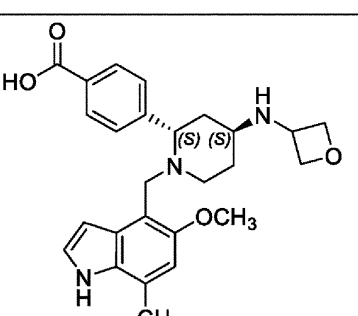
30

40

【 0 1 8 1 】

50

【表 5】

15	
16	 (+/-)-trans
17	 (+/-)-trans
18	

【 0 1 8 2 】

10

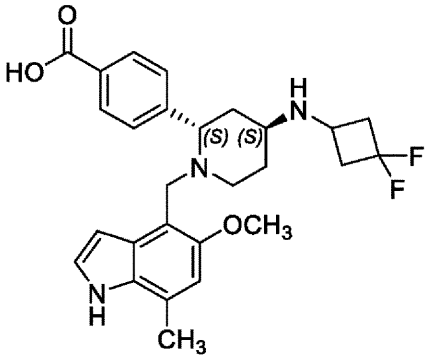
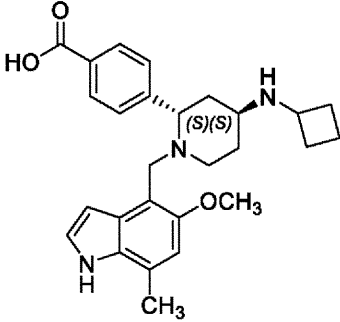
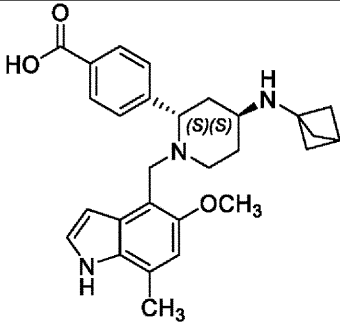
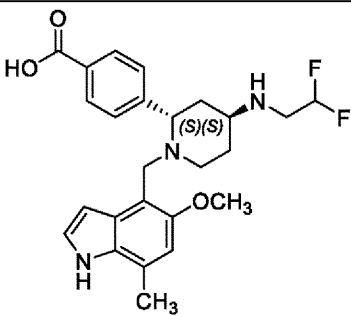
20

30

40

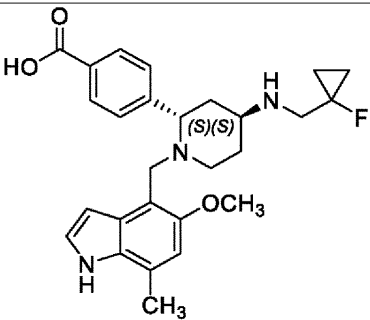
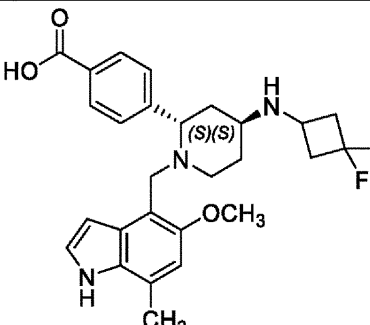
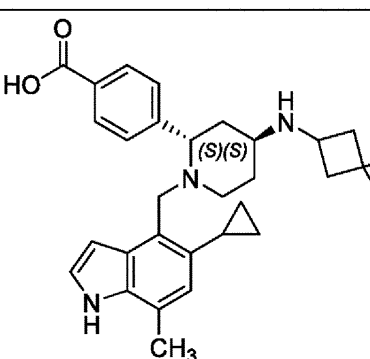
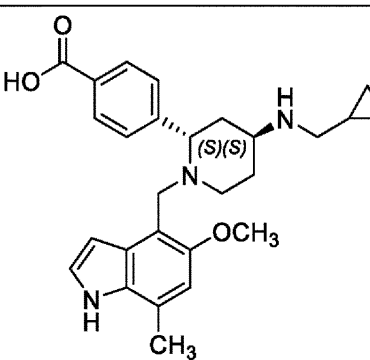
50

【表 6】

19	
20	
21	
22	

【 0 1 8 3 】

【表 7】

23	
24	
25	
26	

10

20

30

40

【 0 1 8 4 】

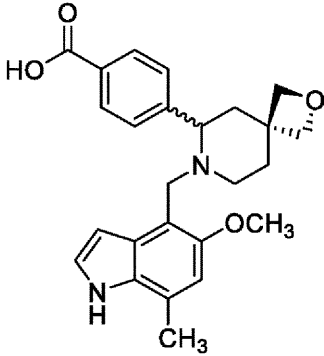
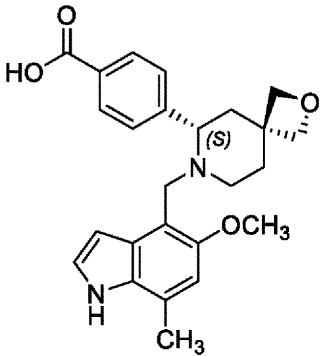
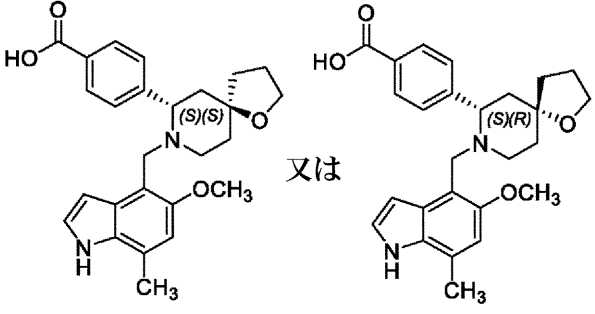
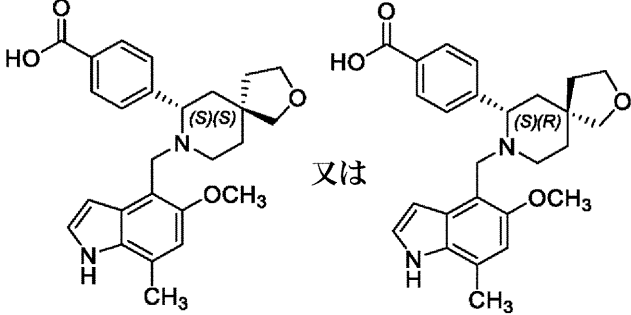
50

【表 8】

27	
28	
29	
30	

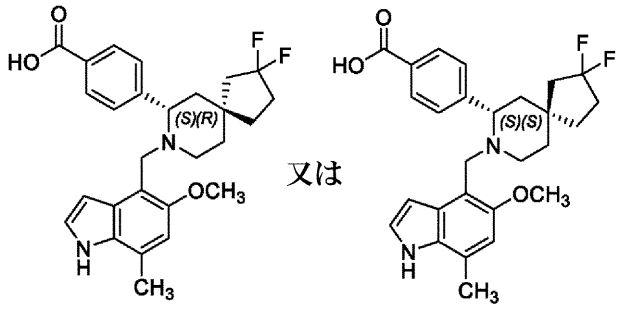
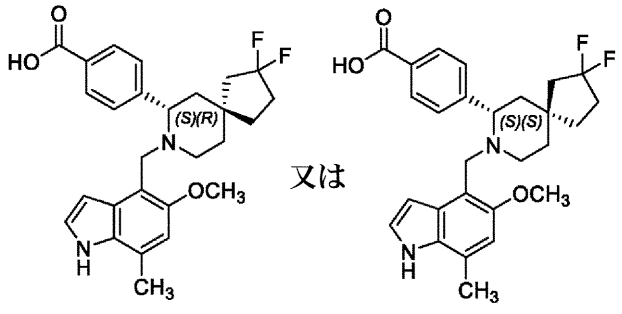
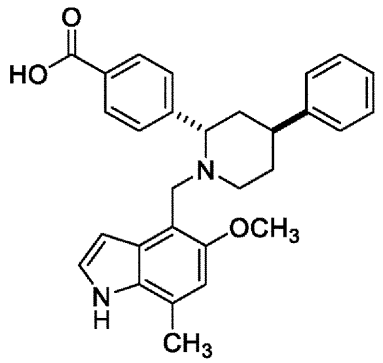
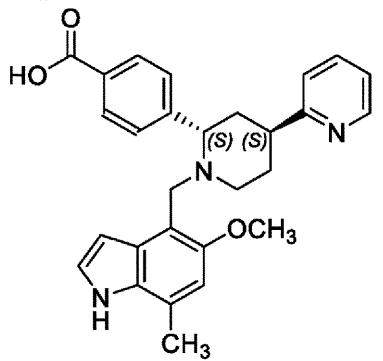
【 0 1 8 5 】

【表 9】

31	
32	
33	 又は
34	 又は

【 0 1 8 6 】

【表 10】

35	
36	
37	
38	

10

20

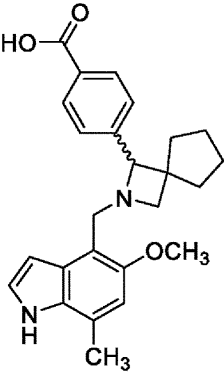
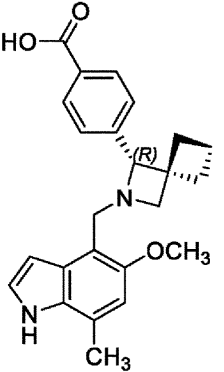
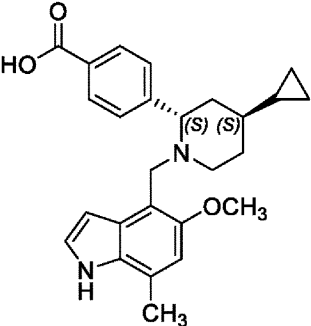
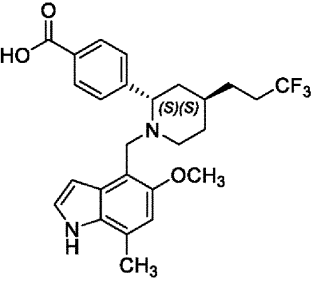
30

40

【0187】

50

【表 1 1】

39	
40	
41	
42	

【 0 1 8 8 】

10

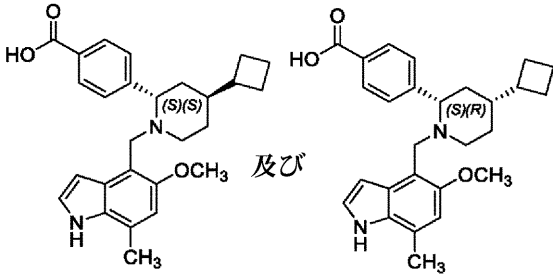
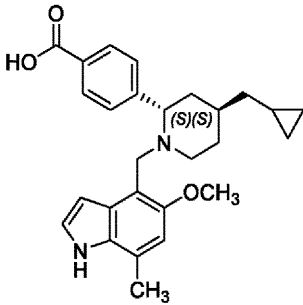
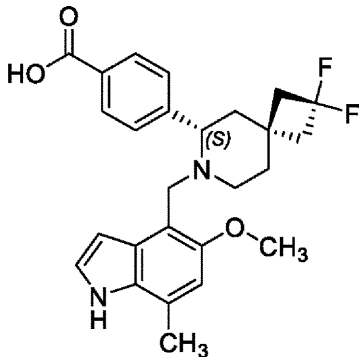
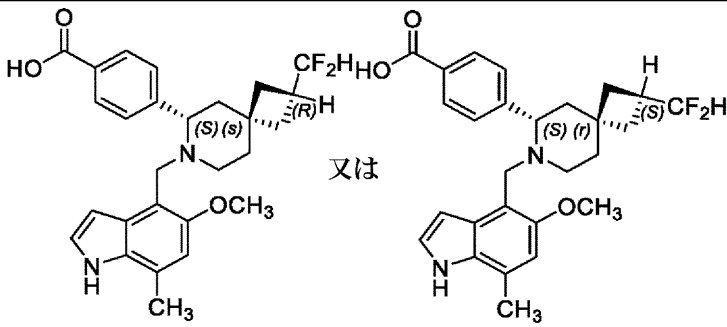
20

30

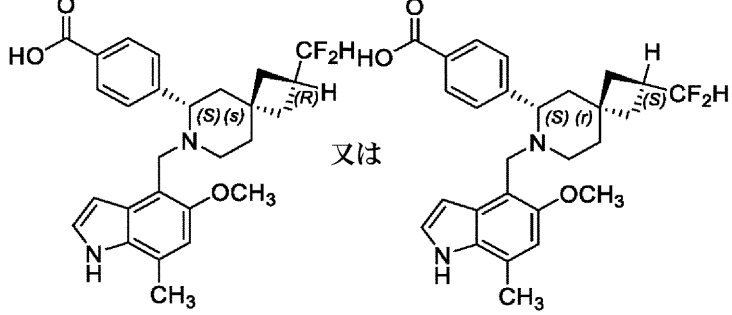
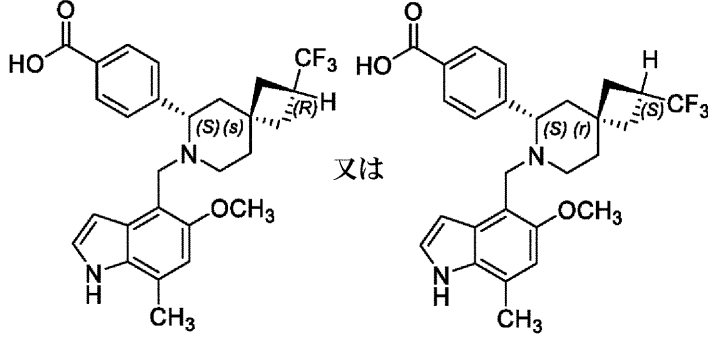
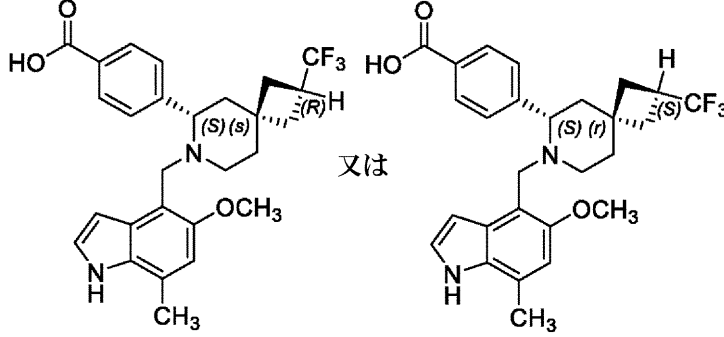
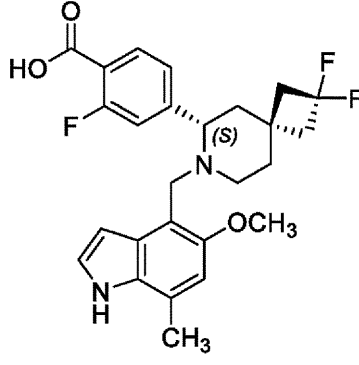
40

50

【表 1 2】

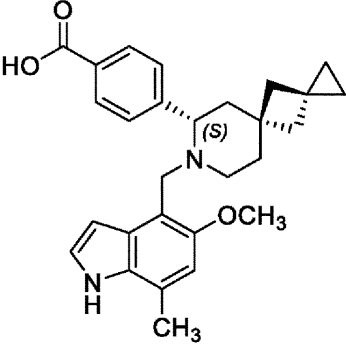
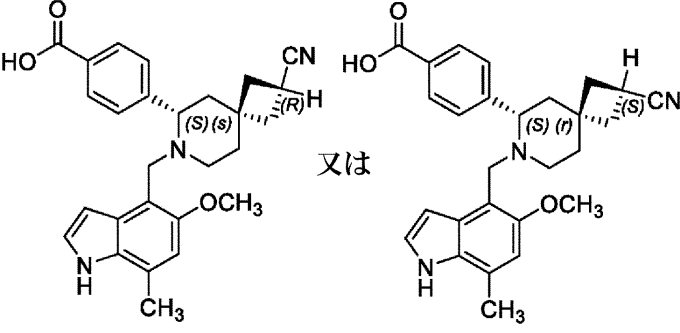
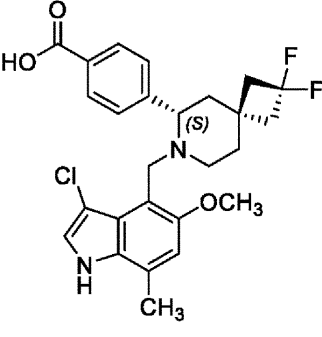
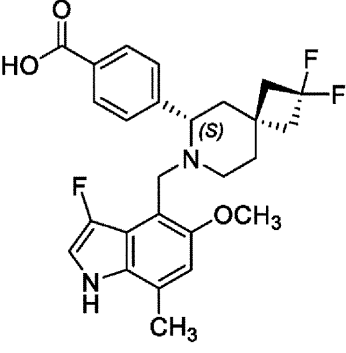
43	 及び ジアステレオマーの混合物
44	
45	
46	 又は

【表 13】

47	 又は
48	 又は
49	 又は
50	

【0190】

【表 1 4】

51	
52	
53	
54	

【 0 1 9 1 】

10

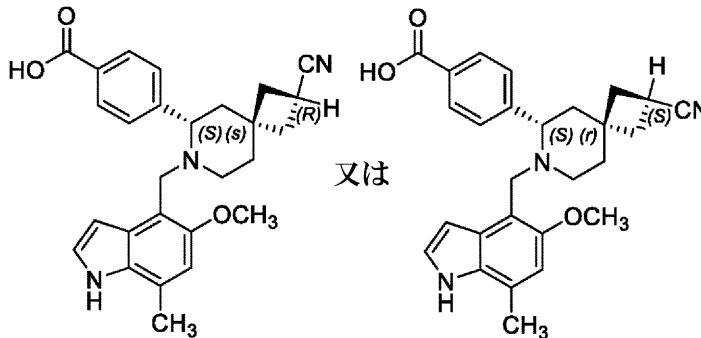
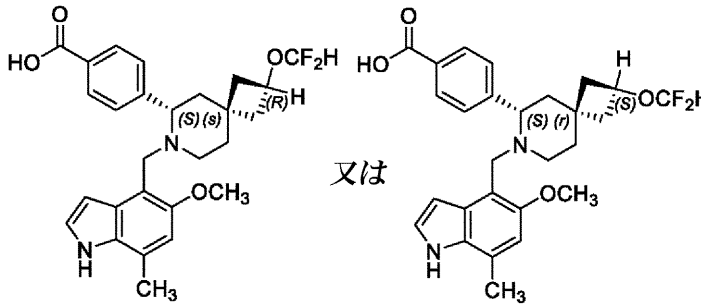
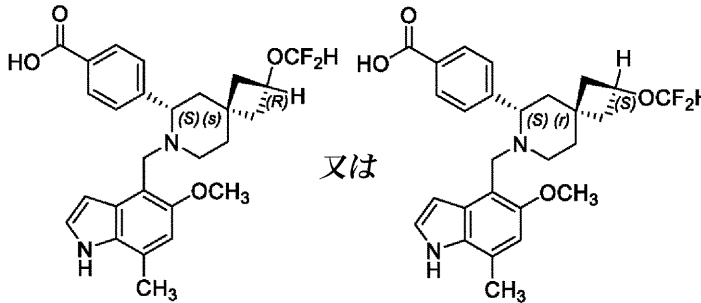
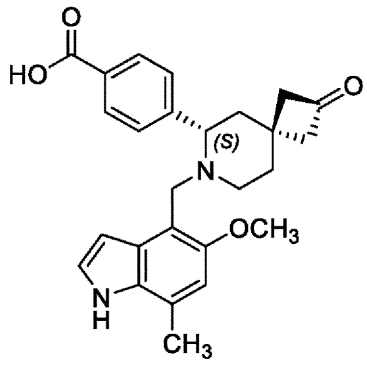
20

30

40

50

【表 15】

55	
56	
57	
58	

【0192】

10

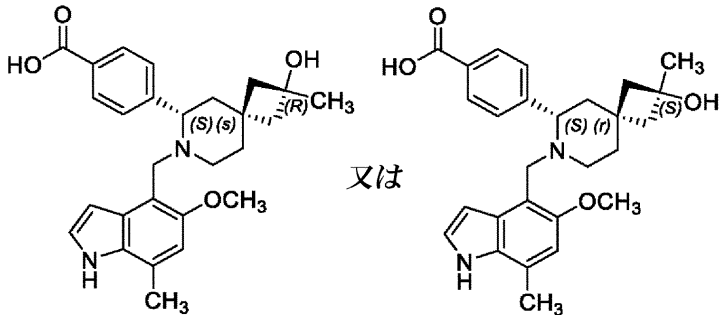
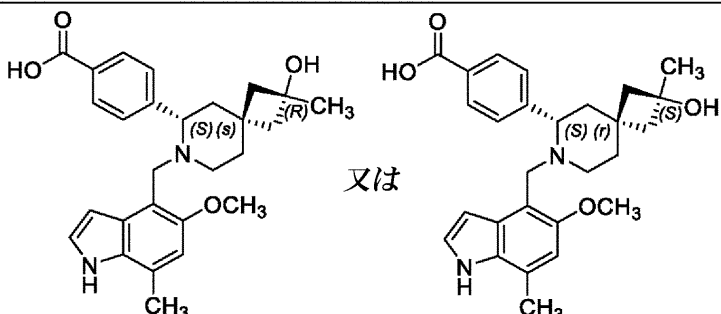
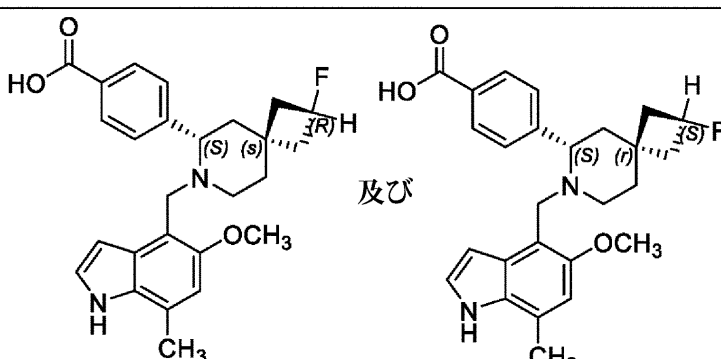
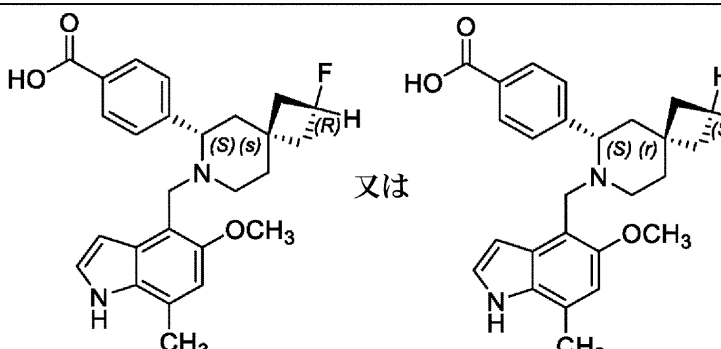
20

30

40

50

【表 16】

59	
60	
61	
62	

【0193】

10

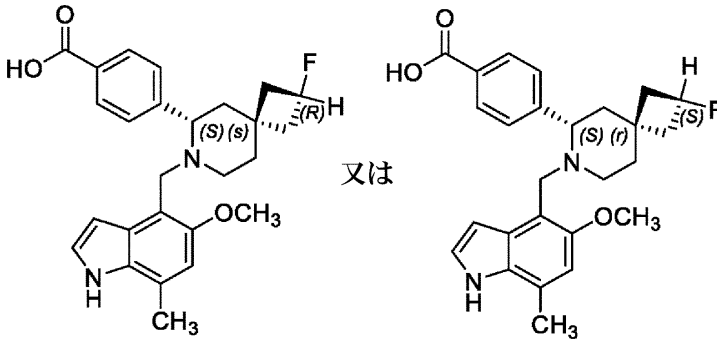
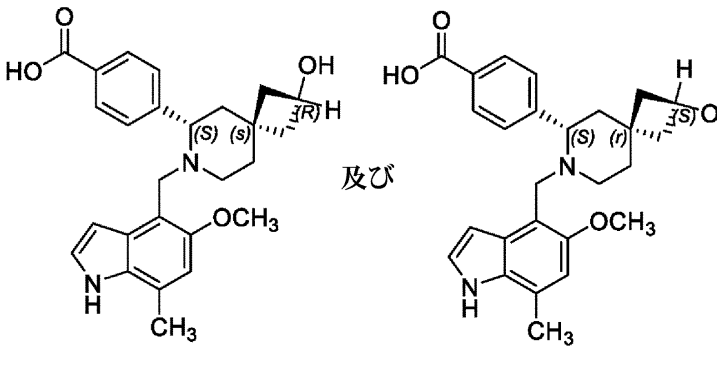
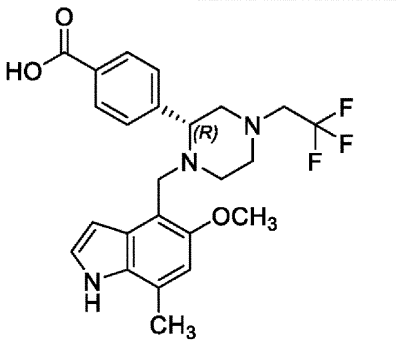
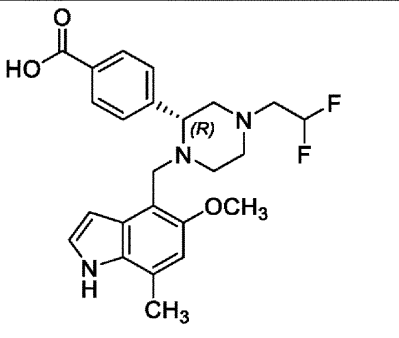
20

30

40

50

【表 1 7】

63	
64	
65	
66	

【 0 1 9 4 】

10

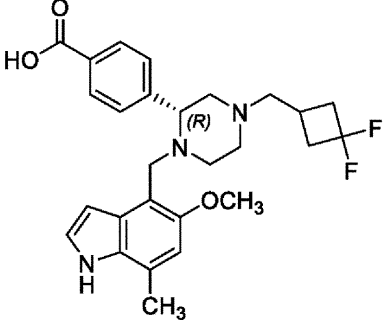
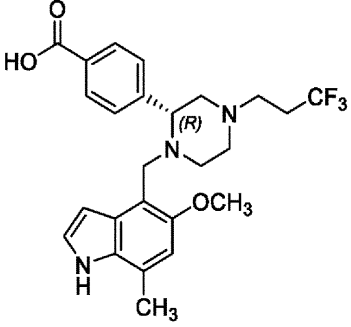
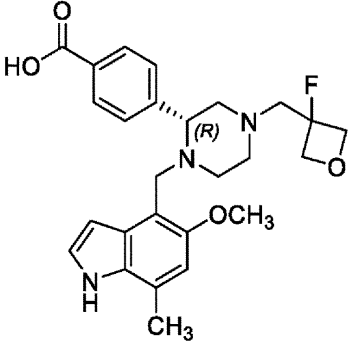
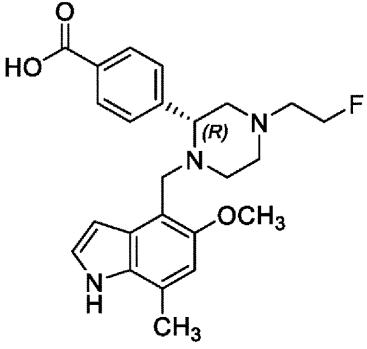
20

30

40

50

【表 18】

67	
68	
69	
70	

【0195】

10

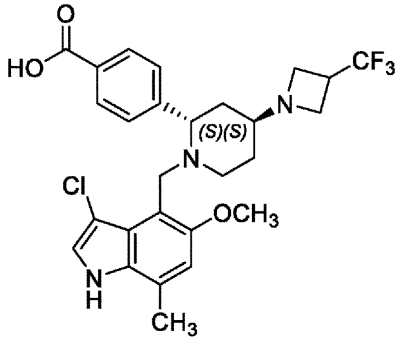
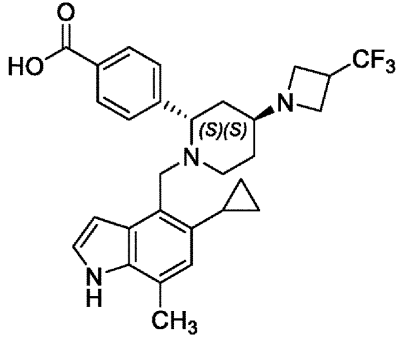
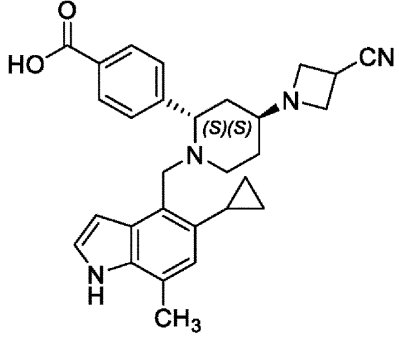
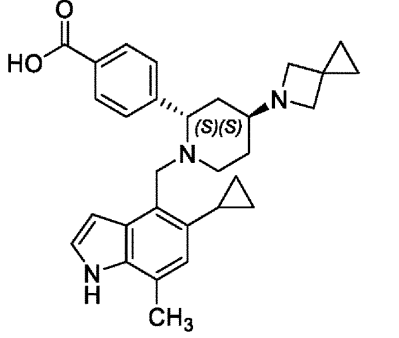
20

30

40

50

【表 2 0】

75	
76	
77	
78	

【 0 1 9 7 】

10

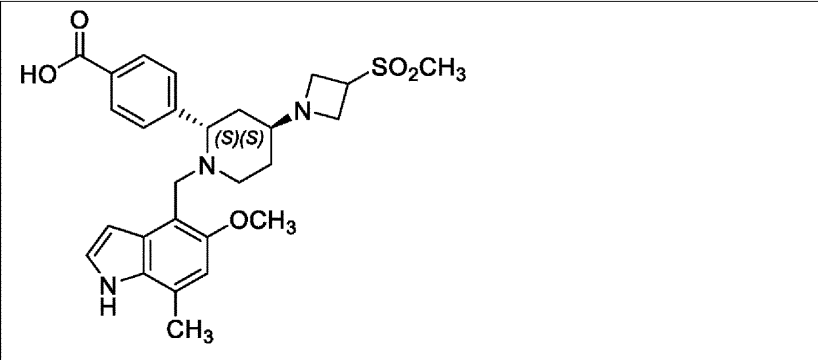
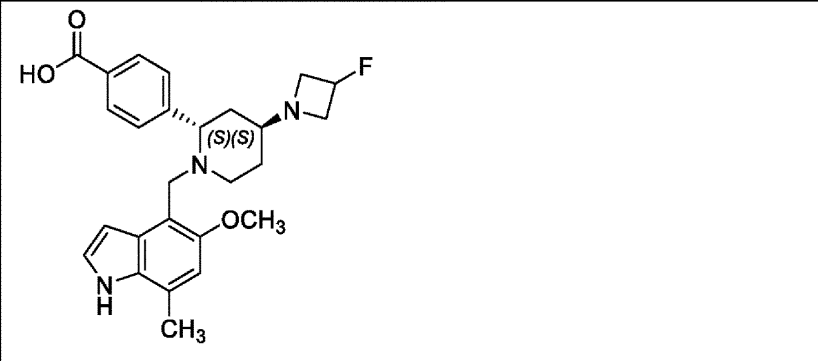
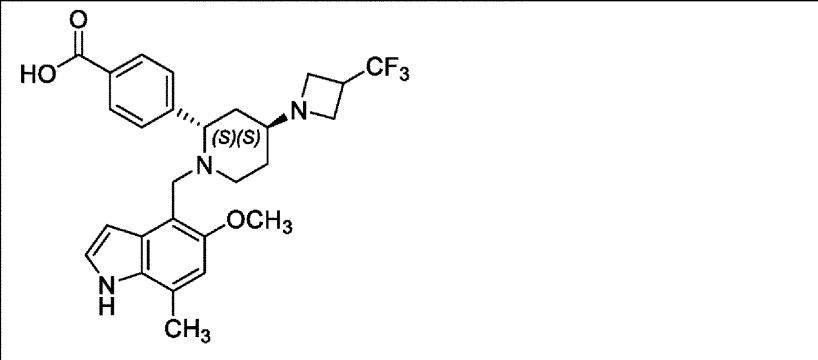
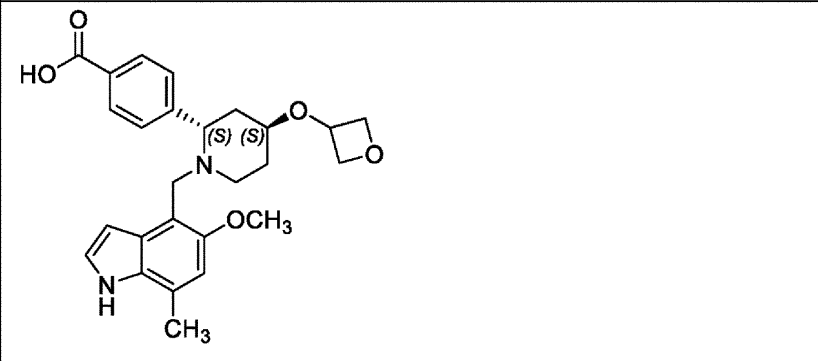
20

30

40

50

【表 2 1】

79	
80	
81	
82	

【 0 1 9 8 】

10

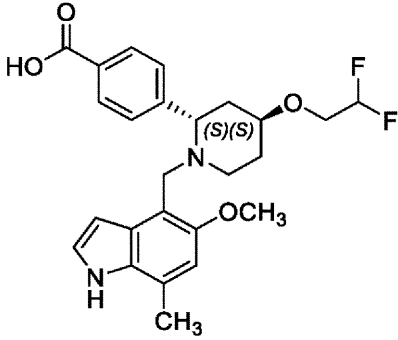
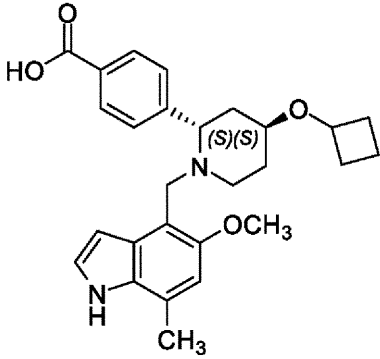
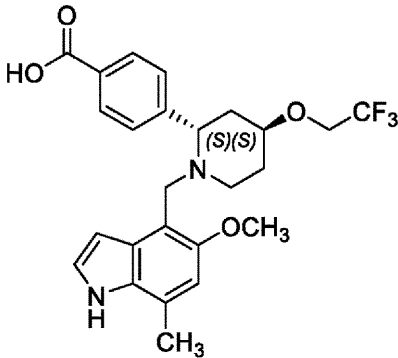
20

30

40

50

【表 2 2】

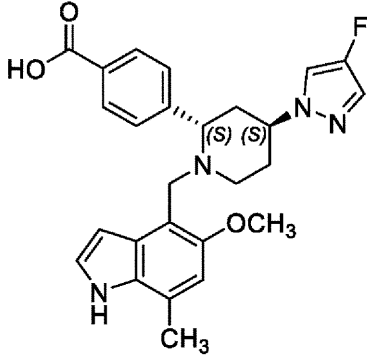
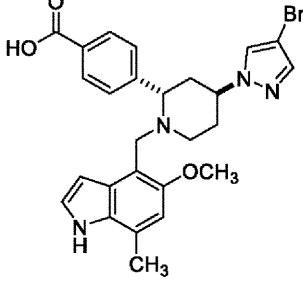
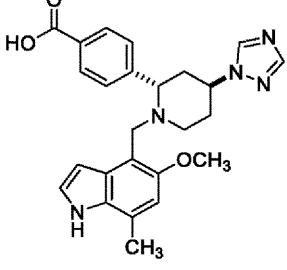
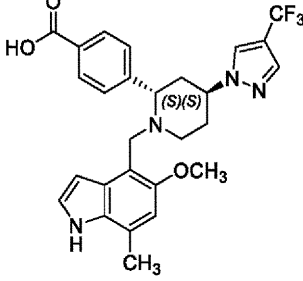
83		10
84		20
85		30

【0199】

特定の実施形態では、式（I）の化合物であって、以下の表B中の化合物からなる群から選択される化合物及びその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

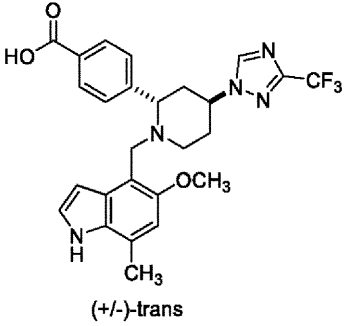
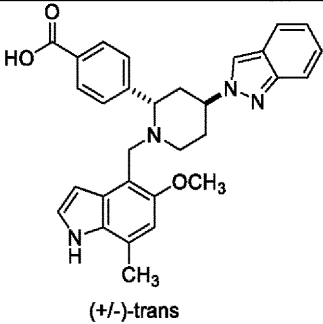
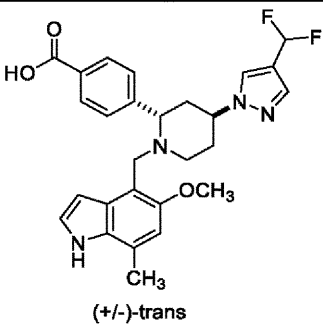
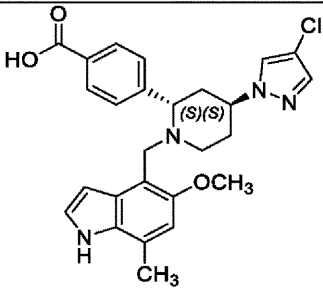
【0200】

【表 2 3】

実施例	構造
1	
2	 (+/-)-trans
3	 (+/-)-trans
4	

【 0 2 0 1 】

【表 2 4】

5	 (+/-)-trans
6	 (+/-)-trans
7	 (+/-)-trans
8	 (S)(S)

【0 2 0 2】

【表 2 5】

9	
10	
11	(+/-)-trans
12	(+/-)-trans

【 0 2 0 3 】

10

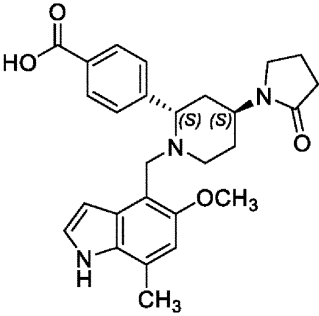
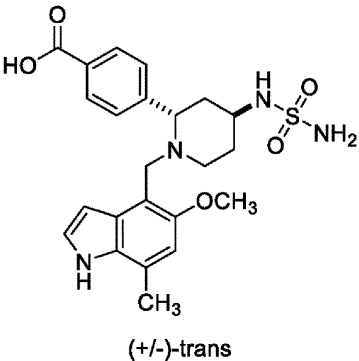
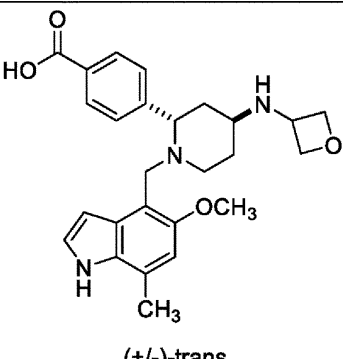
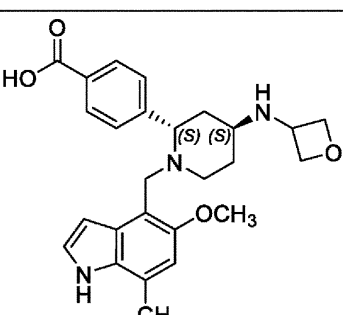
20

30

40

50

【表 2 6】

13	
16	 (+/-)-trans
17	 (+/-)-trans
18	

【 0 2 0 4 】

10

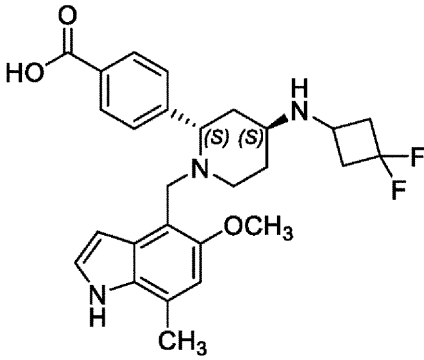
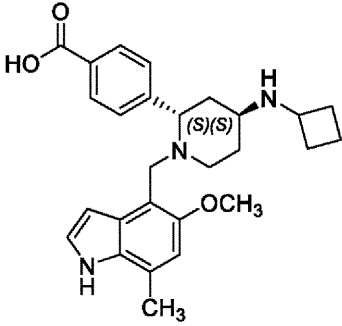
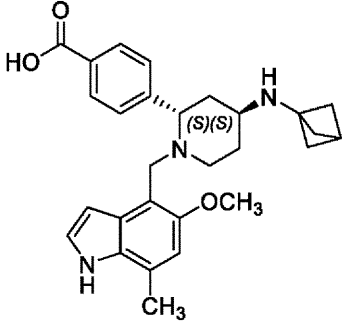
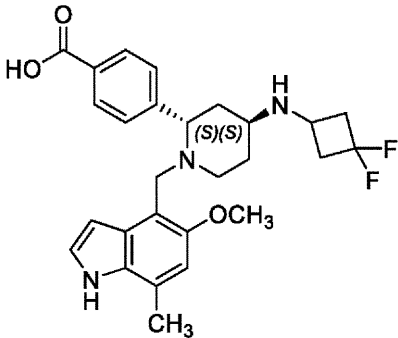
20

30

40

50

【表 2 7】

19	
20	
21	
24	

【 0 2 0 5 】

10

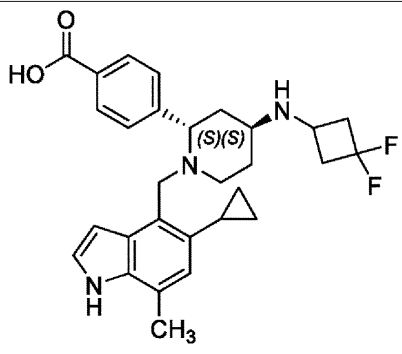
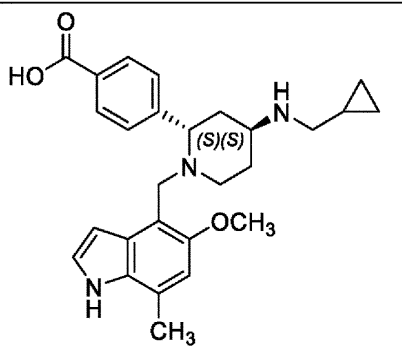
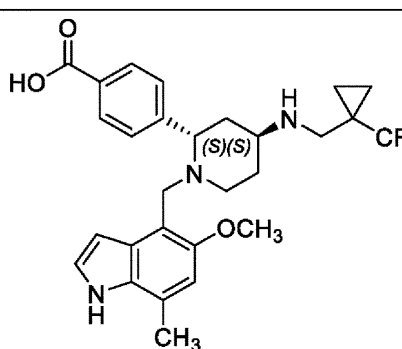
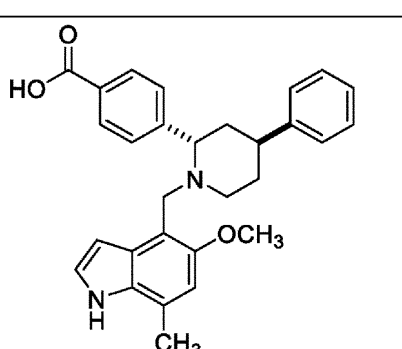
20

30

40

50

【表 2 8】

25	
26	
27	
37	

【 0 2 0 6 】

10

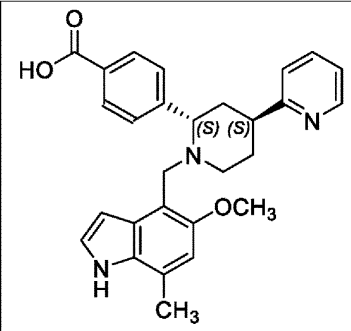
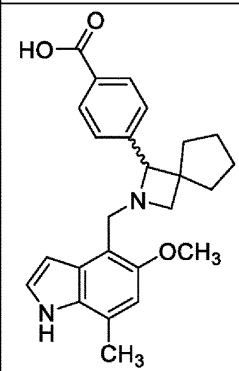
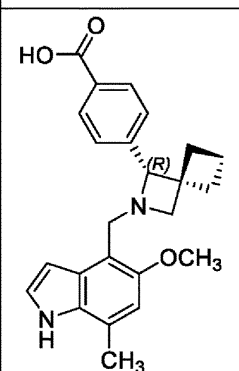
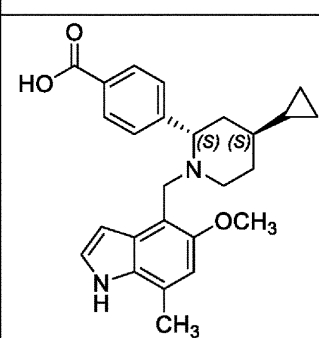
20

30

40

50

【表 2 9】

38	
39	
40	
41	

【 0 2 0 7 】

10

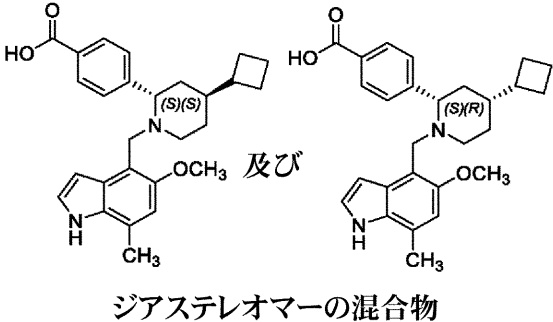
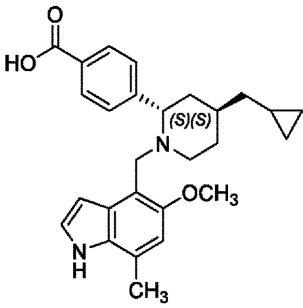
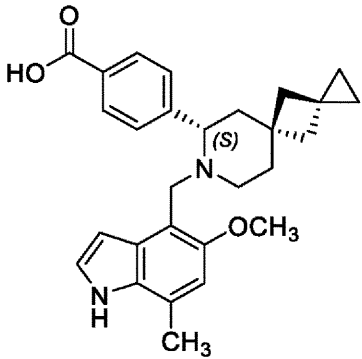
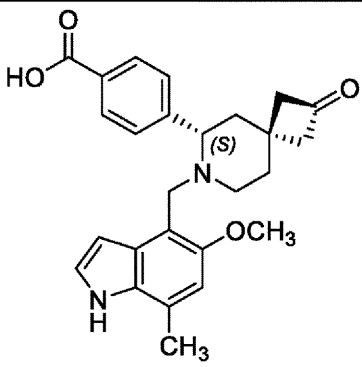
20

30

40

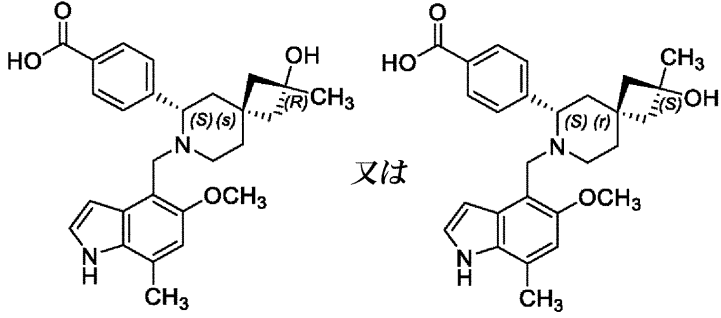
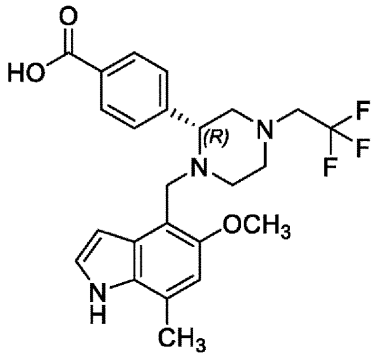
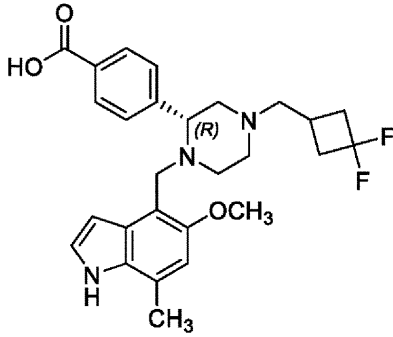
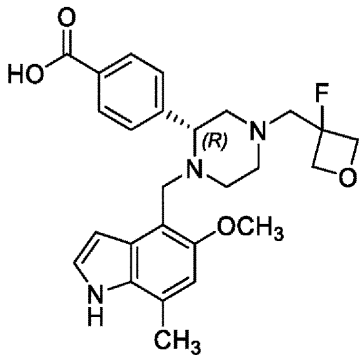
50

【表 3 0】

43	 ジアステレオマーの混合物	10
44		20
51		30
58		40

【 0 2 0 8 】

【表 3 1】

59	
65	
67	
69	

【 0 2 0 9 】

10

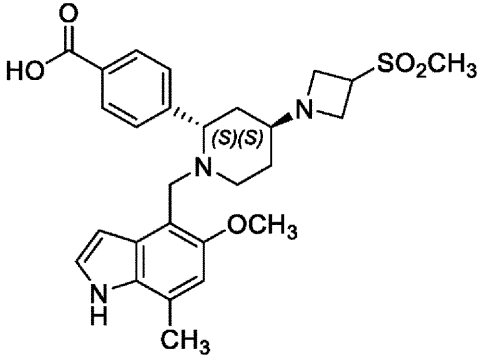
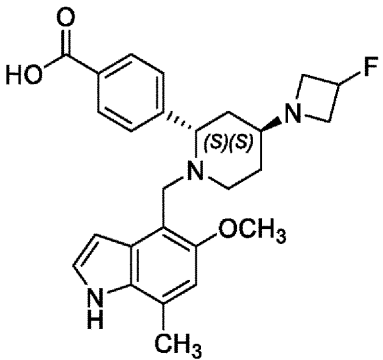
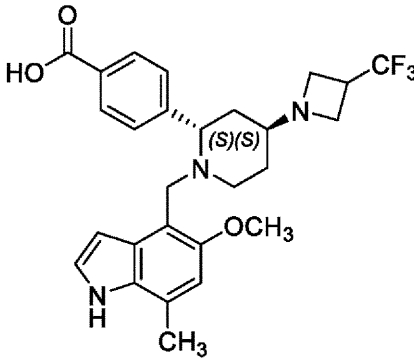
20

30

40

50

【表 3 4】

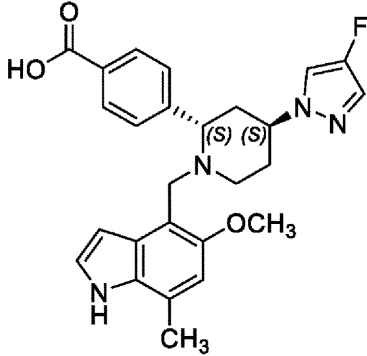
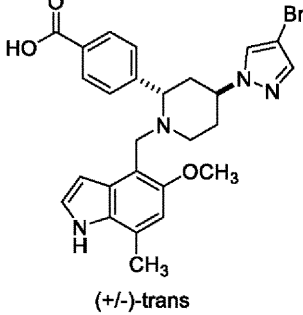
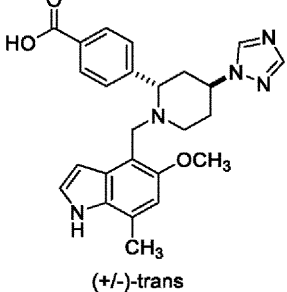
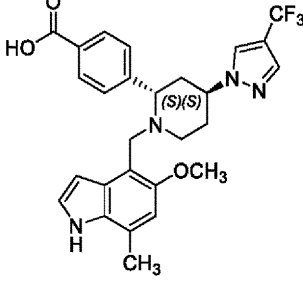
79		10
80		20
81		30

【0 2 1 2】

特定の実施形態では、式（I）の化合物であって、以下の表C中の化合物からなる群から選択される化合物及びその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0 2 1 3】

【表 3 5】

実施例	構造
1	
2	 (+/-)-trans
3	 (+/-)-trans
4	

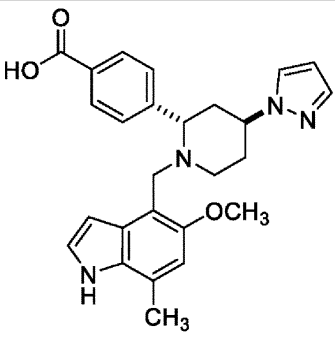
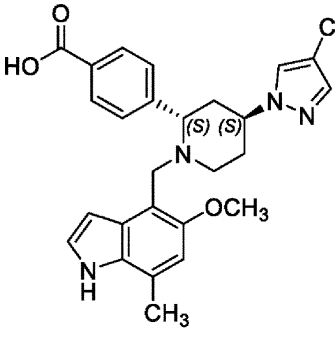
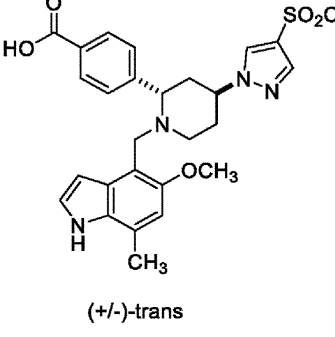
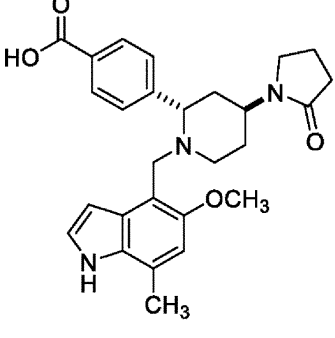
【 0 2 1 4 】

【表 3 6】

5	 (+/-)-trans
6	 (+/-)-trans
7	 (+/-)-trans
8	 (S)/(S)

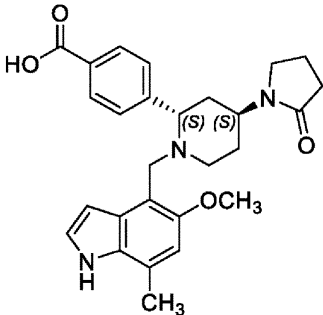
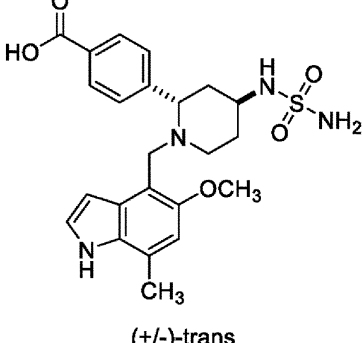
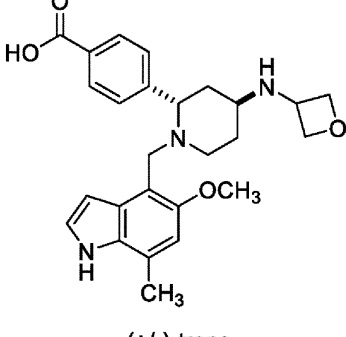
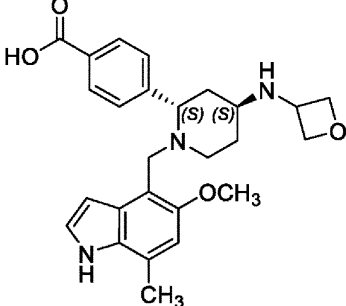
【 0 2 1 5 】

【表 3 7】

9		10
10		20
11		30
12		40

【 0 2 1 6 】

【表 3 8】

13	
16	 (+/-)-trans
17	 (+/-)-trans
18	

【 0 2 1 7 】

10

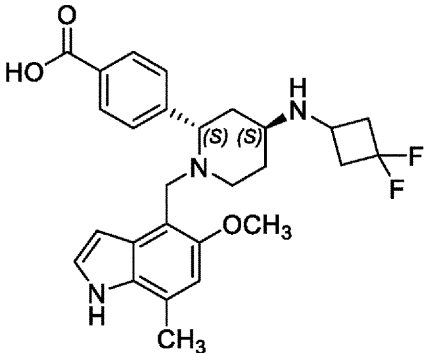
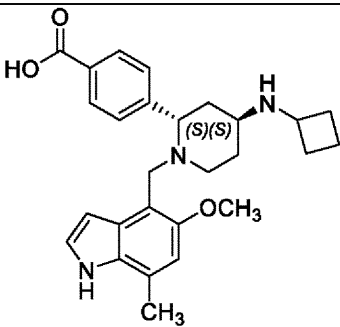
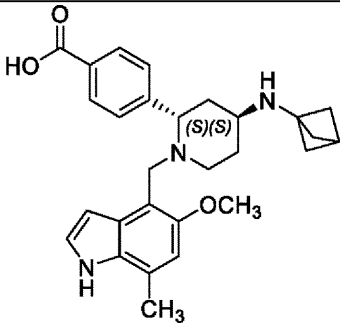
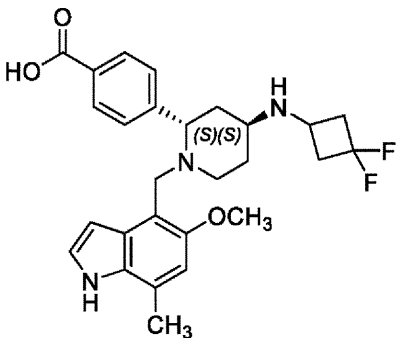
20

30

40

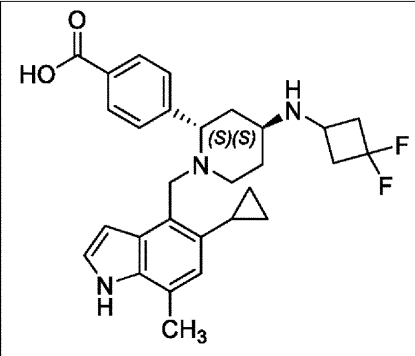
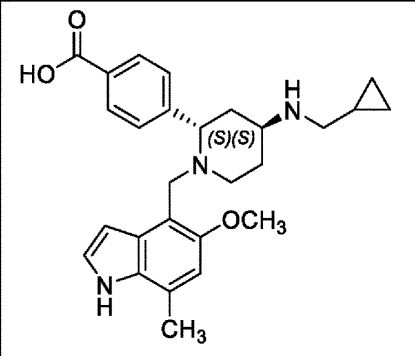
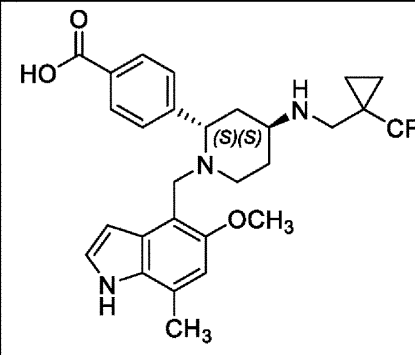
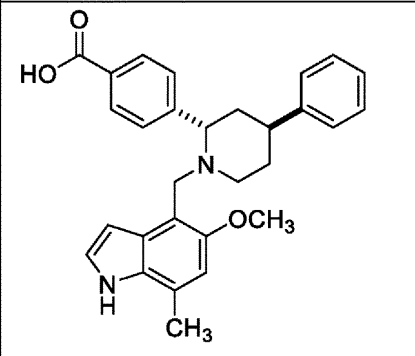
50

【表 3 9】

19	
20	
21	
24	

【 0 2 1 8 】

【表 4 0】

25	
26	
27	
37	

10

20

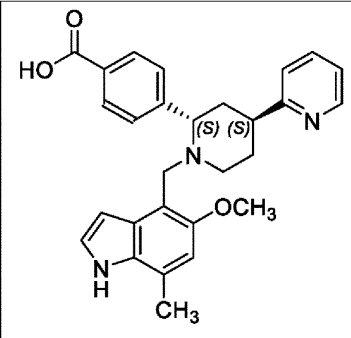
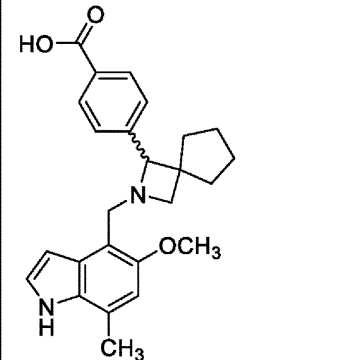
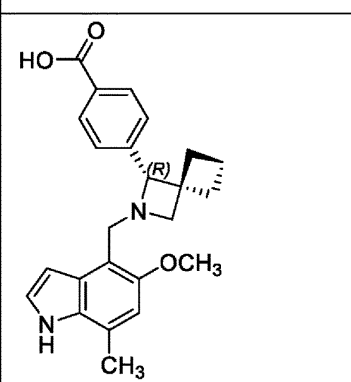
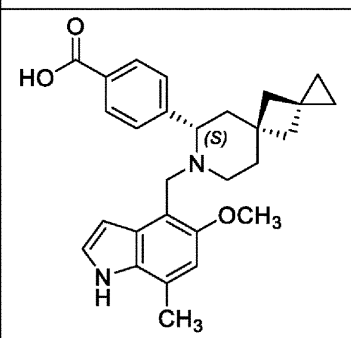
30

40

【 0 2 1 9 】

50

【表 4 1】

38	
39	
40	
51	

【 0 2 2 0 】

10

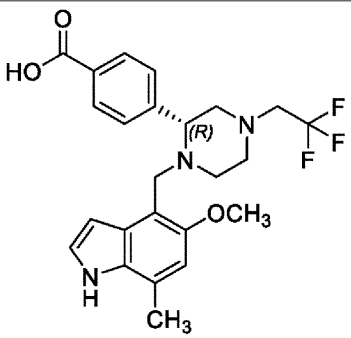
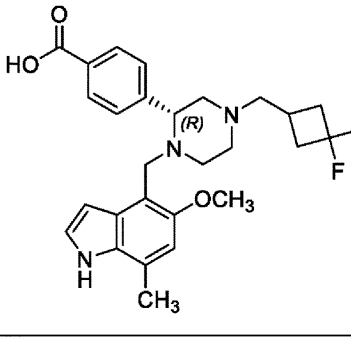
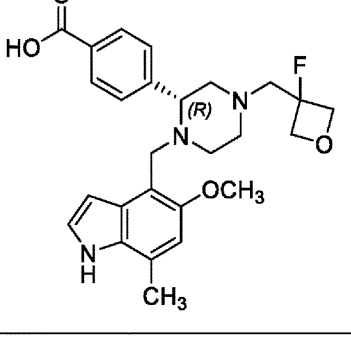
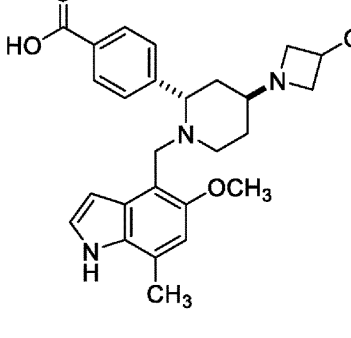
20

30

40

50

【表 4 2】

65		10
67		20
69		30
71	 (+/-)-trans	40

【 0 2 2 1 】

【表 4 3】

72	
73	
74	
75	

【 0 2 2 2 】

10

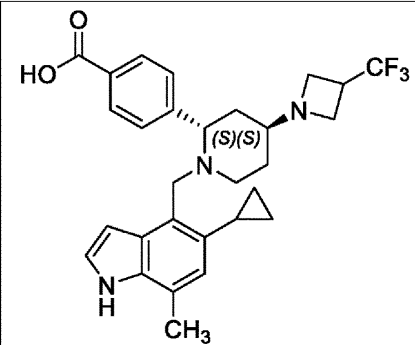
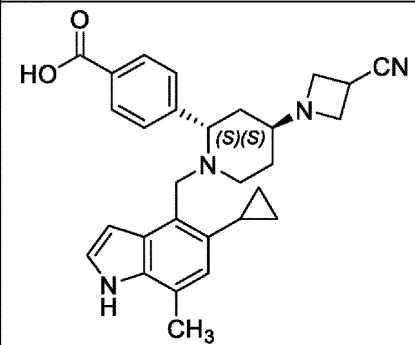
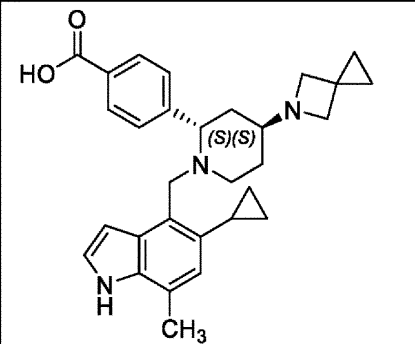
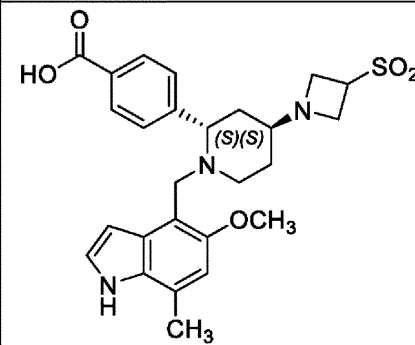
20

30

40

50

【表 4 4】

76	
77	
78	
79	

【 0 2 2 3 】

10

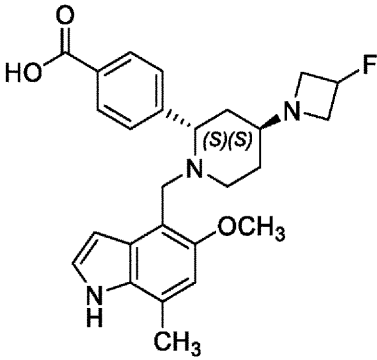
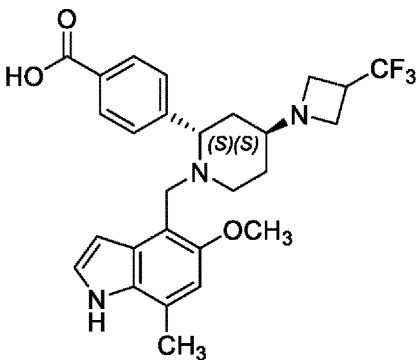
20

30

40

50

【表 4 5】

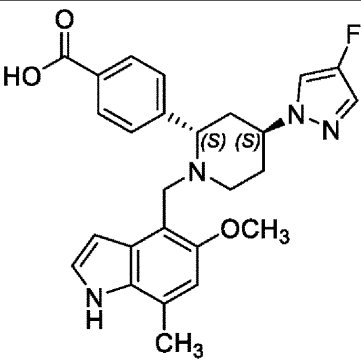
80		10
81		20

【0 2 2 4】

特定の実施形態では、式（I）の化合物であって、以下の表D中の化合物からなる群から選択される化合物及びその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

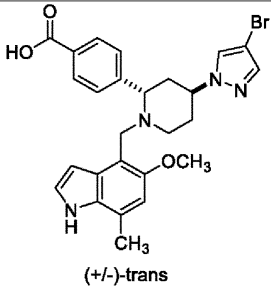
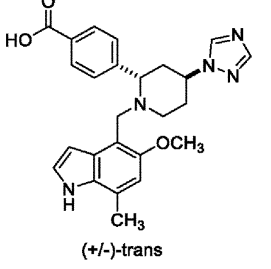
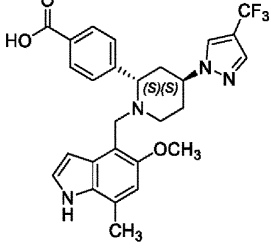
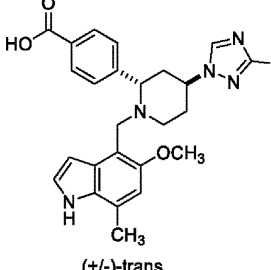
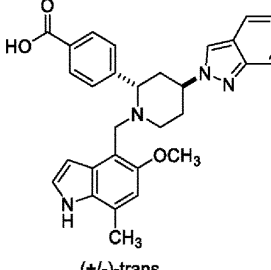
【0 2 2 5】

【表 4 6】

実施例	構造	30
1		40

【0 2 2 6】

【表 4 7】

2	 (+/-)-trans
3	 (+/-)-trans
4	 (S)(S)
5	 (+/-)-trans
6	 (+/-)-trans

10

20

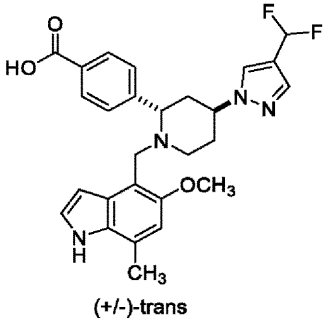
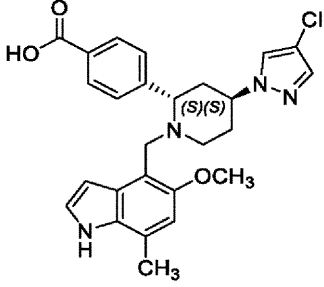
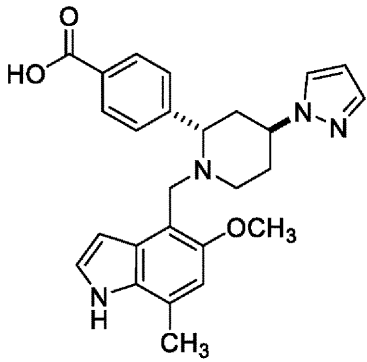
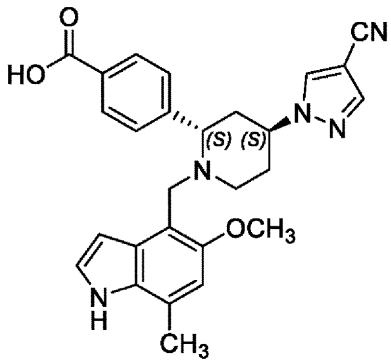
30

40

【 0 2 2 7 】

50

【表 4 8】

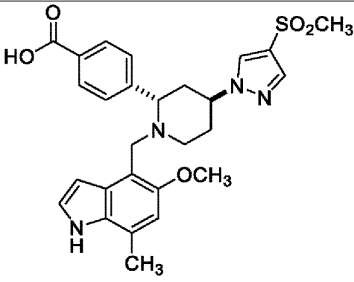
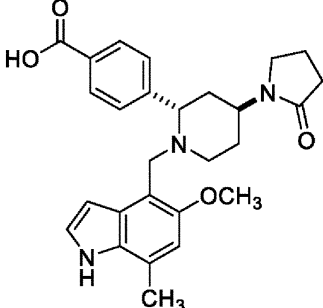
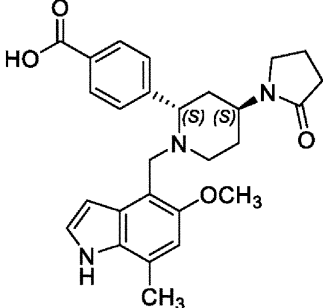
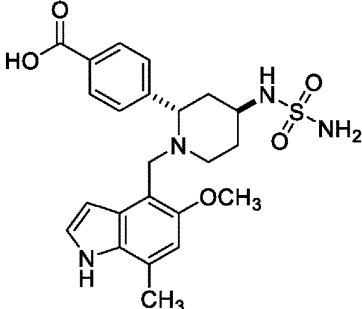
7	 (+/-)-trans	10
8	 (S)(S)	20
9		30
10	 (S)(S)	40

【 0 2 2 8 】

40

50

【表 4 9】

11	 (+/-)-trans
12	 (+/-)-trans
13	 (S,S)
16	 (+/-)-trans

10

20

30

40

【 0 2 2 9 】

50

【表 5 0】

17	(+/-)-trans
18	
19	
37	

【 0 2 3 0 】

10

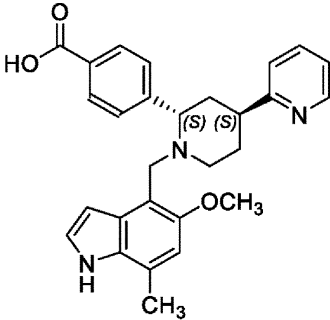
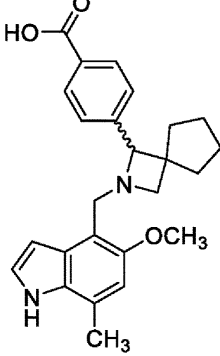
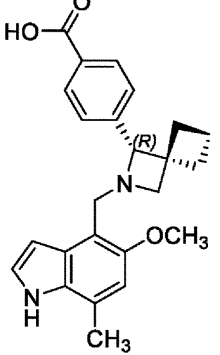
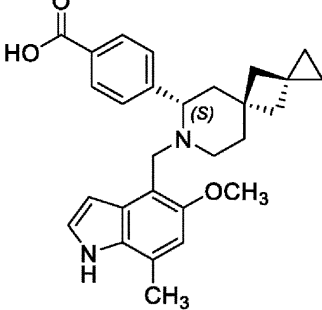
20

30

40

50

【表 5 1】

38	
39	
40	
51	

【 0 2 3 1】

10

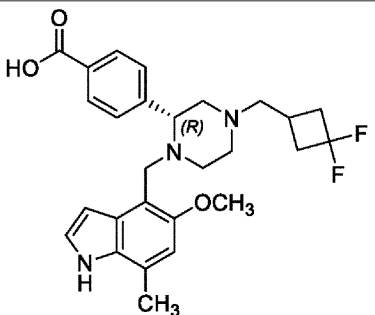
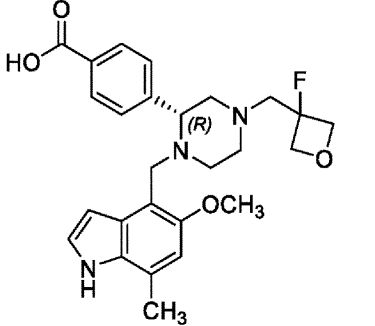
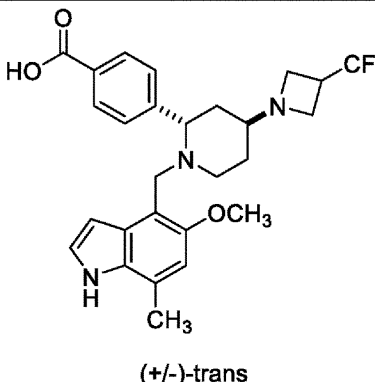
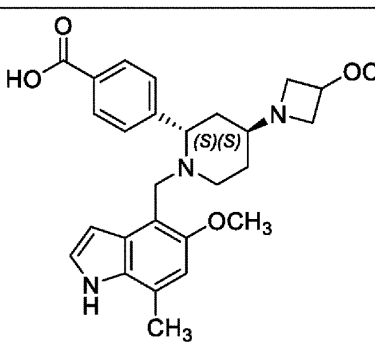
20

30

40

50

【表 5 2】

67	
69	
71	 (+/-)-trans
72	

【 0 2 3 2 】

10

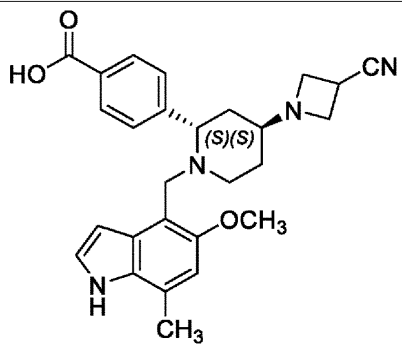
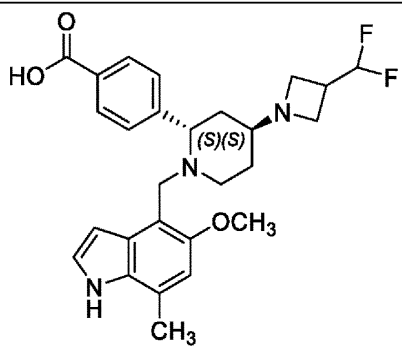
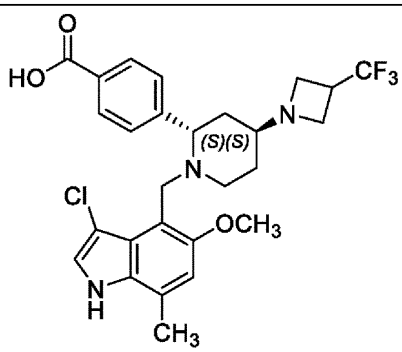
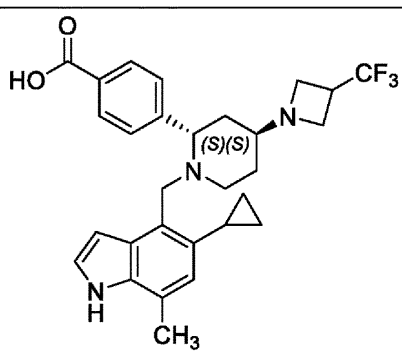
20

30

40

50

【表 5 3】

73	
74	
75	
76	

【 0 2 3 3 】

10

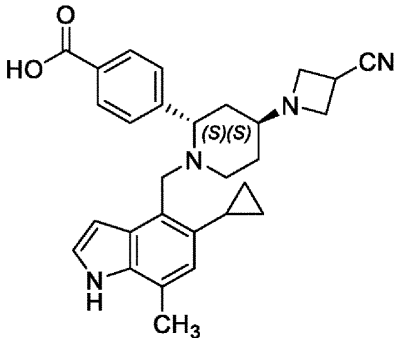
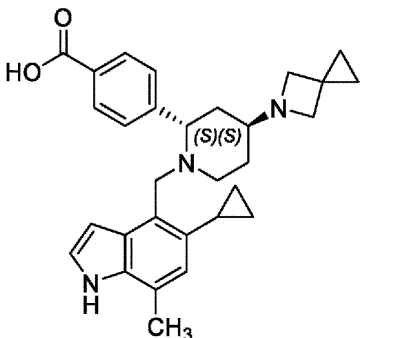
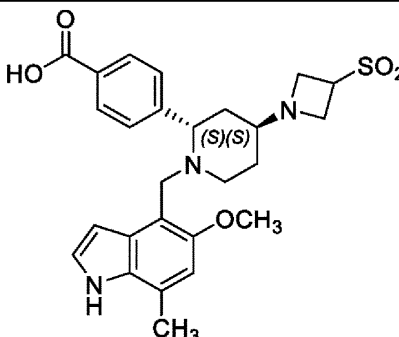
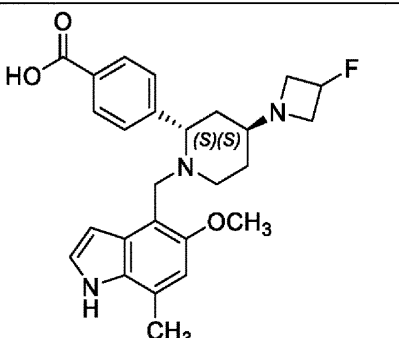
20

30

40

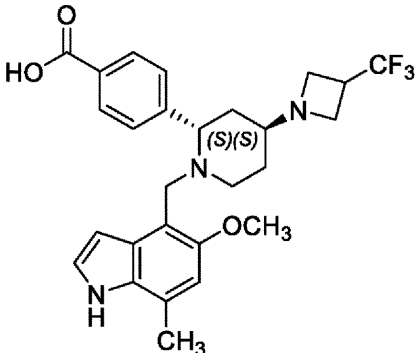
50

【表 5 4】

77	
78	
79	
80	

【 0 2 3 4 】

【表 5 5】

81	

10

【0235】

ある実施形態では、式（I）の化合物は、化合物の以下の一覧：

4-（7-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-2-オキサ-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-6-イル）安息香酸；

4-（7-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-1-オキサ-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-6-イル）安息香酸；

4-（8-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-1-オキサ-8-アザスピロ〔4.5〕デカン-7-イル）安息香酸；

20

4-（9-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-1-オキサ-9-アザスピロ〔5.5〕ウンデカン-8-イル）安息香酸；

4-（1,1-ジフルオロ-6-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-5-イル）安息香酸；

4-（1-メトキシ-6-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-5-イル）安息香酸；

4-（1,1-ジフルオロ-7-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-6-イル）安息香酸；

4-（2,2-ジフルオロ-7-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-6-イル）安息香酸；

30

4-（1-メトキシ-7-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-6-イル）安息香酸；

4-（2-メトキシ-7-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-6-イル）安息香酸；

4-（2-エトキシ-7-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-6-イル）安息香酸；

4-（1-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-4-（トリフルオロメチル）ピペリジン-2-イル）安息香酸；

4-（4-（ジフルオロメチル）-1-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）ピペリジン-2-イル）安息香酸；

40

4-（4-フルオロ-1-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-4-メチルピペリジン-2-イル）安息香酸；

4-（4-エチル-4-フルオロ-1-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）ピペリジン-2-イル）安息香酸；

4-（4-フルオロ-1-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-4-プロピルピペリジン-2-イル）安息香酸；

4-（（1R,3S,5S）-3-エトキシ-8-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-8-アザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-1-イル）安息香酸；

50

4 - ((2 R , 8 R) - 8 - エトキシ - 3 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((1 R , 4 R , 5 R) - 5 - エトキシ - 2 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((3 R , 5 R) - 5 - エトキシ - 2 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - シクロプロポキシ - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - シクロブトキシ - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - (シクロペンチルオキシ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - (シクロプロピルメトキシ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - (シクロブチルメトキシ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - (シクロペンチルメトキシ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - (シクロヘキシルメトキシ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メトキシ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (オキセタン - 2 - イルメトキシ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) メトキシ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メトキシ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - (ジフルオロメトキシ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - (3 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 3 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタン - 2 - イル) 安息香酸 ;

10

20

30

40

50

4 - (3 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 3 - アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタン - 4 - イル) 安息香酸 ;

4 - (6 - エトキシ - 3 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 3 - アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - (6 - エトキシ - 3 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 3 - アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタン - 4 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R, 4 R) - 4 - (2, 2 - ジフルオロシクロプロポキシ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R, 4 R) - 4 - (2 - フルオロ - 2 - メチルシクロプロポキシ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R, 4 R) - 4 - (2, 2 - ジメチルシクロプロポキシ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R, 4 R) - 4 - (3, 3 - ジフルオロシクロブトキシ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - (4 - アセトアミド - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R, 4 R) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロシクロプロピル) メトキシ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R, 4 R) - 4 - ((2 - フルオロ - 2 - メチルシクロプロピル) メトキシ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R, 4 R) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - ((2 - メチルシクロプロピル) メトキシ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R, 4 R) - 4 - ((2, 2 - ジメチルシクロプロピル) メトキシ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R, 4 R) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (1 - メチルシクロプロポキシ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - (5 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) オクタヒドロフロ [3, 2 - c] ピリジン - 4 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((6 S) - 5 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) オクタヒドロフロ [3, 2 - c] ピリジン - 6 - イル) 安息香酸 ;

4 - (6 - ((5 S) - 5 - メトキシ - 7 - メチル オクタヒドロ - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 2 H - 6 l 4 - ピラノ [3, 2 - c] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸 ;

4 - (6 - ((7 S) - 5 - メトキシ - 7 - メチル オクタヒドロ - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 2 H - 6 l 4 - ピラノ [3, 2 - c] ピリジン - 7 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((1 R) - 2 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2 l 4 - イソキノリン - 1 - イル) 安息香酸 ;

((S) - 4 - (5 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 5 - アザスピロ [2. 5] オクタン - 4 - イル) 安息香酸 ;

10

20

30

40

50

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - エトキシ - 1 - ((6 - フルオロ - 5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 1 - ((6 - クロロ - 5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - エトキシピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - エトキシ - 1 - ((5 - メトキシ - 6 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 1 - ((7 - シクロプロピル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - エトキシピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 1 - ((7 - シアノ - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - エトキシピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - エトキシ - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 1 - ((7 - (ジフルオロメチル) - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - エトキシピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

r a c - 4 - ((2 R , 4 S) - 4 - (シクロプロピルメトキシ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - (メチル - d 3) - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - (シクロプロピルメトキシ) - 1 - ((3 - フルオロ - 5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - エトキシ - 1 - (4 - メチル - 3 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピラノ [3 , 2 - e] インドール - 9 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - エトキシ - 1 - (4 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 3 H - ベンゾ [e] インドール - 9 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - エトキシ - 1 - (5 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - e] インドール - 1 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - エトキシ - 1 - (4 - メチル - 3 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロシクロペンタ [e] インドール - 8 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - エトキシ - 1 - (4 - メチル - 3 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロチオピラノ [3 , 2 - e] インドール - 9 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - エトキシ - 1 - (4 - メチル - 6 , 6 - ジオキシド - 3 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロチオピラノ [3 , 2 - e] インドール - 9 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - エトキシ - 1 - (6 - メトキシ - 8 - メチル - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ [c d] インドール - 5 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - エトキシ - 1 - (6 - メトキシ - 8 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラノ [2 , 3 , 4 - c d] インドール - 5 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - (シクロプロピルメトキシ) - 1 - (4 - メチル - 3 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピラノ [3 , 2 - e] インドール - 9 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - (シクロプロピルメトキシ) - 1 - (4 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 3 H - ベンゾ [e] インドール - 9 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - (シクロプロピルメトキシ) - 1 - (5 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - e] インドール - 1 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - (シクロプロピルメトキシ) - 1 - (4 - メチル - 3 , 6

10

20

30

40

50

， 7， 8-テトラヒドロシクロペンタ [e] インドール-8-イル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸；

4-((2R, 4R)-4-(シクロプロピルメトキシ)-1-(4-メチル-3, 7, 8, 9-テトラヒドロチオピラノ [3, 2-e] インドール-9-イル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸；

4-((2R, 4R)-4-(シクロプロピルメトキシ)-1-(4-メチル-6, 6-ジオキシド-3, 7, 8, 9-テトラヒドロチオピラノ [3, 2-e] インドール-9-イル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸；

4-((2R, 4R)-4-(シクロプロピルメトキシ)-1-(6-メトキシ-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [c d] インドール-5-イル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸；

4-((2R, 4R)-4-(シクロプロピルメトキシ)-1-(6-メトキシ-8-メチル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラノ [2, 3, 4-c d] インドール-5-イル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸；

4-((2R, 4R)-4-(シクロプロピルメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル)-1-ナフトエ酸；

5-((2R, 4R)-4-(シクロプロピルメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) キノリン-8-カルボン酸；

8-((2R, 4R)-4-(シクロプロピルメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) キノリン-5-カルボン酸；

8-((2R, 4R)-4-(シクロプロピルメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-カルボン酸；

5-((2R, 4R)-4-(シクロプロピルメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸；

6-((2R, 4R)-4-(シクロプロピルメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸；

4-((2R, 4R)-4-(シクロプロピルメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸；

rac-7-((2R, 4S)-4-(シクロプロピルメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボン酸；

7-((2R, 4R)-4-(シクロプロピルメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボン酸；

(S)-3-(4-(シクロプロピルメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル) プロパン酸；

(S)-2-(4-(シクロプロピルメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル) オキシ) 酢酸；

4-(9-((5-メトキシ-7-(メチル-d3)-1H-インドール-4-イル) メチル)-1-オキサ-9-アザスピロ [5. 5] ウンデカン-8-イル) 安息香酸；

4-(7-((5-メトキシ-7-(メチル-d3)-1H-インドール-4-イル)

10

20

30

40

50

メチル) - 1 - オキサ - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - イル) 安息香酸 ;
 4 - (8 - ((5 - メトキシ - 7 - (メチル - d 3) - 1 H - インドール - 4 - イル)
 メチル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸 ;
 (4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル)
 ピペリジン - 2 - イル) フェニル) ホスホン酸 ;
 r a c - 4 - ((2 R, 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - (メチル
 - d 3) - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;
 4 - ((2 R, 4 R) - 4 - エトキシ - 1 - ((5 - エチル - 7 - メチル - 1 H - イン
 ドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;
 N - ヒドロキシ - 4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - 10
 イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) ベンズアミド ;
 (4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル)
 ピペリジン - 2 - イル) フェニル) ボロン酸 ;
 イミノ (4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メ
 チル) ピペリジン - 2 - イル) フェニル) (メチル) - l 6 - スルファノン ;
 (S) - 4 - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - イン
 ドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;
 4 - (5 - エトキシ - 2 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イ
 ル) メチル) - 2 - アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタン - 1 - イル) 安息香酸 ;
 4 - (5 - エトキシ - 2 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イ 20
 ル) メチル) - 2 - アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタン - 3 - イル) 安息香酸 ;
 4 - (1 - エトキシ - 6 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イ
 ル) メチル) - 6 - アザスピロ [2. 5] オクタン - 5 - イル) 安息香酸 ;
 4 - (1 - エトキシ - 7 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イ
 ル) メチル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - イル) 安息香酸 ;
 メチル 4 - (4 - (エチルアミノ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - イン
 ドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) ベンゾエート ;
 7 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピ
 ペリジン - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - カルボン酸 ;
 8 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピ 30
 ペリジン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸 ;
 4 - ((2 S) - 3 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル)
 メチル) - 3 - アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタン - 2 - イル) 安息香酸 ;
 4 - (((2 R, 4 R) - 2 - (4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) -
 4 - (シクロプロピルメトキシ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 5 - メトキシ - 7 -
 メチル - 1 H - インドール ;
 5 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピ
 ペリジン - 2 - イル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸 ;
 4 - (8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 2
 2, 2 - ジメチル - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸 40
 ;
 4 - ((2 S) - 4 - (シクロプロピルメトキシ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチ
 ル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロ安息
 香酸 ; 及び
 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - [(5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール
 - 4 - イル) メチル] - 2 - ピペリジニル] - 2 - フルオロ - 安息香酸 ; 又は
 その立体異性体及び薬学的に許容される塩
 から選択される化合物でない。
 【0236】
 ある実施形態では、式 (I) の化合物は、PCT 公開番号国際公開第 2022 / 028 50

527号パンフレット（これは、本明細書に開示される化合物を除外するために、参照により本明細書に援用される）に開示される化合物でない。

【0237】

様々な変数について上述される基の任意の組合せが本明細書で考えられる。したがって、本明細書全体を通して、基及びその置換基は、安定した部分及び化合物を提供するために当業者によって選択される。

【0238】

本開示の化合物は、化合物自体並びにそれらの塩を含む。本開示の趣旨での塩は、好ましくは、本開示に係る化合物の薬学的に許容される塩である。製薬学的用途のためにそれ自体好適でないが、例えば本開示に係る化合物の単離又は精製のために使用され得る塩も含まれる。塩は、例えば、本明細書に記載される化合物におけるアニオン及び正荷電置換基（例えば、アミノ）の間で形成され得る。好適なアニオンとしては、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、硝酸イオン、リン酸イオン、クエン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン及び酢酸イオンが挙げられる。同様に、塩は、本明細書に記載される化合物におけるカチオン及び負荷電置換基（例えば、カルボキシレート）間でも形成され得る。好適なカチオンとしては、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン及びアンモニウムカチオン、例えばテトラメチルアンモニウムイオンが挙げられる。

10

【0239】

本明細書で使用される際、「薬学的に許容される塩」は、限定されないが、薬学的に許容されるカチオン、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム及びアンモニウムとともに、酸性部分を有する式（I）の化合物によって形成される塩基付加塩を含む、酸又は塩基付加塩を指す。好適な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418; S. M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; 及び "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. A Handbook"; Wermuth, C. G. 及び Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8]に見られ; これらは、それぞれ全体が参照により本明細書に援用される。

20

30

【0240】

本開示は、放射性であるか否かにかかわらず、本開示に係る化合物の全ての好適な同位体バリエーションも包含する。本開示に係る化合物の同位体バリエーションは、本開示に係る化合物内の少なくとも1つの原子が、同じ原子番号であるが、自然界において通常又は主に存在する原子質量と異なる原子質量を有する別の原子と交換された化合物を意味することが理解される。

【0241】

本開示に係る化合物に組み込まれ得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の同位体、例えば ^2H （重水素）、 ^3H （三重水素）、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 及び ^{131}I である。本開示に係る化合物の特定の同位体バリエーション、特に1つ以上の放射性同位体が組み込まれたものは、例えば、作用機序又は身体内の活性化合物分布の調査のために有益であり得る。 ^3H 、 ^{14}C 及び／又は ^{18}F 同位体で標識された化合物がこの目的のために好適である。さらに、例えば、重水素の同位体の組み込みは、化合物のより高い代謝的安定性の結果として、特定の治療効果、例えば身体内の半減期の延長又は必要とされる有効用量の減少をもたらし得る。

40

【0242】

したがって、特定の実施形態は、化合物の薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び毒性

50

プロファイルを改善するために、本明細書に開示される化合物の同位体濃縮された類似体、例えば重水素化類似体を提供する。

【0243】

ある実施形態では、本明細書に記載される化合物の水素原子は、重水素原子で置換され得る。特定の実施形態では、「重水素化」は、化学基に適用される際、特に示されない限り、その天然存在度より実質的に多い量の重水素、例えば特定の位置において少なくとも90%の重水素で同位体濃縮された化学基を指す。

【0244】

本開示に係る化合物の同位体バリエーションは、例えば、以下及び実施例に記載される方法を含む様々な方法により、特定の試薬及び／又はその中の出発化合物の対応する同位体修飾を使用することによって調製され得る。

【0245】

C. 製剤

「医薬組成物」という用語は、本明細書で使用される際、有効成分及び担体を構成する不活性成分を含む生成物並びに成分のいずれか2つ以上の組合せ、錯体形成若しくは集合から、又は成分の1つ以上の解離から、又は成分の1つ以上の他のタイプの反応若しくは相互作用から直接又は間接的に生じる任意の生成物を包含することが意図される。したがって、本開示の医薬組成物は、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を混合することによって作製される任意の組成物を包含する。

【0246】

「薬学的に許容される担体」という用語は、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩と一緒に、患者に投与され得、その薬理学的活性を損なわず、治療量の化合物を送達するのに十分な用量で投与されるときに非毒性である、担体又はアジュバントを指す。

【0247】

投与される量は、化合物の配合、投与経路などに依存し、一般に実験的に決定され、標的、宿主及び投与経路などに応じて、変動が必然的に生じるであろう。一般に、製剤の単位用量における活性化合物の量は、具体的な用途に応じて、約1ミリグラム(mg)～約100mg又は約1mg～約1000mgで変化又は調整され得る。便宜上、総一日投与量は、分割され、一日の間に何回かに分けて投与され得る。

【0248】

経口投与のための本医薬組成物の固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸薬、粉末及び顆粒剤が挙げられる。このような固体剤形において、活性化合物は、少なくとも1つの不活性な薬学的に許容される賦形剤又は担体、例えばクエン酸ナトリウム又はリン酸ニカルシウム及び／又はa) 充填剤又は増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸、b) 結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及びアカシア、c) 保湿剤、例えばグリセロール、d) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩及び炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤、例えばパラフィン、f) 吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えばセチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロール、h) 吸収剤、例えばカオリン及びベントナイト粘土、及びi) 滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム並びにそれらの混合物と混合される。カプセル剤の場合、錠剤及び丸薬、剤形は、緩衝剤も含み得る。

【0249】

同様のタイプの固体医薬組成物は、ラクトース又は乳糖のような賦形剤並びに高分子量ポリエチレングリコールなどを用いて、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤としても用いられ得る。

【0250】

錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸薬及び顆粒剤の本医薬組成物の固体剤形は、腸溶コーテ

10

20

30

40

50

イング及び他の医薬品コーティングなどのコーティング及びシェルを伴って調製され得る。それらは、乳白剤を任意選択的に含有し得、それらは、腸管の特定の部分においてのみ又は腸管の特定の部分において優先的に任意選択的に遅延させて、有効成分を放出する配合のものでもあり得る。使用され得る包埋医薬組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。

【0251】

活性化合物は、適切な場合、上記の賦形剤の1つ以上を伴うマイクロカプセル化形態でもあり得る。

【0252】

経口投与のための本医薬組成物の液体剤形としては、薬学的に許容されるエマルジョン、液剤、懸濁液、シロップ及びエリキシル剤が挙げられる。活性化合物に加えて、液体剤形は、当技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、例えば水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル並びにそれらの混合物を含有し得る。

【0253】

本化合物の懸濁液は、活性化合物に加えて、懸濁化剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天及びトラガカント並びにそれらの混合物を含有し得る。

【0254】

注射のための本開示の医薬組成物は、薬学的に許容される滅菌水性又は非水溶液、分散体、懸濁液又はエマルジョン並びに使用の直前の滅菌注射のための溶液又は分散体への再構成のための滅菌粉末を含む。好適な水性及び非水性担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）及びそれらの好適な混合物、植物油（オリーブ油など）及びオレイン酸エチルなどの注射のための有機酸エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用により、分散体の場合、必要とされる粒径の維持及び界面活性剤の使用によって維持され得る。

【0255】

不活性希釈剤に加えて、これらの医薬組成物は、保存料、湿潤剤、乳化剤、分散剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤などのアジュバントも含有し得る。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを含めることによって確保され得る。糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を含むことが望ましいこともある。注射用医薬剤形の持続的吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤を含めることによってもたらされ得る。化合物は、ポリママトリックス、リボソーム及びミクロスフェアなどの徐放系又は標的送達系に組み込まれ得る。このような製剤は、化合物のより有効な分布を提供し得る。

【0256】

注射用製剤である医薬組成物は、例えば、細菌保持フィルタを通したろ過又は使用前に滅菌水若しくは他の滅菌注射用媒体に溶解若しくは分散され得る滅菌固体医薬組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって滅菌され得る。

【0257】

本開示の化合物又は医薬組成物の局所投与のための剤形としては、粉末、パッチ、スプレー、軟膏及び吸入剤が挙げられる。活性化合物は、薬学的に許容される担体及び任意の保存料、緩衝液又は必要とされ得る噴射剤と、滅菌条件下で混合される。

【0258】

10

20

30

40

50

本明細書に記載される化合物及び組成物は、例えば、経口で、非経口的に（例えば、皮下に、皮内に、静脈内に又は筋肉内に）、局所的に、直腸内に、経鼻的に、舌下に又は口腔に、4～120時間ごとに又は特定の薬物、剤形及び／若しくは投与経路の要件に応じて、約0.01ミリグラム／キログラム（mg／kg）～約1000mg／kg、（例えば、約0.01～約100mg／kg、約0.1～約100mg／kg）の範囲の投与量で投与され得る。他の投与経路としては、腸内、動脈内、腹腔内及びくも膜下投与が挙げられる。動物及びヒトのための投与量（体表面1平方メートル当たりのミリグラムを基準とする）の相互関係は、Freireich et al., Cancer Chemother. Rep. 50, 219-244 (1966) によって記載されている。体表面積は、患者の身長及び体重から近似的に決定され得る。例えば、Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N. Y., 537 (1970) を参照されたい。特定の実施形態では、組成物は、経口投与又は注射によって投与される。本明細書における方法は、所望の又は記載される効果を達成するために、治療有効量の化合物又は化合物組成物の投与を想定している。典型的に、本開示の医薬組成物は、1日当たり約1～約6回又は代わりに連続注入として投与されるであろう。このような投与は、長期又は急性治療として使用され得る。

10

【0259】

上記に列挙したものより低い又は高い用量が必要とされることがある。任意の特定の患者のための具体的な投与量及び治療レジメンは、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与の時間、排泄速度、薬物組合せ、疾患、病態又は症状の重症度及び経過、疾患に対する患者の素因及び治療担当医の判断を含む様々な要因に依存するであろう。

20

【0260】

剤形は、約0.001mg～約2,000mg（約0.001mg～約1,000mg、約0.001mg～約500mg、約0.01mg～約250mgを含む）の、本明細書のどこかに定義される式（I）の化合物又はその塩（例えば、薬学的に許容される塩）を含む。剤形は、薬学的に許容される担体及び／又はさらなる治療剤をさらに含み得る。

【0261】

適切な投与量レベルは、任意の好適な方法によって決定され得る。好ましくは、活性物質は、局所投与の場合、1日当たり1～4回の頻度又は薬剤送達システムが使用される場合、より少ない頻度で投与される。それにもかかわらず、本開示の医薬組成物中の有効成分の投与の実際の投与量レベル及び時間経過は、特定の患者、組成物及び投与方法のための所望の治療反応を、患者に対して耐えられないほど毒性であることなく達成するのに有効な有効成分の量が得られるように変化され得る。ある場合には、特に患者の年齢、性別、体重、食事及び全体的な健康状態、投与経路、有効成分に対する個体の応答、製剤の性質及び投与が行われる時間又は間隔に応じて、投与量は、規定される量から外れることがある。したがって、ある場合には、上記の最小量未満で管理することで十分であり得るが、他の場合、記載される上限を超えることがある。より多い量の投与の場合、これらを1日にわたって複数回の個々の用量に分けることが望ましいことがある。

30

【0262】

D. 使用方法

補体代替経路によって媒介されるか又は他の形で影響される疾患又は障害の治療、予防又は改善のために、本明細書に開示される化合物若しくはその薬学的に許容される塩又はその医薬組成物を使用する方法が本明細書で提供される。さらに特定の実施形態では、補体因子B（CFB）によって媒介されるか又は他の形で影響される疾患又は障害の治療、予防又は改善のために、本明細書に開示される化合物若しくはその薬学的に許容される塩又はその医薬組成物を使用する方法が本明細書で提供される。さらに特定の実施形態では、補体代替経路の阻害によって媒介されるか又は他の形で影響される疾患又は障害の治療、予防又は改善のために、本明細書に開示される化合物若しくはその薬学的に許容される塩又はその医薬組成物を使用する方法が本明細書で提供される。さらに特定の実施形態で

50

10

20

30

40

50

R^1 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルであり；

X は、 N 又は CH であり；

Z は、 NR^2 又は $CR^{2a}R^{2b}$ であり；

R^2 は、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 又は $-S(O)_tR^{12}$ であり、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

10

R^{2a} は、ハロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；及び

R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであるか；又は

R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成し、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

20

R^3 は、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；

R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルであり；

R^5 は、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ又は $C_{1\sim3}$ アルコキシであり；

R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシであり；

R^7 は、ハロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、ハロアルキル、ジューテロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

30

R^8 は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；

R^9 は、ハロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)_tR^{12}$ 又は $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ であり、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるか；又は

R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；

40

各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、シアノ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニルであるか；又は

2 つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、3 員～6 員ヘテロシクリル又はオキソを形成し、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル又は 3 員～6 員ヘテロシクリルは、1 又は 2 つの独立して選択されるハロで任意選択的に置換され；

R^{12} は、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；

50

R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであるか、又は R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合される窒素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^u は、1～6つの独立して選択されるハロで任意選択的に置換されるメチレン、エチレン又はプロピレンリンカーであり；

k は、0、1、2又は3であり；

t は、1又は2であり；

m は、0、1又は2であり；及び

n は、0、1又は2であり、ただし、

Z が NR^2 である場合、 m は、1であり、及び n は、1又は2であり；及び

Z が $CR^{2a}R^{2b}$ であり、且つ R^{2a} 及び R^{2b} が、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロアルキルを形成し、及び m が1である場合、シクロアルキルは、少なくとも1つの R^{11} で置換される）

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【0266】

実施形態2： m は、0又は1であり； n は、0、1又は2であり、ただし、 Z が NR^2 である場合、 m は、1であり、及び n は、1又は2である、実施形態1に記載の化合物。

【0267】

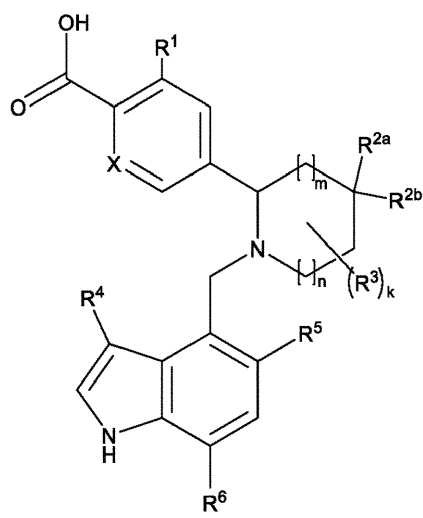
実施形態3： m は、0又は1であり；及び n は、0又は1であり、ただし、 Z が NR^2 である場合、 m は、1であり、及び n は、1である、実施形態1に記載の化合物。

20

【0268】

実施形態4：式 (II)：

【化41】



30

(式中、 m は、0又は1であり； n は、0又は1であり；及び X 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び k は、実施形態1について記載されるとおりである) を有する、実施形態1～3のいずれか1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

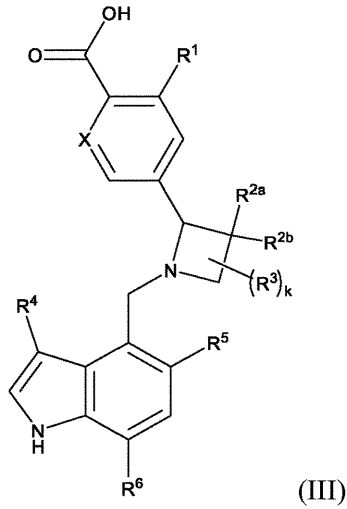
40

【0269】

実施形態5：式 (III)：

50

【化 4 2】



10

(式中、X、R¹、R^{2a}、R^{2b}、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びkは、実施形態1について記載されるとおりである)

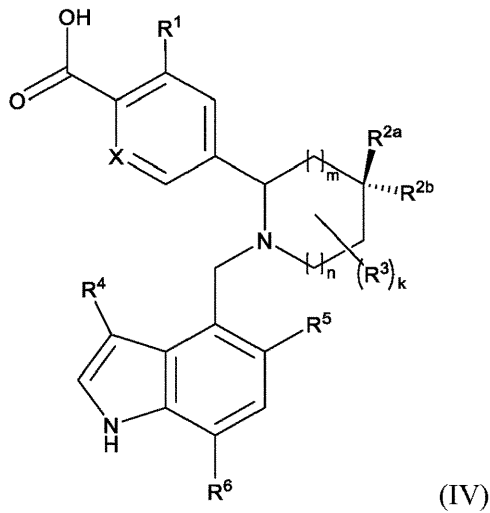
を有する、実施形態1～4のいずれか1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩

20

【0270】

実施形態6：式(IV)：

【化 4 3】



30

(式中、mは、0又は1であり；nは、0又は1であり；及びX、R¹、R^{2a}、R^{2b}、R³、R⁴、R⁵、R⁶、k、m及びnは、実施形態1について記載されるとおりである)

40

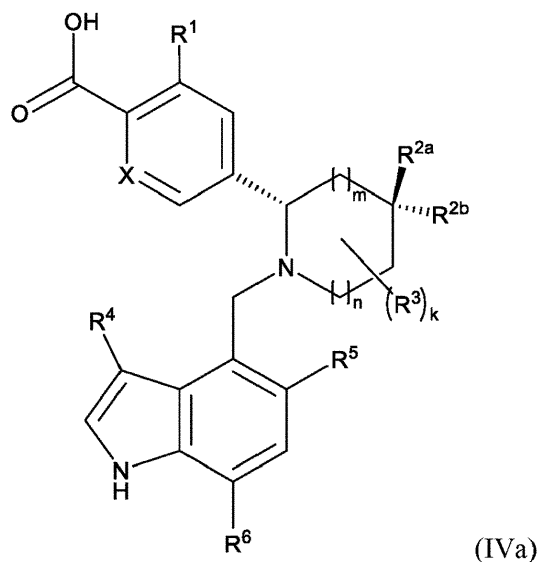
を有する、実施形態1～4のいずれか1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩

【0271】

実施形態7：式(IVa)：

50

【化 4 4】



10

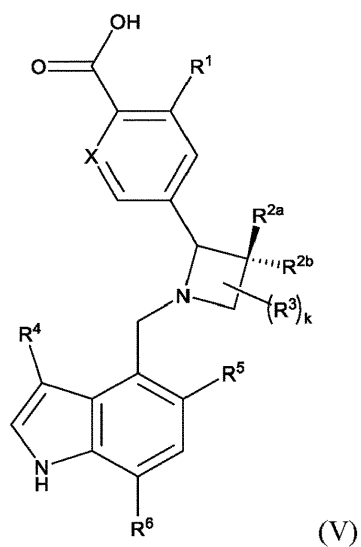
を有する、実施形態 1 ～ 4 のいずれか 1 つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 2 7 2】

20

実施形態 8：式 (V)：

【化 4 5】



30

(式中、X、R¹、R^{2a}、R^{2b}、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びkは、実施形態 1 について記載されるとおりである)

40

を有する、実施形態 1 ～ 4 のいずれか 1 つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 2 7 3】

実施形態 9：R^{2a}及びR^{2b}は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択されるR¹¹で置換されるシクロアルキルを形成するか、又は1、2又は3つの独立して選択されるR¹¹で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成する、実施形態 1 ～ 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 2 7 4】

実施形態 10：R^{2a}及びR^{2b}は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択されるR¹¹で置換されるシクロアルキルを形成する、実施形態 1

50

～ 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 2 7 5 】

実施形態 1 1 : R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換される $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成する、実施形態 5 又は 8 に記載の化合物。

【 0 2 7 6 】

実施形態 1 2 : R^{2a} は、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであるか；又は R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で置換されるシクロアルキルを形成するか、又は 1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成する、実施形態 1 ～ 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【 0 2 7 7 】

実施形態 1 3 : R^{2a} は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであるか；又は R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で置換されるシクロアルキルを形成するか、又は 1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成する、実施形態 1 ～ 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【 0 2 7 8 】

実施形態 1 4 : R^{2a} は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであるか；又は R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で置換される $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成するか、又は 1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換される 4 ～ 6 員ヘテロシクリルを形成する、実施形態 1 ～ 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【 0 2 7 9 】

実施形態 1 5 : R^{2a} は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであるか；又は R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で置換される $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成するか、又は 1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換される 4 ～ 6 員ヘテロシクリルを形成する、実施形態 1 ～ 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【 0 2 8 0 】

実施形態 1 6 : R^{2a} は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであるか；又は R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合さ

50

れる炭素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で置換される $C_3 \sim 5$ シクロアルキルを形成するか、又は1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換される4～5員ヘテロシクリルを形成する、実施形態1～8のいずれか1つに記載の化合物。

【0281】

実施形態17： R^{2a} は、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、
 ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであるか；又は R^{2a} 及び R^{2b} は、
 それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で
 任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成する、実施形態1～8のいずれか1つに記載の化合物。

10

【0282】

実施形態18： R^{2a} は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであるか；又は R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成する、実施形態1～8のいずれか1つに記載の化合物。

20

【0283】

実施形態19： R^{2a} は、 $-R_u$ -シクロアルキル又はシクロアルキルであり、 $-R_u$ -シクロアルキル又はシクロアルキルは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルである、実施形態1～8のいずれか1つに記載の化合物。

【0284】

実施形態20： R^{2a} は、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され； R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルである、実施形態1～8のいずれか1つに記載の化合物。

30

【0285】

実施形態21： R^{2a} は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであるか；又は R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるヘテロシクリルを形成する、実施形態1～8のいずれか1つに記載の化合物。

40

【0286】

実施形態22： R^{2a} は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルである、実施形態1～8のいずれか1つに記載の化合物。

【0287】

50

実施形態 23: R^{2a} は、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルである、実施形態 1～8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0288】

実施形態 24: R^{2a} は、ヘテロアリールであり、ヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルである、実施形態 1～8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0289】

実施形態 25: R^{2a} は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、 R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであるか；又は R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換される 4～5 員ヘテロシクリルを形成し； R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{11} は、実施形態 1 について記載されるとおりである、実施形態 1～8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0290】

実施形態 26: R^{2a} は、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり； R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり； R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{11} は、実施形態 1 について記載されるとおりである、実施形態 1～8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0291】

実施形態 27: R^{2a} は、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 又は $-NR^8R^9$ であり； R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり； R^7 は、ハロアルキル又はシクロアルキルであり； R^8 は、水素であり； R^9 は、 $-R_u$ -シクロアルキル又はシクロアルキルであり、 $-R_u$ -シクロアルキル又はシクロアルキルは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され； R^{11} は、それぞれ独立して、ハロ又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルである、実施形態 1～8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0292】

実施形態 28: R^7 は、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリール（ここで、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換される）、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるシクロアルキル又はヘテロシクリルであり； R^8 は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり； R^9 は、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、 $-R_u$ -シクロアルキル、 $-R_u$ -ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるか、又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され；各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキルチオ、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルスルフィニルであり； R^u は、1～6つの独立して選択されるハロで任意選択的に置換されるメチレン、エチレン又はプロピレンリンカーである、実施

10

20

30

40

50

形態 1～8、12～18、25 及び 26 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0293】

実施形態 29：R⁷ は、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R¹¹ で任意選択的に置換され；R⁸ は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；R⁹ は、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R¹¹ で任意選択的に置換されるか、又は R⁸ 及び R⁹ は、それらが結合される窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R¹¹ で任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、オキソでさらに任意選択的に置換され、各 R¹¹ は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、C₁～3 アルキル、ジューテロ C₁～3 アルキル、ハロ C₁～3 アルキル、シアノ C₁～3 アルキル、ヒドロキシル、C₁～3 アルコキシ、ハロ C₁～3 アルコキシ、C₁～3 アルキルチオ、ハロ C₁～3 アルキルチオ、C₁～3 アルキルスルホニル、ハロ C₁～3 アルキルスルホニル、C₁～3 アルキルスルフィニル又はハロ C₁～3 アルキルスルフィニルであり；R^u は、1～6 つの独立して選択されるハロで任意選択的に置換されるメチレン、エチレン又はプロピレンリンカーである、実施形態 1～8、12～18、25 及び 26 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【0294】

実施形態 30：R⁷ は、1、2 又は 3 つの独立して選択される R¹¹ で任意選択的に置換されるシクロアルキル又はヘテロシクリルであり；R⁸ は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；R⁹ は、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R¹¹ で任意選択的に置換されるか、又は R⁸ 及び R⁹ は、それらが結合される窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R¹¹ で任意選択的に置換され；各 R¹¹ は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、C₁～3 アルキル、ジューテロ C₁～3 アルキル、ハロ C₁～3 アルキル、シアノ C₁～3 アルキル、ヒドロキシル、C₁～3 アルコキシ、ハロ C₁～3 アルコキシ、C₁～3 アルキルチオ、ハロ C₁～3 アルキルチオ、C₁～3 アルキルスルホニル、ハロ C₁～3 アルキルスルホニル、C₁～3 アルキルスルフィニル又はハロ C₁～3 アルキルスルフィニルである、実施形態 1～8、12～18、25 及び 26 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

30

【0295】

実施形態 31：R⁷ は、-R_u-ヘテロシクリル又はヘテロシクリルであり、-R_u-ヘテロシクリル又はヘテロシクリルは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R¹¹ で任意選択的に置換され；各 R¹¹ は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、C₁～3 アルキル、ジューテロ C₁～3 アルキル、ハロ C₁～3 アルキル、シアノ C₁～3 アルキル、ヒドロキシル、C₁～3 アルコキシ、ハロ C₁～3 アルコキシ、C₁～3 アルキルチオ、ハロ C₁～3 アルキルチオ、C₁～3 アルキルスルホニル、ハロ C₁～3 アルキルスルホニル、C₁～3 アルキルスルフィニル又はハロ C₁～3 アルキルスルフィニルである、実施形態 1～8、12～18、25 及び 26 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【0296】

実施形態 32：R⁷ は、ハロアルキルであり；R⁸ は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり；R⁹ は、ハロアルキルである、実施形態 1～8、12～18、25 及び 26 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0297】

実施形態 33：R^{2a} は、-NR⁸R⁹であり；R^{2b} は、水素、重水素、ハロゲン、C₁～3 アルキル、ジューテロ C₁～3 アルキル又はハロ C₁～3 アルキルである、実施形態 1～8、12～18、25 及び 26 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0298】

50

実施形態 34: R^8 は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり; R^9 は、ハロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、ハロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され、各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ジューテロ $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキル、シアノ $C_{1\sim3}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルホニル、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルスルフィニルである、実施形態 33 に記載の化合物。

10

【0299】

実施形態 35: R^8 は、水素、重水素、アルキル、ジューテロアルキル又はハロアルキルであり; R^9 は、ハロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル又はヘテロシクリルであり、ハロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル又はヘテロシクリルは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換される、実施形態 33 に記載の化合物。

【0300】

実施形態 36: R^{2a} は、 $-OR^7$ であり; R^7 は、ハロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、ハロアルキル、 $-R_u-$ シクロアルキル、 $-R_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され; R^{11} は、実施形態 1 について記載されるとおりである、実施形態 1~8、12~18、25及び26のいずれか1つに記載の化合物。

20

【0301】

実施形態 37: R^{2b} は、水素又はメチルである、実施形態 1~8、12~36のいずれか1つに記載の化合物。

【0302】

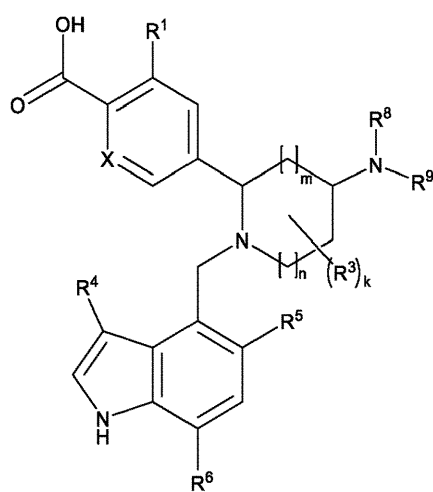
実施形態 38: R^{2b} は、水素である、実施形態 1~8、12~37のいずれか1つに記載の化合物。

【0303】

実施形態 39: 式 (VI):

30

【化46】



(VI)

40

(式中、 X 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 及び k は、実施形態 1、4 及び 6 についてそれぞれ記載されるとおりである)

を有する、実施形態 1、4 又は 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0304】

50

実施形態 40 : R^3 は、ハロ、シアノ、アルキル又はハロアルキルであり ; R^4 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルであり ; R^5 は、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ又は $C_1 \sim 3$ アルコキシであり ; R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ又はハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシであり ; R^8 は、水素、重水素、アルキル又はハロアルキルであり ; R^9 は、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換されるか ; 又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル又はヘテロアリアルを形成し、ヘテロシクリル又はヘテロアリアルは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され ; 各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキルチオ、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルスルフィニルであり ; k は、0、1又は2であり ; m は、0又は1であり ; n は、0、1又は2である、実施形態 39 に記載の化合物。

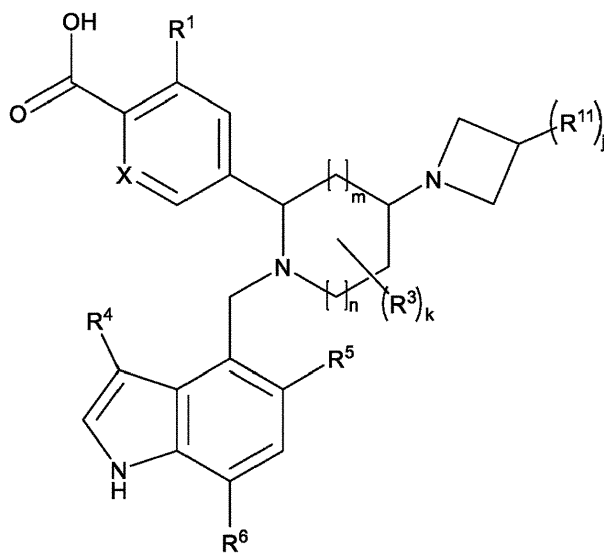
10

【0305】

実施形態 41 : 式 (VIa) :

【化 47】

20



(VIa)

30

(式中、 j は、1又は2であり、及び X 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 k 、 m 及び n は、実施形態 1、4、6及び39についてそれぞれ記載されるとおりである)を有する、実施形態 1、4、6又は39に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

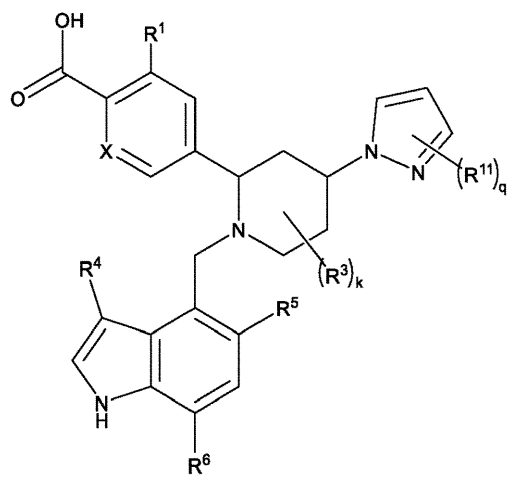
【0306】

実施形態 42 : 式 (VII) :

40

50

【化 4 8】



10

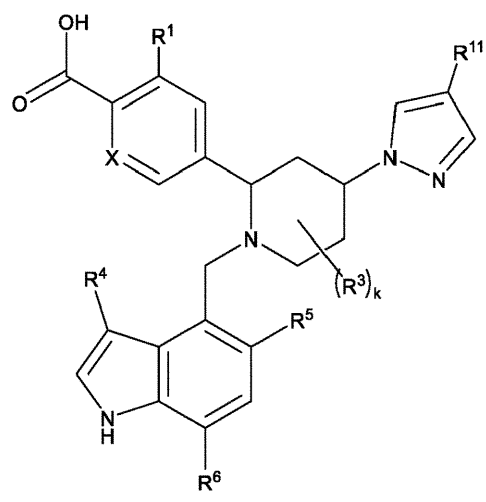
(式中、 q は、0、1、2 又は 3 であり、及び X 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び k は、実施形態 1 又は 4 についてそれぞれ記載されたとおりである)
を有する、実施形態 1 又は 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【0307】

実施形態 43：式 (VIIa)：

【化 4 9】



30

を有する、実施形態 42 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

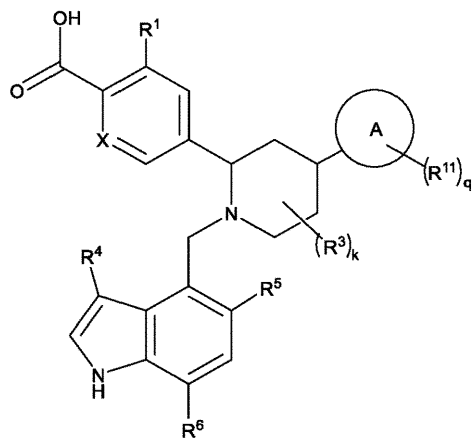
【0308】

実施形態 44：式 (VIII)：

40

50

【化 5 0】



10

(式中、環 A は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり； q は、0、1、2 又は 3 であり、及び X、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹ 及び k は、実施形態 1、4 及び 6 についてそれぞれ記載されるとおりである）を有する、実施形態 1、4 又は 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【0309】

実施形態 45：環 A は、ヘテロシクリル又はヘテロアリールである、実施形態 44 に記載の化合物。

【0310】

実施形態 46：環 A は、ヘテロアリールである、実施形態 44 に記載の化合物。

【0311】

実施形態 47：環 A は、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアゾリル、イミダゾリル、チアゾリル又はピラゾリルである、実施形態 44 に記載の化合物。

【0312】

実施形態 48：環 A は、ピリジニル又はピラゾリルであり； q は、0、1、2 又は 3 であり、及び X、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹ 及び k は、実施形態 44 について記載されるとおりである、実施形態 44 に記載の化合物。

30

【0313】

実施形態 49：環 A は、ピリジニルであり； q は、0、1、2 又は 3 であり、X、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹ 及び k は、実施形態 44 について記載されるとおりである、実施形態 44 に記載の化合物。

【0314】

実施形態 50：環 A は、ピラゾリルであり； q は、0、1、2 又は 3 であり、及び X、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹ 及び k は、実施形態 44 について記載されるとおりである、実施形態 44 に記載の化合物。

40

【0315】

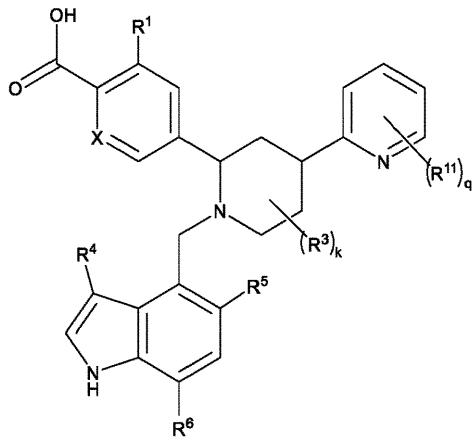
実施形態 51：環 A は、アゾリルであり； q は、0、1、2 又は 3 であり、X、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹ 及び k は、実施形態 44 について記載されるとおりである、実施形態 44 に記載の化合物。

【0316】

実施形態 52：式 (IX)：

50

【化 5 1】



10

(式中、 q は、0、1、2 又は 3 であり、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び k は、実施形態 1、4 及び 6 についてそれぞれ記載されるとおりである)

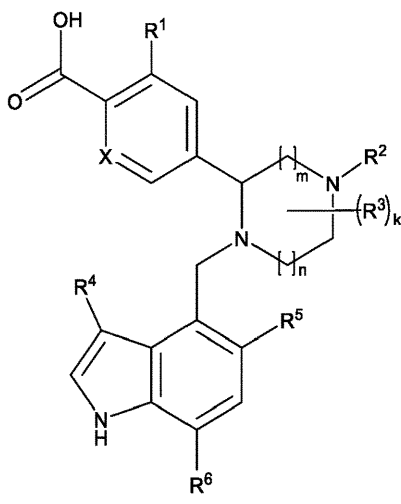
を有する、実施形態 1、4 又は 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0317】

実施形態 53：式 (X)：

20

【化 5 2】



30

(式中、 m は、1 であり； n は、1 又は 2 であり、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 k 、 m 及び n は、実施形態 1 について記載されるとおりである)

を有する、実施形態 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0318】

40

実施形態 54： R^2 は、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、 $-\text{R}_u-$ シクロアルキル、 $-\text{R}_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、 $-\text{R}_u-$ シクロアルキル、 $-\text{R}_u-$ ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1、2 又は 3 つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され； R_u 及び R^{11} は、実施形態 1 について記載されるとおりである、実施形態 53 に記載の化合物。

【0319】

実施形態 55： R^2 は、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシア

50

ルキル又はシアノアルキルであり、アルキル、ハロアルキル、ジューテロアルキル、ヒドロキシアルキル又はシアノアルキルは、 R^{11} で任意選択的に置換され； R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{11} 、 k 、 m 及び n は、実施形態1について記載されるとおりである、実施形態53に記載の化合物。

【0320】

実施形態56： R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-R_u - C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-R_u - 3$ 員 ~ 7 員ヘテロシクリル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、3員 ~ 7 員ヘテロシクリル又は5員 ~ 10 員ヘテロアリアルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ジューテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-R_u - C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-R_u - 3$ 員 ~ 7 員ヘテロシクリル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、3員 ~ 7 員ヘテロシクリル又は5員 ~ 10 員ヘテロアリアルは、1、2又は3つの独立して選択される R^{11} で任意選択的に置換され； R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 k 、 m 及び n は、実施形態1について記載されるとおりである、実施形態53に記載の化合物。

10

【0321】

実施形態57： R^2 は、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル又は $-R_u - 3$ 員 ~ 5 員ヘテロシクリルであり、 $-R_u - 3$ 員 ~ 5 員ヘテロシクリルは、独立して選択されるハロで任意選択的に置換され； R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 k 、 m 及び n は、実施形態1について記載されるとおりである、実施形態53に記載の化合物。

20

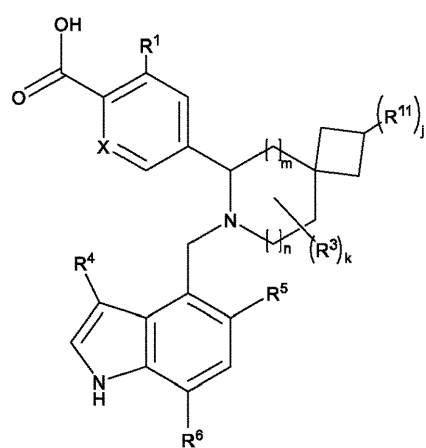
【0322】

実施形態58： R^2 は、フルオロエチル又は3-フルオロオキセタン-3-イル)メチルであり； R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 k 、 m 及び n は、実施形態1について記載されるとおりである、実施形態53に記載の化合物。

【0323】

実施形態59：式(IIa)：

【化53】



30

40

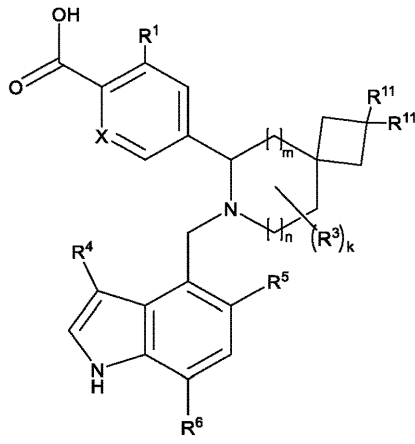
(式中、 j は、1又は2であり； X 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 k 、 m 及び n は、実施形態1、4及び6についてそれぞれ記載されるとおりである)を有する、実施形態1、4又は6に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0324】

実施形態60：式(IIc)：

50

【化 5 4】



10

(式中、X、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹、k、m及びnは、実施形態1、4及び6についてそれぞれ記載されるとおりである)

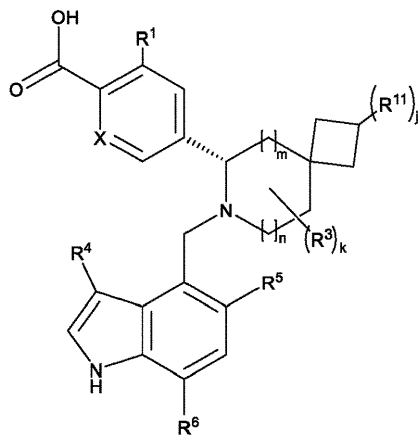
を有する、実施形態1、4又は6に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0325】

実施形態61：式(IVb)：

20

【化 5 5】



30

(式中、jは、1又は2であり；X、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹及びkは、実施形態1、4、6及び59についてそれぞれ記載されるとおりである)

を有する、実施形態1、4、6又は59に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

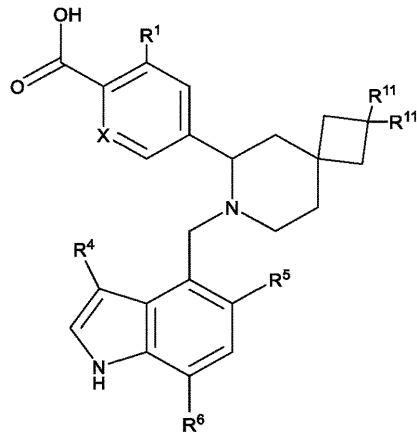
【0326】

実施形態62：式(IIe)：

40

50

【化 5 6】



(IIe)

10

(式中、X、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^{11} は、実施形態1、4、6及び59についてそれぞれ記載されるとおりである)

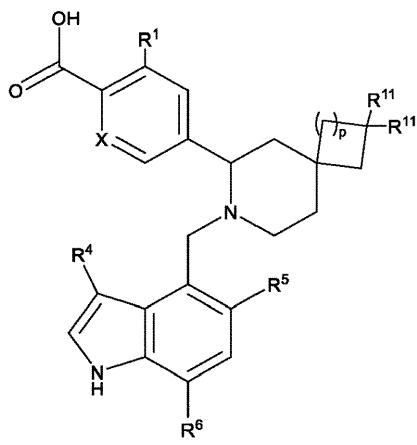
を有する、実施形態1、4、6又は59に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0327】

実施形態63：式(II f)：

20

【化 5 7】



(II f)

30

(式中、pは、1又は2であり；X、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^{11} は、実施形態1、4及び6についてそれぞれ記載されるとおりである)

を有する、実施形態1、4又は6に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

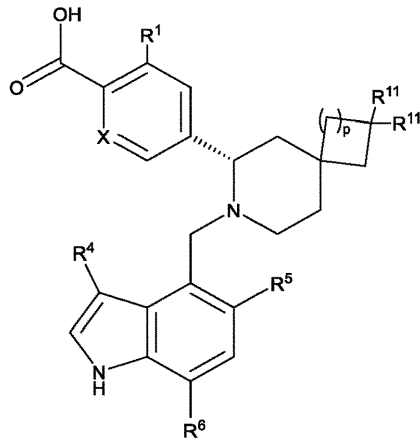
【0328】

実施形態64：式(IV k)：

40

50

【化 5 8】



(IVk)

10

(式中、 p は、1 又は 2 であり； X 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^{11} は、実施形態 1、4 及び 6 についてそれぞれ記載されるとおりである)

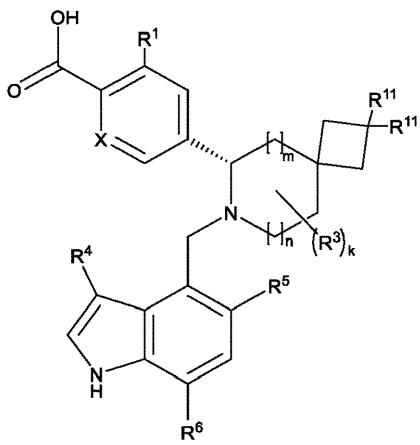
を有する、実施形態 1、4 又は 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0329】

実施形態 65：式 (IVf)：

20

【化 5 9】



(IVf)

30

(式中、 X 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 及び k は、実施形態 1、4、6、59 及び 60 についてそれぞれ記載されるとおりである)

を有する、実施形態 1、4、6、59 又は 60 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

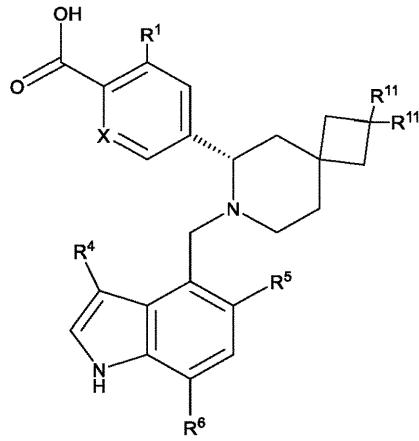
【0330】

40

実施形態 66：式 (IVj)：

50

【化 6 0】



(IVj)

10

(式中、X、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^{11} は、実施形態1、4、6、59及び60についてそれぞれ記載されるとおりである)

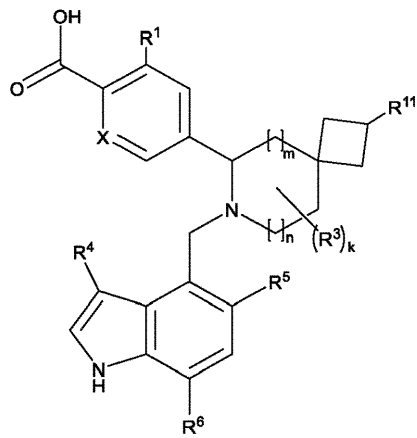
を有する、実施形態1、4、6、59又は60に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0331】

20

実施形態67：式(IIb)：

【化 6 1】



(IIb)

30

を有する、実施形態1、4、6又は59に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0332】

実施形態68： m は、1であり； n は、1であり；X、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^{11} は、実施形態1、4、6及び59についてそれぞれ記載されるとおりである、実施形態67に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

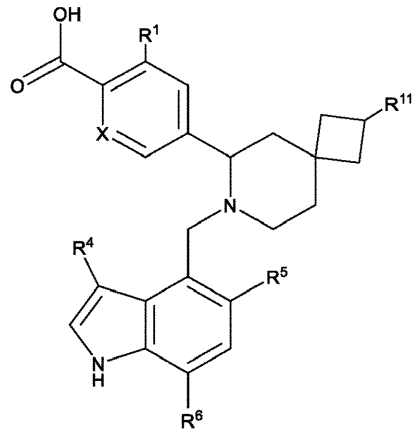
40

【0333】

実施形態69：式(II d)：

50

【化 6 2】



(IIId)

10

(式中、X、R¹、R⁴、R⁵、R⁶及びR¹¹は、実施形態1、4、6及び59についてそれぞれ記載されるとおりである)

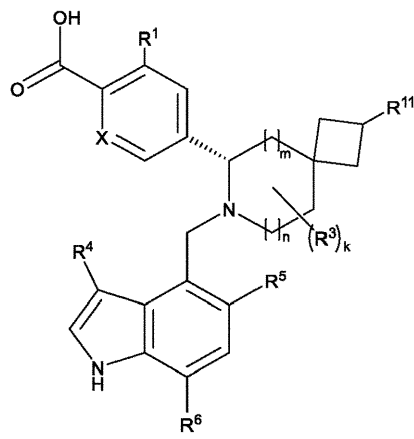
を有する、実施形態1、4、6又は59に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0334】

実施形態70：式(IVc)：

20

【化 6 3】



(IVc)

30

(式中、X、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹、k、m及びnは、実施形態1、4、6及び59についてそれぞれ記載されるとおりである)

を有する、実施形態1、4、6又は59に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

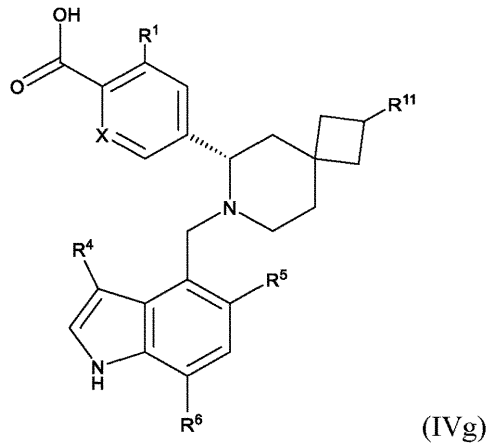
【0335】

実施形態71：式(IVg)：

40

50

【化 6 4】



10

(式中、X、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^{11} は、実施形態1、4、6及び59についてそれぞれ記載されるとおりである)

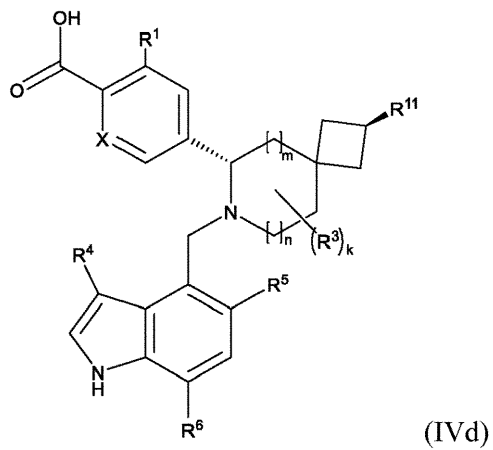
を有する、実施形態1、4、6又は59に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0336】

実施形態72：式(IVd)：

20

【化 6 5】



30

(式中、X、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、k、m及びnは、実施形態1、4、6及び59についてそれぞれ記載されるとおりである)

を有する、実施形態1、4、6又は59に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

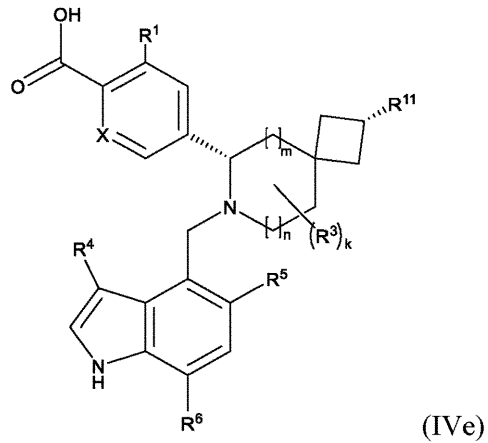
【0337】

実施形態73：式(IVe)：

40

50

【化 6 6】



10

(式中、X、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、k、m及びnは、実施形態1、4、6及び59についてそれぞれ記載されるとおりである)

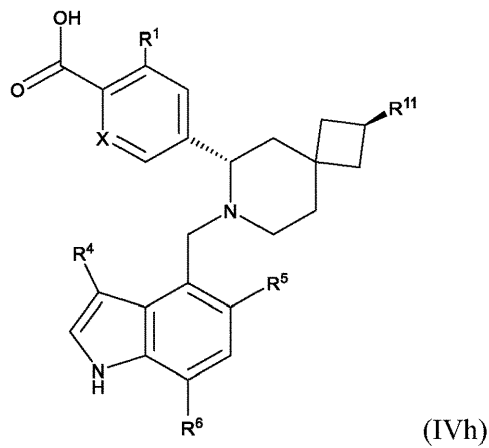
を有する、実施形態1、4、6又は59に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0338】

実施形態74：式(IVh)

20

【化 6 7】



30

(式中、X、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^{11} は、実施形態1、4、6及び59についてそれぞれ記載されるとおりである)

を有する、実施形態1、4、6又は59に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

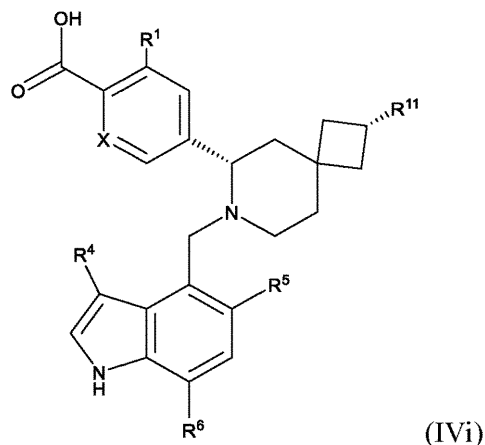
【0339】

実施形態75：式(IVi)：

40

50

【化 6 8】



10

(式中、X、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^{11} は、実施形態1、4、6及び59についてそれぞれ記載されるとおりである)

を有する、実施形態1、4、6又は59に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0340】

実施形態76：各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_1\sim 3$ アルキル、ジユートロ $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルキル、シアノ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシであるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル又はオキソを形成する、実施形態1～75のいずれか1つに記載の化合物。

20

【0341】

実施形態77：各 R^{11} は、独立して、フルオロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシル、メチル、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 又は $-OCHF_2$ であるか、又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロブチル又はオキソを形成する、実施形態1～75のいずれか1つに記載の化合物。

【0342】

実施形態78：各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、ハロ $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシ又は $C_1\sim 3$ アルキルスルホニルであるか；又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルを形成する、実施形態1～75のいずれか1つに記載の化合物。

30

【0343】

実施形態79：各 R^{11} は、独立して、フルオロ、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 又は $-S(O)_2CH_3$ であるか、又は2つの R^{11} 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成する；実施形態1～75のいずれか1つに記載の化合物。

【0344】

実施形態80：各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルキル、シアノ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ アルキルチオ、ハロ $C_1\sim 3$ アルキルチオ、 $C_1\sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1\sim 3$ アルキルスルフィニル又はハロ $C_1\sim 3$ アルキルスルフィニルである、実施形態1～75のいずれか1つに記載の化合物。

40

【0345】

実施形態81：各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、ハロ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ $C_1\sim 3$ アルコキシ $C_1\sim 3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ又はハロ $C_1\sim 3$ アルコキシである、実施形態1～75のいずれか1つに記載の化合物。

50

【0346】

実施形態82：各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキル又はヒドロキシルである、実施形態1～75のいずれか1つに記載の化合物。

【0347】

実施形態83：各 R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルである、実施形態1～75のいずれか1つに記載の化合物。

【0348】

実施形態84：各 R^{11} は、独立して、F、Cl、Br、シアノ、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ である、実施形態1～75のいずれか1つに記載の化合物。

【0349】

実施形態85：各 R^{11} は、独立して、ハロ又はシアノである、実施形態1～75のいずれか1つに記載の化合物。

【0350】

実施形態86：各 R^{11} は、独立して、クロロ又はシアノである、実施形態1～75のいずれか1つに記載の化合物。

【0351】

実施形態87： R^{11} は、ハロである、実施形態1～76、78、80～83又は85のいずれか1つに記載の化合物。

【0352】

実施形態88： R^{11} は、フルオロである、実施形態1～76、78、80～83又は85のいずれか1つに記載の化合物。

【0353】

実施形態89： R^{11} は、シアノ又はハロ $C_{1\sim3}$ アルキルである、実施形態1～76、78又は80～83のいずれか1つに記載の化合物。

【0354】

実施形態90： R^{11} は、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキルである、実施形態1～76、78、80又は89のいずれか1つに記載の化合物。

【0355】

実施形態91： R^{11} は、フルオロ $C_{1\sim3}$ アルキルである、実施形態1～76、78、80又は89のいずれか1つに記載の化合物。

【0356】

実施形態92： R^{11} は、シアノ、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ である、実施形態1～76、78又は80～83のいずれか1つに記載の化合物。

【0357】

実施形態93： R^{11} は、 $-CF_3$ である、実施形態1～76、78、80又は89のいずれか1つに記載の化合物。

【0358】

実施形態94： k は、0である、実施形態1～53、59、60、61、65、67、69、70、72又は73のいずれか1つに記載の化合物。

【0359】

実施形態95： k は、1である、実施形態1～53、59、60、61、65、67、69、70、72又は73のいずれか1つに記載の化合物。

【0360】

実施形態96： m は、1であり、 n は、1である、実施形態1、4、6、7、39、41、53、59、60、61、65、67、70、72又は73のいずれか1つに記載の化合物。

【0361】

実施形態97： R^3 は、ハロ、メチル又は $-CF_3$ である、実施形態96に記載の化合物。

【0362】

実施形態 98 : R^3 は、メチルである、実施形態 97 に記載の化合物。

【0363】

実施形態 99 : R^4 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ $C_1 \sim 3$ アルキルである、実施形態 1 ~ 98 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0364】

実施形態 100 : R^4 は、水素、フルオロ、クロロ、メチル又は $-CF_3$ である、実施形態 1 ~ 99 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0365】

実施形態 101 : R^4 は、水素、フルオロ、クロロ又はメチルである、実施形態 1 ~ 100 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0366】

実施形態 102 : R^4 は、水素である、実施形態 1 ~ 101 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0367】

実施形態 103 : R^5 は、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_1 \sim 3$ アルコキシである、実施形態 1 ~ 102 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0368】

実施形態 104 : R^5 は、クロロ、ブロモ、メチル、シクロプロピル又はメトキシである、実施形態 1 ~ 103 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0369】

実施形態 105 : R^6 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_1 \sim 3$ アルコキシである、実施形態 1 ~ 104 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0370】

実施形態 106 : R^6 は、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、シクロプロピル又はメトキシである、実施形態 1 ~ 105 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0371】

実施形態 107 : R^4 は、水素又はメチルであり ; R^5 は、メトキシであり、 R^6 は、メチルである、実施形態 1 ~ 106 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0372】

実施形態 108 : R^4 は、水素であり ; R^5 は、メトキシであり、 R^6 は、メチルである、実施形態 1 ~ 107 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0373】

実施形態 109 : R^1 は、水素であり、 X は、 CH である、実施形態 1 ~ 108 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0374】

実施形態 110 :

4 - ((2S, 4S) - 4 - (4 - フルオロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - メトキシ - 7 - メチル - 1H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ; (実施例 1)

4 - ((2R, 4R) - 4 - (4 - フルオロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - メトキシ - 7 - メチル - 1H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2S, 4R) - 4 - (4 - フルオロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - メトキシ - 7 - メチル - 1H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2R, 4S) - 4 - (4 - フルオロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - メトキシ - 7 - メチル - 1H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - (4 - (4 - フルオロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (5 - メトキシ - 7 - メチル - 1H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

(±) - t r a n s - 4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール -

4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;(実施例5)

4-((2S,4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2R,4R)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S,4R)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2R,4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

(±)-trans-4-(4-(2H-インダゾール-2-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;(実施例6)

4-((2S,4S)-4-(2H-インダゾール-2-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2R,4R)-4-(2H-インダゾール-2-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S,4R)-4-(2H-インダゾール-2-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2R,4S)-4-(2H-インダゾール-2-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-(4-(2H-インダゾール-2-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

(±)-trans-4-(4-(4-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;(実施例7)

4-((2S,4S)-4-(4-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2R,4R)-4-(4-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S,4R)-4-(4-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2R,4S)-4-(4-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-(4-(4-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5

10

20

30

40

50

ーメトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)
)安息香酸;

4-((2S, 4S)-4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5-メ
 トキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安
 息香酸;(実施例8)

4-((2R, 4R)-4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5-メ
 トキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安
 息香酸;

4-((2S, 4R)-4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5-メ
 トキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安
 息香酸;

4-((2R, 4S)-4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5-メ
 トキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安
 息香酸;

4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチ
 ル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

(±)-trans-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-
 4-イル)メチル)-4-(1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息
 香酸;(実施例9)

4-((2S, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4
 -イル)メチル)-4-(1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香
 酸;

4-((2R, 4R)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4
 -イル)メチル)-4-(1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香
 酸;

4-((2S, 4R)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4
 -イル)メチル)-4-(1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香
 酸;

4-((2R, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4
 -イル)メチル)-4-(1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香
 酸;

4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-
 4-(1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4S)-4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((
 5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イ
 ル)安息香酸(実施例10)

4-((2R, 4R)-4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((
 5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イ
 ル)安息香酸;

4-((2S, 4R)-4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((
 5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イ
 ル)安息香酸;

4-((2R, 4S)-4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((
 5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イ
 ル)安息香酸;

4-(4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5-メトキシ-7
 -メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

(±)-trans-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-
 4-イル)メチル)-4-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)
 ピペリジン-2-イル)安息香酸;(実施例11)

10

20

30

40

50

4-((2S, 4S)- (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-((2R, 4R)- (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-((2S, 4R)- (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-((2R, 4S)- (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

(±)-trans-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；(実施例12)

4-((2S, 4S)- (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；(実施例13)

4-((2R, 4R)- (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-((2S, 4R)- (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-((2R, 4S)- (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

(±)-trans-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸；(実施例14)

4-((2S, 4S)- (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸；(実施例15)

4-((2R, 4R)- (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-((2S, 4R)- (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-((2R, 4S)- (1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

(±)-trans-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-

10

20

30

40

50

4-イル)メチル)-4-(スルファモイルアミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;
(実施例16)

4-((2S, 4S) - (1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(スルファモイルアミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2R, 4R) - (1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(スルファモイルアミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4R) - (1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(スルファモイルアミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2R, 4S) - (1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(スルファモイルアミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-(-1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(スルファモイルアミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

(±)-trans-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(オキセタン-3-イルアミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;
(実施例17)

4-((2S, 4S) - (1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(オキセタン-3-イルアミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;
(実施例18)

4-((2R, 4R) - (1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(オキセタン-3-イルアミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4R) - (1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(オキセタン-3-イルアミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2R, 4S) - (1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(オキセタン-3-イルアミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(オキセタン-3-イルアミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4S) - 4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ) -1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;
(実施例19)

4-((2R, 4R) - 4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ) -1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4R) - 4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ) -1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2R, 4S) - 4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ) -1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ) -1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4S) - 4-(シクロブチルアミノ) -1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;
(実施例20)

4-((2R, 4R) - 4-(シクロブチルアミノ) -1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4R) - 4-(シクロブチルアミノ) -1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4R) - 4-(シクロブチルアミノ) -1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

4-((2S,4S)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-

イル) 安息香酸 ; (実施例 24)

4 - ((2R, 4R) - 4 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸 ;

4 - ((2S, 4R) - 4 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸 ;

4 - ((2R, 4S) - 4 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸 ;

4 - (4 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸 ;

4 - ((2S, 4S) - 1 - ((5-シクロプロピル-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) - 4 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) アミノ) ピペリジン-2-イル) 安息香酸 ; (実施例 25)

4 - ((2R, 4R) - 1 - ((5-シクロプロピル-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) - 4 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) アミノ) ピペリジン-2-イル) 安息香酸 ;

4 - ((2S, 4R) - 1 - ((5-シクロプロピル-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) - 4 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) アミノ) ピペリジン-2-イル) 安息香酸 ;

4 - ((2R, 4S) - 1 - ((5-シクロプロピル-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) - 4 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) アミノ) ピペリジン-2-イル) 安息香酸 ;

4 - (1 - ((5-シクロプロピル-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) - 4 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) アミノ) ピペリジン-2-イル) 安息香酸 ;

4 - ((2S, 4S) - 4 - ((シクロプロピルメチル) アミノ) - 1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸 ; (実施例 26)

4 - ((2R, 4R) - 4 - ((シクロプロピルメチル) アミノ) - 1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸 ;

4 - ((2S, 4R) - 4 - ((シクロプロピルメチル) アミノ) - 1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸 ;

4 - ((2R, 4S) - 4 - ((シクロプロピルメチル) アミノ) - 1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸 ;

4 - (4 - ((シクロプロピルメチル) アミノ) - 1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸 ;

4 - ((2S, 4S) - 1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) - 4 - ((1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メチル) アミノ) ピペリジン-2-イル) 安息香酸 ; (実施例 27)

4 - ((2R, 4R) - 1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) - 4 - ((1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メチル) アミノ) ピペリジン-2-イル) 安息香酸 ;

4 - ((2S, 4R) - 1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) - 4 - ((1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メチル) アミノ) ピペリジン-2-イル) 安息香酸 ;

10

20

30

40

50

4-((2R, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-((2S, 4S)-4-(ジフルオロメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；(実施例 28)

4-((2R, 4R)-4-(ジフルオロメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；(実施例 29)

4-((2S, 4R)-4-(ジフルオロメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-((2R, 4S)-4-(ジフルオロメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-(4-(ジフルオロメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸；

4-((3R, 5S)-1, 1-ジフルオロ-6-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)安息香酸；(実施例 30)

4-((3S, 5S)-1, 1-ジフルオロ-6-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)安息香酸(又は実施例 30)

4-((3S, 5R)-1, 1-ジフルオロ-6-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)安息香酸；

4-((3R, 5R)-1, 1-ジフルオロ-6-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)安息香酸；

4-(1, 1-ジフルオロ-6-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)安息香酸；

(±)-4-(7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸；(実施例 31)

(S)-4-(7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸；(実施例 32)

(R)-4-(7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸；

4-(7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸；

4-((5S, 7S)-8-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)安息香酸；(実施例 33)

4-((5R, 7S)-8-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)安息香酸；(又は実施例 33)

4-((5R, 7R)-8-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)安息香酸；

10

20

30

40

50

4 - ((5 S , 7 R) - 8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸 ;

4 - (8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((5 S , 7 S) - 8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸 ;
(実施例 3 4)

4 - ((5 R , 7 S) - 8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸 ;
(又は実施例 3 4)

4 - ((5 R , 7 R) - 8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((5 S , 7 R) - 8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸 ;

4 - (8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸 ;

4 - (5 R , 7 S) - 2 , 2 - ジフルオロ - 8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸 ; (実施例 3 5 又は 3 6)

4 - (5 S , 7 S) - (2 , 2 - ジフルオロ - 8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸 ; (又は実施例 3 6 若しくは 3 5)

4 - (5 S , 7 R) - (2 , 2 - ジフルオロ - 8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸 ;

4 - (5 R , 7 R) - (2 , 2 - ジフルオロ - 8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸 ;

4 - (2 , 2 - ジフルオロ - 8 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - イル) 安息香酸 ;

(土) - t r a n s - 4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ; (実施例 3 7)

4 - ((2 S , 4 S) - 4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 S , 4 R) - 4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 S) - 4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - (4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 S , 4 S) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ; (実施例 3 8)

4 - ((2 R , 4 R) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 S , 4 R) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 S) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 -

10

20

30

40

50

- イル) メチル) - 4 - (ピリジン-2-イル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;
 4 - (1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) -
 4 - (ピリジン-2-イル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;
 4 - (2 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) -
 2-アザスピロ [3.4] オクタン-1-イル) 安息香酸; (実施例 39)
 (S) - 4 - (2 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メ
 チル) - 2-アザスピロ [3.4] オクタン-1-イル) 安息香酸;
 (R) - 4 - (2 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メ
 チル) - 2-アザスピロ [3.4] オクタン-1-イル) 安息香酸;
 (R) - 4 - (2 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メ 10
 チル) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-1-イル) 安息香酸; (実施例 40)
 (S) - 4 - (2 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メ
 チル) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-1-イル) 安息香酸;
 4 - (2 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) -
 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-1-イル) 安息香酸;
 4 - ((2S, 4S) - 4-シクロプロピル-1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1
 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸; (実施例 41)
 4 - ((2R, 4R) - 4-シクロプロピル-1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1
 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;
 4 - ((2S, 4R) - 4-シクロプロピル-1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1 20
 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;
 4 - ((2R, 4S) - 4-シクロプロピル-1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1
 H-インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;
 4 - (4-シクロプロピル-1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-
 4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;
 4 - ((2S, 4S) - 1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-
 イル) メチル) - 4 - (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) ピペリジン-2-イル) 安
 息香酸; (実施例 42)
 4 - ((2R, 4R) - 1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-
 イル) メチル) - 4 - (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) ピペリジン-2-イル) 安 30
 息香酸;
 4 - ((2S, 4R) - 1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-
 イル) メチル) - 4 - (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) ピペリジン-2-イル) 安
 息香酸;
 4 - ((2R, 4S) - 1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-
 イル) メチル) - 4 - (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) ピペリジン-2-イル) 安
 息香酸;
 4 - (1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル) -
 4 - (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;
 4 - ((2S, 4S) - 4-シクロブチル-1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H 40
 -インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;
 4 - ((2S, 4R) - 4-シクロブチル-1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H
 -インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;
 4 - ((2R, 4R) - 4-シクロブチル-1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H
 -インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;
 4 - ((2R, 4S) - 4-シクロブチル-1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H
 -インドール-4-イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸;
 4 - (4-シクロブチル-1 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4
 -イル) メチル) ピペリジン-2-イル) 安息香酸; (実施例 43 の混合物)
 4 - ((2S, 4S) - 4 - (シクロプロピルメチル) - 1 - ((5-メトキシ-7- 50

メチル-1 H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;(実施例 4 4)

4-((2 R, 4 R)-4-(シクロプロピルメチル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2 S, 4 R)-4-(シクロプロピルメチル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2 R, 4 S)-4-(シクロプロピルメチル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-(4-(シクロプロピルメチル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

(S)-4-(2, 2-ジフルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;(実施例 4 5)

(R)-4-(2, 2-ジフルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-(2, 2-ジフルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-((2 R, 4 s, 6 S)-2-(ジフルオロメチル)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;(実施例 4 6 又は 4 7)

4-((2 S, 4 r, 6 S)-2-(ジフルオロメチル)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;(実施例 4 7 又は 4 6)

4-((2 S, 4 s, 6 R)-2-(ジフルオロメチル)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-((2 R, 4 r, 6 R)-2-(ジフルオロメチル)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-(2-(ジフルオロメチル)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-((2 R, 4 s, 6 S)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;(実施例 4 8 又は 4 9)

4-((2 S, 4 r, 6 S)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;(実施例 4 9 又は 4 8)

4-((2 S, 4 s, 6 R)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-((2 R, 4 r, 6 R)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-(7-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

(S)-4-(2, 2-ジフルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)-2-フルオロ安息香酸;(実施例 5 0)

(R)-4-(2, 2-ジフルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)-2-フル

10

20

30

40

50

オロ安息香酸；

4 - (2, 2-ジフルオロ-7 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 7-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル) - 2-フルオロ安息香酸；

(S) - 4 - (8 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 8-アザスピロ [2. 1. 5⁵. 1³] ウンデカン-7-イル) 安息香酸； (実施例 5 1)

(R) - 4 - (8 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 8-アザスピロ [2. 1. 5⁵. 1³] ウンデカン-7-イル) 安息香酸；

4 - (8 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 8-アザスピロ [2. 1. 5⁵. 1³] ウンデカン-7-イル) 安息香酸；

(S) - 4 - (7 - ((3-クロロ-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 2, 2-ジフルオロ-7-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル) 安息香酸； (実施例 5 3)

(R) - 4 - (7 - ((3-クロロ-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 2, 2-ジフルオロ-7-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル) 安息香酸；

4 - (7 - ((3-クロロ-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 2, 2-ジフルオロ-7-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル) 安息香酸；

(S) - 4 - (2, 2-ジフルオロ-7 - ((3-フルオロ-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 7-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル) 安息香酸； (実施例 5 4)

(R) - 4 - (2, 2-ジフルオロ-7 - ((3-フルオロ-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 7-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル) 安息香酸；

4 - (2, 2-ジフルオロ-7 - ((3-フルオロ-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 7-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル) 安息香酸；

4 - ((2R, 4s, 6S) - 2-シアノ-7 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 7-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル) 安息香酸； (実施例 5 2 又は 5 5)

4 - ((2S, 4r, 6S) - 2-シアノ-7 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 7-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル) 安息香酸； (実施例 5 5 又は 5 2)

4 - ((2S, 4s, 6R) - 2-シアノ-7 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 7-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル) 安息香酸；

4 - ((2R, 4r, 6R) - 2-シアノ-7 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 7-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル) 安息香酸；

4 - (2-シアノ-7 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 7-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル) 安息香酸；

4 - ((2R, 4s, 6S) - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 7-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル) 安息香酸； (実施例 5 6 又は 5 7)

4 - ((2S, 4r, 6S) - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - ((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル) - 7-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル) 安息香酸； (実施例 5 7 又は 5 6)

4 - ((2S, 4s, 6R) - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - ((5-メトキシ-

10

20

30

40

50

7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-((2R, 4r, 6R)-2-(ジフルオロメトキシ)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-(2-(ジフルオロメトキシ)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

(S)-4-(7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;(実施例58)

(R)-4-(7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-(7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-((2R, 4s, 6S)-2-ヒドロキシ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;(実施例59又は60)

4-((2S, 4r, 6S)-2-ヒドロキシ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;(実施例60又は59)

4-((2S, 4s, 6R)-2-ヒドロキシ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-((2R, 4r, 6R)-2-ヒドロキシ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-(2-ヒドロキシ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-((2S)-2-フルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;(実施例61)

4-((2R, 4s, 6S)-2-フルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;(実施例62又は63)

4-((2S, 4r, 6S)-2-フルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;(実施例63又は62)

4-((2S, 4s, 6R)-2-フルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-((2R, 4r, 6R)-2-フルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-(2-フルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;

4-((2R, 4s, 6S)-4-(2-ヒドロキシ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸;(実施例64)

4-((2S, 4r, 6S)-2-ヒドロキシ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)

10

20

30

40

50

安息香酸；（実施例 6 4）

4-（（2 S, 4 s, 6 R）-2-ヒドロキシ-7-（（5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル）メチル）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル）安息香酸；

4-（（2 R, 4 r, 6 R）-2-ヒドロキシ-7-（（5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル）メチル）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル）安息香酸；

4-（2-ヒドロキシ-7-（（5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル）メチル）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル）安息香酸；

（R）-4-（1-（（5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル）メチル）-4-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）ピペラジン-2-イル）安息香酸；（実施例 6 5）

（S）-4-（1-（（5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル）メチル）-4-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）ピペラジン-2-イル）安息香酸；

4-（1-（（5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル）メチル）-4-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）ピペラジン-2-イル）安息香酸；

（R）-4-（4-（2, 2-ジフルオロエチル）-1-（（5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル）メチル）ピペラジン-2-イル）安息香酸；（実施例 6 6）

（S）-4-（4-（2, 2-ジフルオロエチル）-1-（（5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル）メチル）ピペラジン-2-イル）安息香酸；

4-（4-（2, 2-ジフルオロエチル）-1-（（5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル）メチル）ピペラジン-2-イル）安息香酸；

（R）-4-（4-（（3, 3-ジフルオロシクロブチル）メチル）-1-（（5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル）メチル）ピペラジン-2-イル）安息香酸；（実施例 6 7）

（S）-4-（4-（（3, 3-ジフルオロシクロブチル）メチル）-1-（（5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル）メチル）ピペラジン-2-イル）安息香酸；

4-（4-（（3, 3-ジフルオロシクロブチル）メチル）-1-（（5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル）メチル）ピペラジン-2-イル）安息香酸；

（R）-4-（1-（（5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル）メチル）-4-（3, 3, 3-トリフルオロプロピル）ピペラジン-2-イル）安息香酸；（実施例 6 8）

（S）-4-（1-（（5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル）メチル）-4-（3, 3, 3-トリフルオロプロピル）ピペラジン-2-イル）安息香酸；

4-（1-（（5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル）メチル）-4-（3, 3, 3-トリフルオロプロピル）ピペラジン-2-イル）安息香酸；

（R）-4-（4-（（3-フルオロオキセタン-3-イル）メチル）-1-（（5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル）メチル）ピペラジン-2-イル）安息香酸；（実施例 6 9）

（S）-4-（4-（（3-フルオロオキセタン-3-イル）メチル）-1-（（5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル）メチル）ピペラジン-2-イル）安息香酸；

4-（4-（（3-フルオロオキセタン-3-イル）メチル）-1-（（5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル）メチル）ピペラジン-2-イル）安息香酸；

（R）-4-（4-（2-フルオロエチル）-1-（（5-メトキシ-7-メチル-1 H-インドール-4-イル）メチル）ピペラジン-2-イル）安息香酸；（実施例 7 0）

（S）-4-（4-（2-フルオロエチル）-1-（（5-メトキシ-7-メチル-1

10

20

30

40

50

H-インドール-4-イル)メチル)ピペラジン-2-イル)安息香酸;

4-(4-(2-フルオロエチル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペラジン-2-イル)安息香酸;

(±)-trans-4-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;(実施例71)

4-((2S, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;(実施例81)

4-((2R, 4R)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4R)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2R, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;(実施例72)

4-((2R, 4R)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4R)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2R, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4S)-4-(3-シアノアゼチジン-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;(実施例73)

4-((2R, 4R)-4-(3-シアノアゼチジン-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2S, 4R)-4-(3-シアノアゼチジン-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-((2R, 4S)-4-(3-シアノアゼチジン-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

4-(4-(3-シアノアゼチジン-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸;

10

20

30

40

50

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - (3 - シアノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - ((5 - シクロプロピル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル

50

) 安息香酸 ;

4 - ((2 S , 4 R) - 4 - (3 - シアノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - ((5 - シクロプロピル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 S) - 4 - (3 - シアノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - ((5 - シクロプロピル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - (4 - (3 - シアノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - ((5 - シクロプロピル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 S , 4 S) - 1 - ((5 - シクロプロピル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (5 - アザスピロ [2 . 3] ヘキサン - 5 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ; (実施例 7 8)

4 - ((2 R , 4 R) - 1 - ((5 - シクロプロピル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (5 - アザスピロ [2 . 3] ヘキサン - 5 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 S , 4 R) - 1 - ((5 - シクロプロピル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (5 - アザスピロ [2 . 3] ヘキサン - 5 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 S) - 1 - ((5 - シクロプロピル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (5 - アザスピロ [2 . 3] ヘキサン - 5 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - (1 - ((5 - シクロプロピル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (5 - アザスピロ [2 . 3] ヘキサン - 5 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 S , 4 S) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (3 - (メチルスルホニル) アゼチジン - 1 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ; (実施例 7 9)

4 - ((2 R , 4 R) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (3 - (メチルスルホニル) アゼチジン - 1 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 S , 4 R) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (3 - (メチルスルホニル) アゼチジン - 1 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 S) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (3 - (メチルスルホニル) アゼチジン - 1 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (3 - (メチルスルホニル) アゼチジン - 1 - イル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 S , 4 S) - 4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ; (実施例 8 0)

4 - ((2 R , 4 R) - 4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 S , 4 R) - 4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸 ;

4 - ((2 R , 4 S) - 4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安

10

20

30

40

50

息香酸；

4 - (4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸；

4 - ((2 S, 4 S) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸； (実施例 8 2)

4 - ((2 R, 4 R) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸；

4 - ((2 S, 4 R) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸；

4 - ((2 R, 4 S) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸；

4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸；

4 - ((2 S, 4 S) - 4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸； (実施例 8 3)

4 - ((2 R, 4 R) - 4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸；

4 - ((2 S, 4 R) - 4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸；

4 - ((2 R, 4 S) - 4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸；

4 - (4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸；

4 - ((2 S, 4 S) - 4 - シクロブトキシ - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸； (実施例 8 4)

4 - ((2 R, 4 R) - 4 - シクロブトキシ - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸；

4 - ((2 S, 4 R) - 4 - シクロブトキシ - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸；

4 - ((2 R, 4 S) - 4 - シクロブトキシ - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸；

4 - (4 - シクロブトキシ - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸；

4 - ((2 S, 4 S) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸； (実施例 8 5)

4 - ((2 R, 4 R) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸；

4 - ((2 S, 4 R) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸；

10

20

30

40

50

4-((2R, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピペリジン-2-イル)安息香酸；及び

4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピペリジン-2-イル)安息香酸

からなる群から選択される、実施形態 1 に記載の化合物。

【0375】

実施形態 111：実施形態 1～110 のいずれか 1 つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と；薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【0376】

実施形態 112：補体因子 B (CFB) に関連する疾患又は障害を治療する方法であって、このような疾患又は障害を有する対象に、治療有効量の、実施形態 1～110 のいずれか 1 つに記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は実施形態 111 に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

【0377】

実施形態 113：自己免疫疾患又は障害、炎症性疾患又は障害、代謝性疾患又は障害、神経疾患又は障害、肺疾患、呼吸器系疾患又は障害、眼疾患、心血管疾患及び腎疾患から選択される疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、このような疾患又は障害を有する対象に、治療有効量の、実施形態 1～110 のいずれか 1 つに記載の化合物、その薬学的に許容される塩又は実施形態 111 に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

【0378】

実施形態 114：多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、外傷性脳損傷、パーキンソン病、加齢性黄斑変性症、地図状萎縮、糖尿病性網膜症、ブドウ膜炎、網膜色素変性症、黄斑浮腫、ベーチェットブドウ膜炎、多巣性脈絡膜炎、フォクト・小柳・原田症候群、中間部ブドウ膜炎、散弾状脈絡網膜炎、交感性眼炎、眼癬痕性類天疱瘡、眼天疱瘡、非動脈炎性虚血性視神経症、術後炎症、網膜静脈閉塞、血液透析合併症、超急性同種移植片拒絶、異種移植片拒絶、IL-2 療法中のインターロイキン-2 誘発毒性、炎症性疾患、自己免疫疾患の炎症、クローン病、成人呼吸窮迫症候群、心筋炎、虚血後再かん流状態、心筋梗塞、脳卒中、バルーン血管形成術、心肺バイパス又は腎臓バイパス時のポンプ後症候群、アテローム性動脈硬化症、血液透析、腎虚血、大動脈再建後の腸間膜動脈再かん流、感染症又は敗血症、免疫複合体障害及び自己免疫疾患、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス (SLE)、SLE 腎炎、増殖性腎炎、肝線維症、溶血性貧血、重症筋無力症、組織再生、神経再生、呼吸困難、喀血、ARDS、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、気腫、肺塞栓症及び梗塞、肺炎、線維形成塵疾患、肺線維症、喘息、アレルギー、気管支収縮、過敏性肺炎、寄生虫症、グッドパスチャー症候群、肺血管炎、微量免疫型血管炎、免疫複合体関連炎症、抗リン脂質抗体症候群、糸球体腎炎、肥満及びメタボリック症候群から選択される疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、このような疾患又は障害を有する対象に、治療有効量の、実施形態 1～110 のいずれか 1 つに記載の化合物、その薬学的に許容される塩又は実施形態 111 に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

【0379】

実施形態 115：腎疾患、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、糸球体腎疾患、補体 C3 糸球体症 (C3G)、IgA 腎症 (IgAN)、膜性腎症 (MN)、巣状分節状糸球体硬化症 (FSGS)、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)、膜性増殖性糸球体腎炎 (DGD)、微小変化型腎症 (MCD)、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)、ANCA 関連血管炎、ループス腎炎及び多発性嚢胞腎 (PKD) から選択される疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、このような疾患又は障害を有する対象に、治療有効量の、実施形態 1～110 のいずれか 1 つに記載の化合物、その薬学的に許容される塩又は実施形態 111 に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

【0380】

10

20

30

40

50

実施形態 116：治療有効量の第 2 の治療剤を対象に投与することをさらに含む、実施形態 112～115 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0381】

実施形態 117：CFBに関連する疾患又は障害を治療するのに使用するための薬剤を調製するため又はその製造のための、実施形態 1～110 のいずれか 1 つに記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は実施形態 111 に記載の医薬組成物の使用。

【0382】

実施形態 118：多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、外傷性脳損傷、パーキンソン病、加齢性黄斑変性症、地図状萎縮、糖尿病性網膜症、ブドウ膜炎、網膜色素変性症、黄斑浮腫、ベーチェットブドウ膜炎、多巣性脈絡膜炎、フォクト・小柳・原田症候群、中間部ブドウ膜炎、散弾状脈絡網膜炎、交感性眼炎、眼癬痕性類天疱瘡、眼天疱瘡、非動脈炎性虚血性視神経症、術後炎症、網膜静脈閉塞、血液透析合併症、超急性同種移植片拒絶、異種移植片拒絶、IL-2 療法中のインターロイキン-2 誘発毒性、炎症性疾患、自己免疫疾患の炎症、クローン病、成人呼吸窮迫症候群、心筋炎、虚血後再かん流状態、心筋梗塞、脳卒中、バルーン血管形成術、心肺バイパス又は腎臓バイパス時のポンプ後症候群、アテローム性動脈硬化症、血液透析、腎虚血、大動脈再建後の腸間膜動脈再かん流、感染症又は敗血症、免疫複合体障害及び自己免疫疾患、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス (SLE)、SLE 腎炎、増殖性腎炎、肝線維症、溶血性貧血、重症筋無力症、組織再生、神経再生、呼吸困難、喀血、ARDS、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、気腫、肺塞栓症及び梗塞、肺炎、線維形成塵疾患、肺線維症、喘息、アレルギー、気管支収縮、過敏性肺炎、寄生虫症、グッドパスチャー症候群、肺血管炎、微量免疫型血管炎、免疫複合体関連炎症、抗リン脂質抗体症候群、糸球体腎炎、肥満、メタボリック症候群、腎疾患、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、糸球体腎疾患、補体 C3 糸球体症 (C3G)、IgA 腎症 (IgAN)、膜性腎症 (MN)、巣状分節状糸球体硬化症 (FSGS)、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)、膜性増殖性糸球体腎炎 (DDDD)、微小変化型腎症 (MCD)、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)、ANCA 関連血管炎、ループス腎炎及び多発性嚢胞腎 (PKD) から選択される疾患又は障害を治療又は予防するのに使用するための薬剤を調製するため又はその製造のための、実施形態 1～110 のいずれか 1 つに記載の化合物、その薬学的に許容される塩又は実施形態 111 に記載の医薬組成物の使用。

【実施例】

【0383】

合成に使用される出発材料は、公知の文献の手順に従って合成されたか、又は限定されないが、Sigma-Aldrich、Fluka、Acros Organics、Alfa Aesar、VWR Scientificなどの商業的供給源から入手された。核磁気共鳴 (NMR) 分析を、適切な重水素化溶媒を用いて、Bruker Acuity 300 MHz 又は 400 MHz 分光計を用いて行った。NMR 化学シフト (δ) は、百万分率 (ppm) の単位で表される。LCMS 分析を、3.5 分間にわたって 0.6 mL/分の流量で、95:5~0:100 の H₂O:MeCN+0.1% のギ酸で溶離する Waters C18 BEH 1.7 μ m、2.1×50 mm カラムを用いて、QDA MS 検出器を備えた Waters Acuity UPLC を用いて行った。代わりに、LCMS を、3.0 分間にわたって 1.5 mL/分の流量で、95:5~0:100 H₂O:MeCN+0.05% のトリフルオロ酢酸で溶離する Ascendis Express C18 2.7 μ m、3.0×50 mm カラムを用いて、Shimadzu LCMS-2020 を用いて行った。MS 検出器を、100~1200 ダルトンの範囲の正及び負の両方のモードのイオン下でスキャンするように設定した。化合物の調製のための一般的な方法は、本明細書で提供される構造中に見られる様々な部分の導入のための適切な試薬及び条件を用いて修正され得る。

【0384】

本発明の好ましい実施形態が本明細書で示され、記載されてきたが、このような実施形

態が例として示されるに過ぎないことが当業者に明らかであろう。ここで、多くの変形形態、変更形態及び置換形態は、本発明から逸脱せずに当業者に想到されるであろう。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代替形態が本発明を実施する際に用いられ得る。以下の特許請求の範囲が本発明の範囲を規定し、これらの特許請求の範囲内の方法及び構造並びにそれらの均等物がそれによって包含されることが意図される。

【0385】

https://pubs.acs.org/userimages/ContentEditor/1218717864819/jocea_h_abbreviations.pdfでJournal of Organic Chemistry's Author's Guidelineにおいて定義される標準的な略語及び頭字語が本明細書で

10

使用される。本明細書で使用される他の略語及び頭字語は、以下のとおりである。

【0386】

【表56】

表 1: 略語

Ac	アセテート
aq.	水溶液
B ₂ pin ₂	(ピナコラト)ジボロン
C	摂氏度
Cbz-Cl	クロロギ酸ベンジル
4-CzIPN	2,4,5,6-テトラ(9 <i>H</i> -カルバゾール-9-イル)イソフタロニトリル
DAST	ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
DCE	ジクロロエタン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EtOAc	酢酸エチル
Et	エチル
equiv	当量
h	時間
HBpin	4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン
ヒューニツヒ塩基	<i>N,N</i> -ジイソプロピルエチルアミン
g	グラム
L	リットル
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
liq.	液体
M	モル濃度
Me	メチル
MeCN	アセトニトリル

20

30

40

【0387】

50

【表 5 7】

Mg	ミリグラム
mL	ミリリットル
mm	ミリメートル
mmol	ミリモル
mol	モル
MS	質量分析
MsCl	メタンスルホニルクロリド
NBS	<i>N</i> -ブロモスクシンイミド
nm	ナノメートル
Pd/C	炭素担持パラジウム
Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
Pd(PPh ₃)Cl ₂	ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド
PPh ₃	トリフェニルホスフィン
Pr	プロピル
<i>sat.</i>	飽和
scCO ₂	超臨界二酸化炭素
TBDPS	<i>tert</i> -ブチルジフェニルシリル
TBAF	フッ化テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウム
<i>t</i> BuXPhos-Pd-G3	[(2-ジ- <i>tert</i> -ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート
THF	テトラヒドロフラン
TFA	トリフルオロ酢酸
μL	マイクロリットル
μW	マイクロ波反応器
μm	マイクロメートル
v/v	体積/体積
wt	重量
XPhos-Pd-G3	(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート
Zn(CN) ₂	シアン化亜鉛

10

20

30

40

【0388】

一般的な合成スキーム

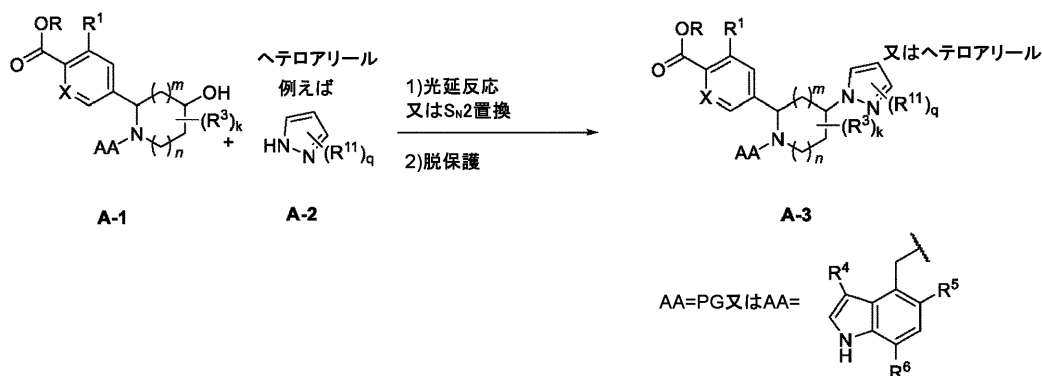
ある実施形態では、本明細書に記載される化合物は、以下の一般的な合成スキームに概説されるように調製され得る。以下の方法は、純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、純粋なジアステレオマー又はジアステレオマーの混合物について行われ得る。ジアステレオマーは、アキラル又はキラル固定相を用いて、順相、逆相又は *scCO*₂ カラムクロマトグラフィーによって分離され得る。鏡像異性体は、キラル固定相を用いて、順相、逆相又は *scCO*₂ カラムクロマトグラフィーによって分離され得る。

【0389】

50

方法 A：ヘテロアリール置換類似体：

【化 6 9】



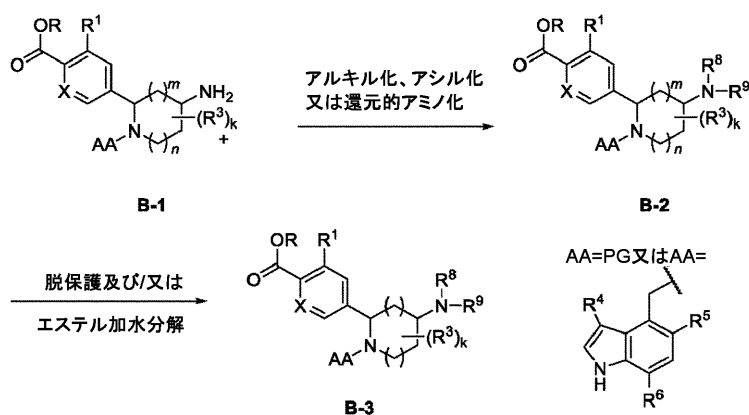
10

ヒドロキシ中間体 A-1 は、脱離基（例えば、メシレート、ハロゲン化物）に転化されるか、又はヘテロアリール中間体（図示せず）を得るために、ヘテロアリール化合物（A-2、ピラゾールなど）と反応する光延反応によって直接使用され得る。中心複素環の窒素は、保護基で置換され得るか、又はそれは、インドール部分を含有し得る。後者の場合、エステル加水分解及び保護基の除去により、対応するカルボン酸標的 A-3 を得る。

【0390】

方法 B：アミン／アミド類似体のためのアミノ化反応：

【化 7 0】



30

アミン中間体 B-1 を、アルキル化試薬及びアシル化試薬又はアルデヒド又はケトンと反応させ、所望のアルキル化生成物 B-2 を得る。これは、二置換アミンを得るために、2 回以上行われ得る。B-2 生成物は、さらに脱保護されて、中間体を得られるか、又は加水分解されて、対応するカルボン酸標的 B-3 が得られる。再度、中心複素環の窒素は、保護基で置換され得るか、又はそれは、インドール部分を含有し得る。

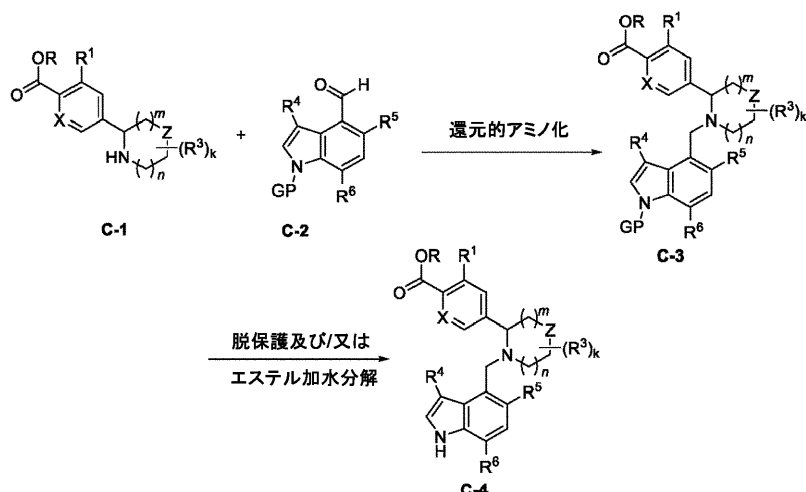
【0391】

方法 C：還元的アミノ化：

40

50

【化 7 1】



10

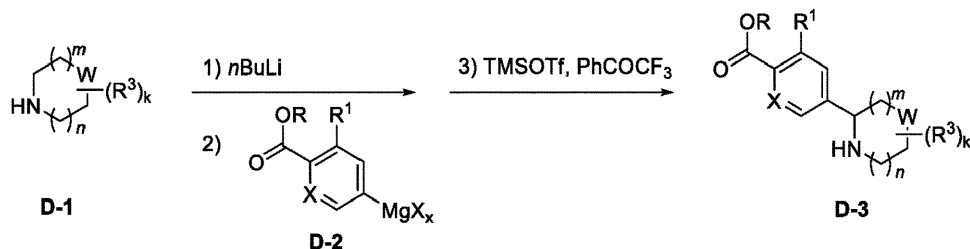
本明細書に列挙される方法のいずれかから、直接又はN-保護類似体の脱保護（例えばN-Cbz保護ピペリジンの水素化）を介して得られた環状アミンC-1を還元的アミノ化条件下においてC-2で処理して、生成物C-3を得る。次に、この後、保護基切断及びエステル加水分解が続いて、対応するカルボン酸又は関連する標的C-4が得られる。

20

【0392】

方法D：NH-複素環のα-アリール化：

【化 7 2】



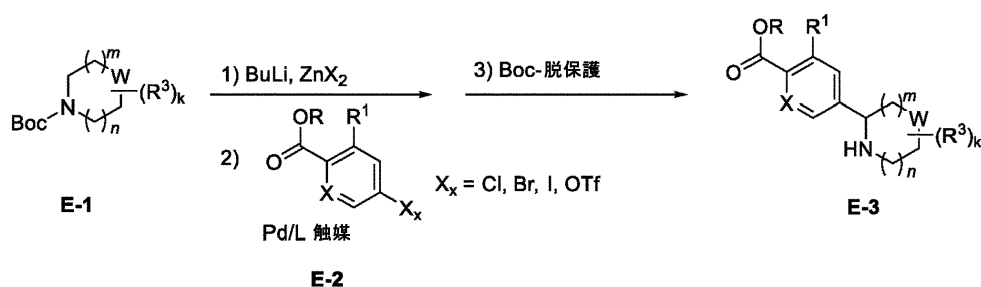
30

アミン中間体D-1を、低温（例えば、 $-78 \sim -40^\circ\text{C}$ ）で、n-BuLiなどの強塩基で処理した後、グリニャール試薬D-2などのアリール有機金属アリールで処理する。生成物を、TMSOTfなどの試薬を用いて温めて、所望のアミン生成物D-3を得る。同様の手順は、Siedel et. al. in Nature Chemistry 2018, pages 165-169によって記載されている。

【0393】

方法E：NBoc-複素環のα-アリール化：

【化 7 3】



40

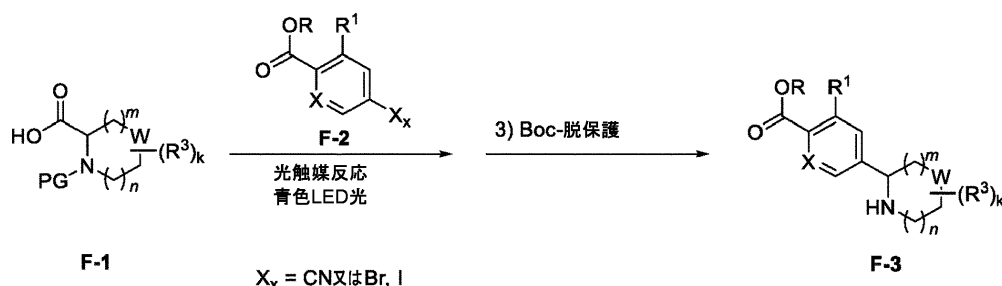
50

Boc 保護環状アミン E-1 を、低温（例えば、 $-78 \sim -40^{\circ}\text{C}$ ）で、 $n\text{-BuLi}$ 及び有機金属塩などの強塩基で処理した後、典型的な Pd 触媒クロスカップリング条件下においてハロゲン化アリール E-2 で処理する。生成物は、TFA などの強酸を用いて脱保護されて、遊離アミン E-3 が得られる。同様の手順は、Coldham et. al. in Organic Letters 2008, pages 3923-3925 によって記載されている。

【0394】

方法 F：光触媒反応を介した N-保護複素環の α -アリール化：

【化 7 4】

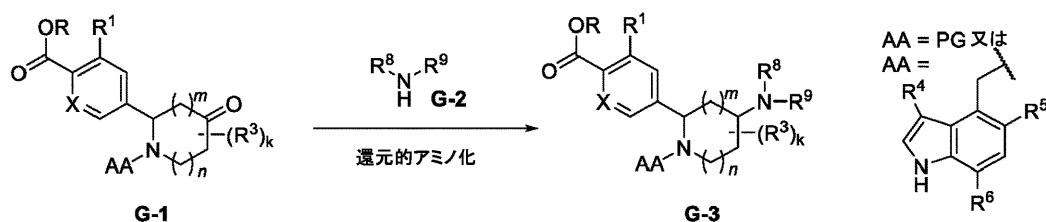


保護された環状アミノカルボン酸中間体 F-1 を光触媒反応条件（例えば、青色 LED 光、4 CzIPN）下でハロゲン化アリール又はアリールニトリル F-2 と反応させて、所望の生成物 E-3 を得る。この化合物は、標準条件（例えば、PG = Boc である場合、TFA）下で N-脱保護されて、所望の生成物 F-3 が得られる。同様の手順は、MacMillan et. al. in Journal of the American Chemical Society 2014, pages 5257-5260; Science, 2014, pages 437-440 及び Zhu et. al. in Advanced Synthesis and Catalysis, 2020, pages 1502-1508 によって記載されている。

【0395】

方法 G：アミン類似体のための還元的アミノ化

【化 7 5】



ケトン中間体 G-1 は、標準的な還元的アミノ化条件（例えば、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、DCE）下でアミン G-2 と反応されて、所望の生成物 G-3 が得られる。中心複素環の窒素は、保護基で置換され得るか、又はそれは、インドール部分を含有し得る。

【0396】

方法 H：ヒドラジド-ボロン酸カップリングを介したアルキル類似体の調製

10

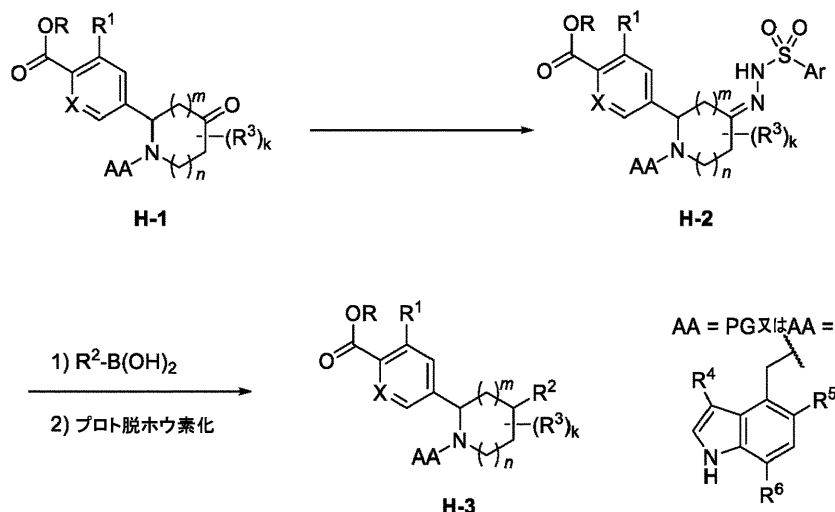
20

30

40

50

【化 7 6】



10

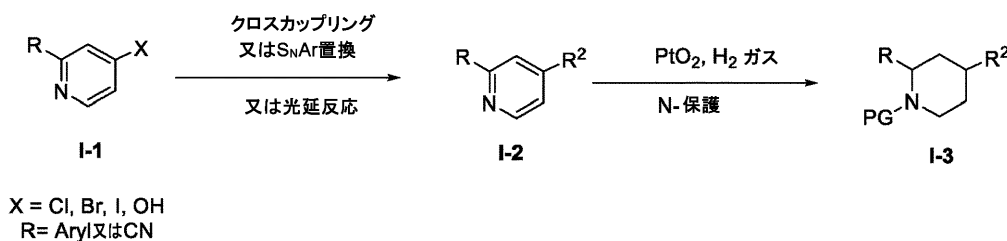
20

ケトン中間体 H-1 を、スルホニルヒドラジンと反応させて、スルホニルヒドラゾン H-2 を得る。これは、 Cs_2CO_3 などの強塩基の存在下において熱的条件下でボロン酸と反応された後、インサイチュでプロト脱ボウ素化 (proto-deborylation) が続いて、対応する化合物 H-3 が得られ、それは、他の方法に記載される手順を用いて最終生成物にさらに官能化され得る。この方法は、Ley et. al. in The Journal of Organic Chemistry, 2014, pages 328-338 によって記載されている。

【0397】

方法 I：4-ピペリジンエーテルを含む 4-ピペリジン類似体：

【化 7 7】



30

40

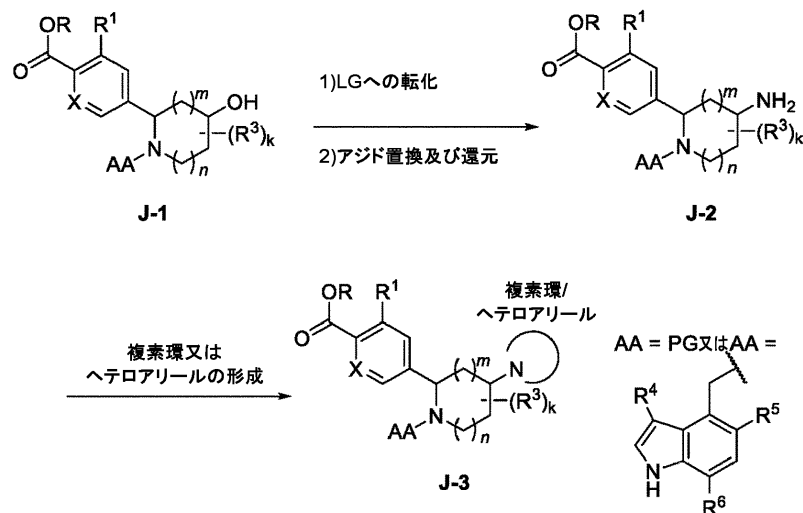
ピリジン中間体 I-1 は、ハロゲン化ピリジンからの金属触媒クロスカップリング又は 4-ヒドロキシピリジンからの光延反応などの標準化学を用いて、 R^2 基を導入するために、4 位においてさらに官能化され得る。中間体 I-2 を、標準条件 (例えば、触媒 PtO_2 、 $AcOH$ 、水素ガス) 下で還元させて、保護ピペリジン類似体 I-3 を得て、それは、本明細書に記載される方法を用いて最終生成物にさらに変換され得る。

【0398】

方法 J：複素環及びヘテロアリールへの複素環式アルコールの転化：

50

【化 7 8】



10

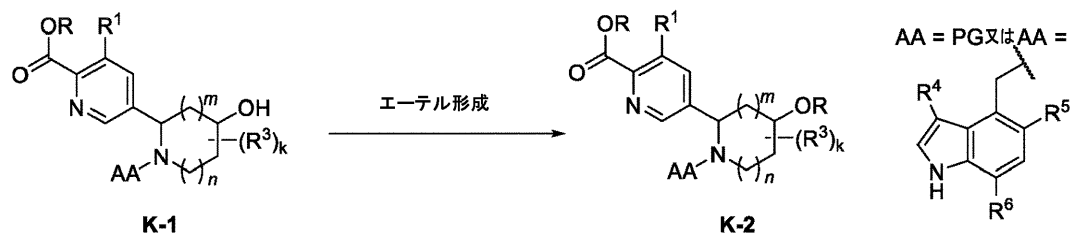
20

アルコール中間体 J-1 は、アルコールを脱離基（例えば、OTs 又は OM s）に転化した後、標準条件（例えば、PPH₃、H₂O）下における求核性アジドによる置換及び還元により、第一級アミン J-2 を得ることにより、第一級アミンに変換され得る。このアミンは、本明細書に記載される方法を用いて、複素環又はヘテロアリール類似体 J-3 に、次に特許請求される最終生成物にさらに変換され得る。代わりに、J-1 中のアルコールの、脱離基（例えば、臭化物）への転化及びニッケル触媒反応下における複素環ハロゲン化物によるカップリングなどの条件を用いて、J-1 を直接 J-3 に転化して、J-3 を得ることが可能である（参考文献：Baran et. al. J. Am. Chem. Soc., 2016, pages 2174-2177 及び Gong et. al. Org. Lett., 2012, pages 3352-3355）。

【0399】

方法 K：エーテル類似体へのアルコールの転化：

【化 7 9】



30

40

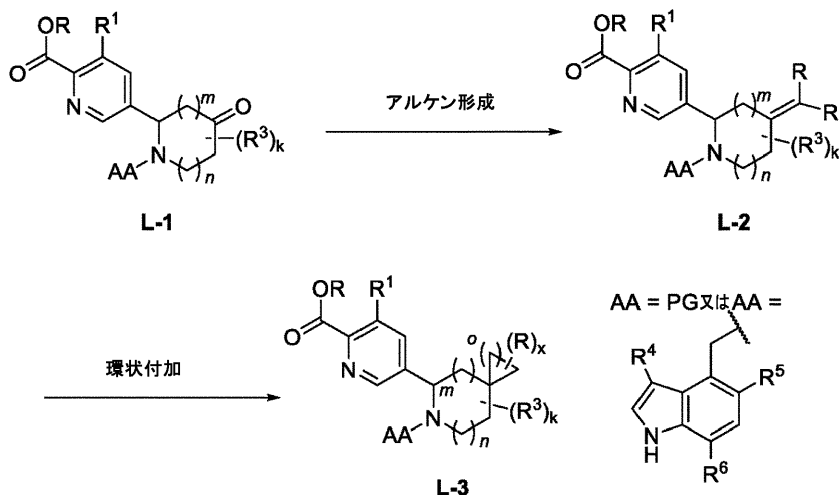
アルコール中間体 K-1 は、文献に記載される標準条件（例えば、ハロゲン化アルキル、塩基）を用いて、エーテル K-2 に転化され得る。エーテルは、インドール部分を含有するか、又は本明細書における方法に記載される化学反応を用いて保護され、特許請求の範囲の最終生成物に転化され得る。

【0400】

方法 L：スピロ類似体のための環状付加化学：

50

【化 8 0】



10

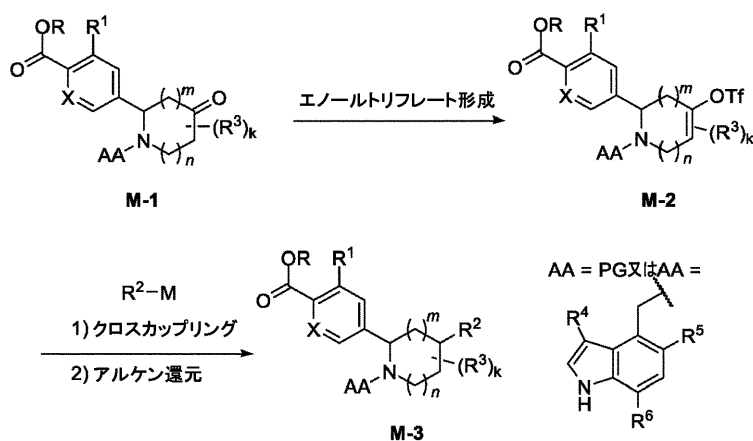
ケトン化合物 L-1 は、ウィッティヒオレフィン化などの標準化学を用いてアルケン L-2 に転化され得る。オレフィン、環状付加反応のための好適な反応相手として働き、環状付加反応は、好適な試薬（例えば、カルベン、ケテン）の存在下でスピロ環状化合物 L-3 を生じ得る。スピロ環は、インドール部分を含有するか、又は本明細書における方法に記載される化学反応を用いて保護され、特許請求の範囲の最終生成物に転化され得る。

20

【0401】

方法 M：類似体のためのクロスカップリング及び還元：

【化 8 1】



30

ケトン化合物 M-1 は、エノールトリフレート M-2 に転化され、次に標準的な金属触媒クロスカップリング条件下で有機金属試薬とカップリングされた後、アルケンの還元により生成物 M-3 が得られる。生成物は、インドール部分を含有するか、又は本明細書における方法に記載される化学反応を用いて保護され、特許請求の範囲の最終生成物に転化され得る。

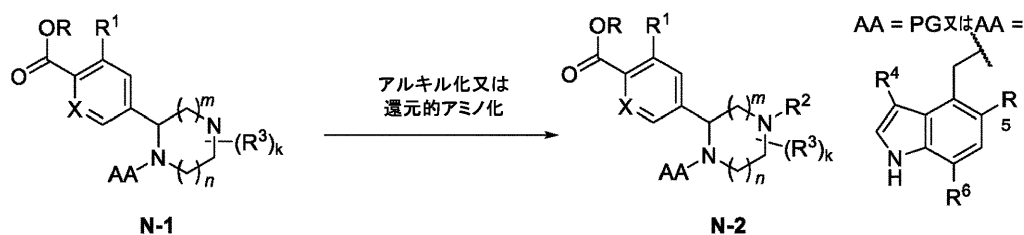
40

【0402】

方法 N：中心の二窒素類似体のための N-アルキル化又は還元アミノ化：

50

【化 8 2】



10

ジアミン化合物 N-1 は、標準的なアルキル化（例えば、臭化アルキル、 K_2CO_3 ）又はケトン若しくはアルデヒドを用いた還元的アミノ化によって N-2 に転化され得る。生成物は、インドール部分を含有するか、又は本明細書における方法に記載される化学反応を用いて保護され、特許請求の範囲の最終生成物に転化され得る。

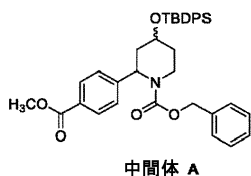
【0403】

中間体の調製

中間体 A：(±) *cis* 及び *trans*-ベンジル 4-((*tert*-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化 8 3】

20



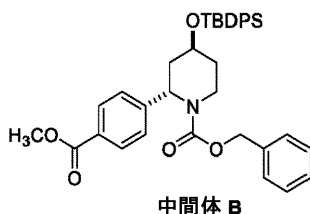
4-ブロモベンゾニトリルの代わりに 4-ヨード安息香酸メチルを用いて、J. Med. Chem. 2020, 63, 11, 5697-5722 に記載されるのと同様の方法で中間体 A を調製した。

【0404】

30

中間体 B：(±) *trans*-ベンジル 4-((*tert*-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化 8 4】



40

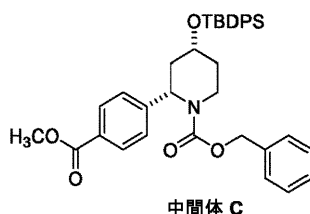
中間体 A を、シリカゲルカラムに充填し、勾配としてヘキサン中 0~100% の EtOAc で溶離するカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物を得た。

【0405】

中間体 C：(±)-*cis*-ベンジル 4-((*tert*-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

50

【化 8 5】



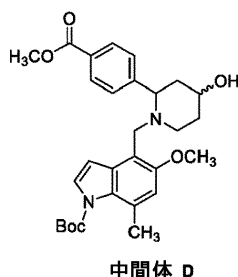
中間体 A を、シリカゲルカラムに充填し、勾配としてヘキサン中 0 ～ 100 % の EtOAc で溶離するカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物を得た。

10

【0406】

中間体 D : (±) -tert-ブチル 4 - ((4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレートの調製

【化 8 6】



20

工程 1 : メチル 4 - (4 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) ピペリジン - 2 - イル) ベンゾエートの調製 : THF (0.03 M) 及び EtOAc (0.03 M) 中の中間体 A (1.0 当量) の溶液に、10 重量 % の Pd/C (0.1 当量) を加えた。混合物を N₂ で脱気し、次に H₂ 雰囲気下で 16 時間にわたって 20 ～ 25 °C で攪拌した。反応混合物を N₂ で脱気し、セライトのプラグに通してろ過して、Pd/C を除去し、CH₂Cl₂ で洗浄し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。混合物を、勾配として CH₂Cl₂ 中 0 % ～ 10 % の MeOH の溶離剤を用いて、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、減圧下で乾燥させて、灰色の油 (99 % の収率) を得た。

30

【0407】

工程 2 : tert-ブチル 4 - ((4 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレートの調製 : DCE (0.2 M) 中のメチル 4 - (4 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) ピペリジン - 2 - イル) ベンゾエート (1.0 当量) の溶液に、tert-ブチル 4 - ホルミル - 5 - メトキシ - 7 - メチル - インドール - 1 - カルボキシレート (1.2 当量) 及び NaBH(OAc)₃ (2.8 当量) を加えた。得られた混合物を、LCMS 及び TLC 分析によってモニターしながら、20 ～ 25 °C で 16 時間攪拌した。溶液を、飽和 NH₄Cl 水溶液の添加によってクエンチし、混合物を EtOAc で抽出した。組み合わされた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。混合物を、勾配として石油エーテル中 0 % ～ 30 % の酢酸エチルの溶離剤を用いて、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、減圧下で乾燥させて、無色油 (63 % の収率) を得た。LCMS (ESI) m/z 747 (M+1)⁺。

40

【0408】

50

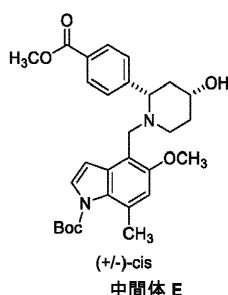
工程 3: *tert*-ブチル 4-((4-ヒドロキシ-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1*H*-インドール-1-カルボキシレートの調製: THF (0.15 M) 中の *tert*-ブチル 4-((4-((*tert*-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1*H*-インドール-1-カルボキシレート (1.0 当量) の溶液に、0℃で TBAF (2.0 当量) を加え、混合物を 20~25℃で 16 時間攪拌した。反応を、LCMS 及び TLC 分析によってモニターし、完了時に停止させた。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗残渣を H₂O で希釈し、EtOAc で数回抽出した。組み合わせられた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。混合物を、
勾配として石油エーテル中 0%~10% の酢酸エチルで溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を含む画分を濃縮し、減圧下で乾燥させて、無色油 (75% の収率) を得た。LCMS (ESI) *m/z* 509 (*M*+1)⁺。

10

【0409】

中間体 E: (±)-*cis*-*tert*-ブチル 4-((4-ヒドロキシ-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1*H*-インドール-1-カルボキシレートの調製

【化 8 7】



20

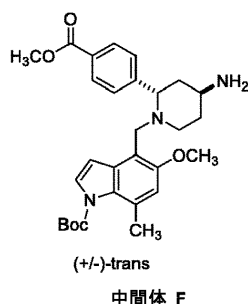
中間体 A の代わりに出発材料として中間体 C を用いて、中間体 D と同様の方法で中間体 E を合成した。

30

【0410】

中間体 F: (±)-*trans*-*tert*-ブチル 4-((*trans*)-4-アミノ-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1*H*-インドール-1-カルボキシレートの調製

【化 8 8】



40

工程 1: (±)-メチル 4-((*cis*)-4-((*tert*-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ピペリジン-2-イル)ベンゾエートの調製: MeOH (0.33 M) 中の (±)-(*cis*)-ベンジル 4-((*tert*-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間

50

体 C、1.0 当量) の溶液に、窒素雰囲気下で Pd/C (10 重量%、0.12 当量) を加えた。懸濁液を脱気し、H₂ で合計 3 回パージした。混合物を H₂ (15 psi) 雰囲気下において 7 時間にわたって 20~25℃ で攪拌した。この後、LCMS は、反応の完了を示した。反応混合物を、セライトのパッドに通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、(±)-メチル 4-((cis)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ピペリジン-2-イル)ベンゾエートを無色のガムとして得た。粗生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS (ESI) m/z 475 (M+1)⁺。

【0411】

工程 2: (±)-tert-ブチル 4-((cis)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製: (±)-メチル 4-((cis)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ピペリジン-2-イル)ベンゾエート (1.0 当量) 及び tert-ブチル 4-ホルミル-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート (0.5 当量) を、MeOH (0.7 M、混合物 A) に溶解させ、20~25℃ で攪拌した。別の丸底フラスコ中で NaBH₃CN (2.0 当量) 及び ZnCl₂ (1.0 当量) を、MeOH (0.7 M、混合物 B) に溶解させた。両方の混合物を、20~25℃ で、窒素雰囲気下で激しく攪拌した。1.5 時間後、混合物 B を、混合物 A に加え、最終的な組み合わせられた反応混合物を、35℃ で 20 時間にわたって、窒素雰囲気下で攪拌した。この後、別の分量の tert-ブチル 4-ホルミル-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート (0.5 当量) を、20~25℃ で混合物に加え、さらに 24.5 時間にわたって 35℃ で攪拌を続けた。反応混合物を減圧下で蒸発させて、溶媒を除去し、残渣を EtOAc で希釈した。次に、懸濁液を H₂O で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、勾配として石油エーテル中 0%~5% の酢酸エチルで溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物を白色の固体 (52% の収率) として得た。¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃): δ 8.04 (d, J=8.4 Hz、2H)、7.65-7.62 (m, 4H)、7.56 (d, J=7.2 Hz、2H)、7.47 (d, J=3.6 Hz、1H)、7.42-7.39 (m, 2H)、7.37-7.33 (m, 4H)、6.64-6.62 (m, 2H)、3.92 (s, 3H)、3.75 (s, 3H)、3.74-3.73 (m, 1H)、3.52 (d, J=12.4 Hz、1H)、3.13 (d, J=12.4 Hz、1H)、3.05 (dd, J=11.6、2.8 Hz、1H)、2.74-2.69 (m, 1H)、2.57 (s, 3H)、1.91-1.88 (m, 1H)、1.84-1.78 (m, 2H)、1.64 (s, 2H)、1.62 (s, 9H)、1.01 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z 747 (M+1)⁺。

【0412】

工程 3: (±)-tert-ブチル 4-((cis)-4-ヒドロキシ-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製: THF (0.22 M) 中の (±)-tert-ブチル 4-((cis)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート (1.0 当量) の溶液に、0℃ で TBAF (1 M、4.0 当量) を加えた。混合物を 20~25℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を、20~25℃ で飽和 NH₄Cl 水溶液の添加によってクエンチし、混合物を EtOAc で抽出した。組み合わせられた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、勾配として石油エーテル中 0~67% の酢酸エチルで溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色の固体 (83% の収率) として得た。¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃): δ 8.07 (d, J=8.4 Hz、2H)、7.62 (d, J=7.6 Hz、2H)、7.49 (d, J=3.6 Hz、1H)、6.68 (

s, 1H)、6.62 (d, J=3.6 Hz、1H)、3.93 (s, 3H)、3.80 (s, 3H)、3.77-3.71 (m, 1H)、3.60 (d, J=12.4 Hz、1H)、3.28-3.22 (m, 2H)、2.92-2.87 (m, 1H)、2.59 (s, 3H)、2.11-2.07 (m, 1H)、2.03-2.02 (m, 1H)、1.89-1.84 (m, 1H)、1.70-1.64 (m, 1H)、1.62 (s, 9H)、1.55-1.45 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z 509 (M+1)⁺。【0413】

工程4：(±)-tert-ブチル5-メトキシ-4-((cis)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-4-(メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製：CH₂Cl₂ (0.15 M) 中の(±)-tert-ブチル4-((cis)-4-ヒドロキシ-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート (1.0 当量) の溶液に、Et₃N (2.5 当量) を加えた後、MsCl (1.8 当量) を0℃で加えた。次に、混合物を20～25℃で0.5時間攪拌した。TLC分析は、混合物の完成を示した。反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、H₂O、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、勾配として石油エーテル中0%～20%の酢酸エチルで溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色の固体 (87%の収率) として得た。¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 8.08 (d, J=8.4 Hz、2H)、7.61 (d, J=7.6 Hz、2H)、7.49 (d, J=3.6 Hz、1H)、6.68 (s, 1H)、6.55 (d, J=4.0 Hz、1H)、4.78-4.71 (m, 1H)、3.93 (s, 3H)、3.80 (s, 3H)、3.59 (d, J=12.0 Hz、1H)、3.33 (dd, J=11.6、2.6 Hz、1H)、3.24 (d, J=12.4 Hz、1H)、2.98 (s, 3H)、2.97-2.92 (m, 1H)、2.59 (s, 3H)、2.27-2.22 (m, 1H)、2.17-2.10 (m, 1H)、2.02-2.01 (m, 1H)、1.96-1.90 (m, 1H)、1.84-1.74 (m, 1H)、1.62 (s, 9H)。

【0414】

工程5：(±)-tert-ブチル4-((trans)-4-アジド-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製：DMF (0.17 M) 中の(±)-tert-ブチル5-メトキシ-4-((cis)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-4-(メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート (1.0 当量)、NaN₃ (3.0 当量) の混合物を、3時間にわたって100℃に加熱した。TLCは、反応の完了を示し、混合物を20～25℃に冷却し、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液でpH約9になるまでクエンチした。次に、有機相を分離し、水、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次に減圧下で蒸発させて、残渣を得た。残渣を、勾配として石油エーテル中0%～10%のEtOAcで溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色の固体 (71%の収率) として得た。¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 8.06 (d, J=8.4 Hz、2H)、7.63 (d, J=8.0 Hz、2H)、7.49 (d, J=4.0 Hz、1H)、6.68 (s, 1H)、6.62 (d, J=3.6 Hz、1H)、3.98-3.94 (m, 1H)、3.93 (s, 3H)、3.81 (s, 3H)、3.64 (d, J=12.0 Hz、1H)、3.54-3.51 (m, 1H)、3.31 (d, J=12.0 Hz、1H)、2.71-2.67 (m, 1H)、2.59 (s, 3H)、2.41-2.34 (m, 1H)、1.91-1.82 (m, 2H)、1.80-1.70 (m, 2H)、1.62 (s, 9H)。

【0415】

工程 6 : (±)-tert-ブチル 4-((trans)-4-アミノ-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートギ酸塩の調製: THF (0.20 M) 中の (±)-tert-ブチル 4-((trans)-4-アジド-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート (1.0 当量)、PPh₃ (1.5 当量) の混合物を脱気し、窒素で合計 3 回パージし、その後、混合物を、攪拌しながら 3 時間にわたって 50℃ に加熱した。NH₃・H₂O の水溶液 (12 M、60 当量) を混合物に加え、混合物を 50℃ でさらに 16 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、有機相を分離し、塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、勾配として 100:0~90:10 の CH₂Cl₂:MeOH で溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物をギ酸塩 (白色の固体、69% の収率) として得た。¹H-NMR (1 当量のギ酸塩、400 MHz、CD₃OD): δ 8.54 (s, 1H)、8.05 (d, J=8.4 Hz、2H)、7.65 (d, J=8.4 Hz、2H)、7.55 (d, J=4.0 Hz、1H)、6.76 (s, 1H)、6.61 (d, J=4.0 Hz、1H)、3.91 (s, 3H)、3.81 (s, 3H)、3.76 (d, J=12.1 Hz、1H)、3.72 (dd, J=10.4、3.1 Hz、1H)、3.53-3.50 (m, 2H)、2.83-2.77 (m, 1H)、2.57-2.51 (m, 4H)、2.22-2.15 (m, 1H)、2.00-1.91 (m, 2H)、1.80 (d, J=14.0 Hz、1H)、1.63 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z 508 (M+1)⁺。

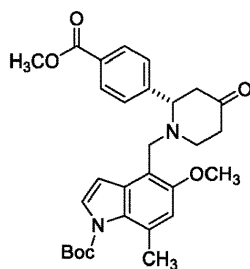
10

20

【0416】

中間体 G : (±)-tert-ブチル 5-メトキシ-4-((2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-4-オキソピペリジン-1-イル)メチル)-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製

【化 89】



中間体 G

30

-78℃で CH₂Cl₂ (0.2 M) 中の (COCl)₂ (1.2 当量) の溶液に、DMSO (2.5 当量) を加え、混合物を -78℃ で 5 分間攪拌した。CH₂Cl₂ (0.16 M) 中の tert-ブチル 4-((4-ヒドロキシ-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート (中間体 E、1 当量) の溶液を、反応温度を -78℃ に維持しながら上記の混合物に加えた。この温度での攪拌を、30 分間にわたって続けた後、Et₃N (5 当量) を加えた。冷却浴を除去し、反応混合物を 20~25℃ で 1 時間攪拌した。TLC による分析は、出発材料が消費され、1 つの主要な新しいスポットが形成されたことを示した。溶液を、0℃ で飽和 NH₄Cl 水溶液の添加によってクエンチし、混合物を EtOAc で抽出した。次に、組み合わせられた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、勾配として石油エーテル中 0%~50% の酢酸エチルで溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を含む画分を濃縮し、減圧下で乾燥させて、白色の固体 (75% の収率) を得た。¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.09 (d,

40

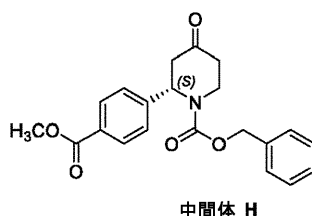
50

$J = 8 \text{ Hz}$ 、 2 H ）、 7.62 (d, $J = 8 \text{ Hz}$ 、 2 H)、 7.52 (d, $J = 4 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 6.71 (s, 1 H)、 6.61 (d, $J = 4 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 3.94 (s, 3 H)、 3.82 (s, 3 H)、 3.77 (d, $J = 12 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 3.70 (dd, $J = 12$ 、 4 Hz 、 1 H)、 3.41 (d, $J = 12 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 $3.17 - 3.09$ (m, 1 H)、 $2.78 - 2.66$ (m, 1 H)、 2.61 (s, 3 H)、 $2.59 - 2.51$ (m, 2 H)、 $2.50 - 2.42$ (m, 1 H)、 2.32 (dd, $J = 12$ 、 4 Hz 、 1 H)、 1.63 (s, 9 H)。LCMS (ESI) m/z 525 ($M+19$)⁺。

【0417】

中間体 H：ベンジル (S) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 4 - オキソ
ピペリジン - 1 - カルボキシレート の調製 10

【化90】

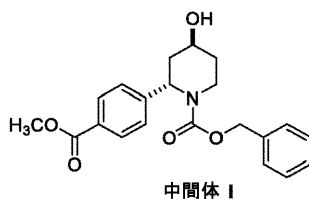


中間体 A、工程 2 経路からのラセミケトンを、キラル SFC 方法によって精製して、中
間体 H を得た。 20

【0418】

中間体 I：(±) - trans - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - (メトキシカル
ボニル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート の調製

【化91】

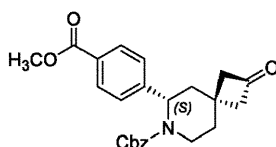


THF (0.15 M) 中の (±) - trans - ベンジル 4 - ((tert - ブチルジ
フェニルシリル) オキシ) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) ピペリジン -
1 - カルボキシレート (中間体 B、1.0 当量) の溶液に、TB AF (1.0 M、4.0
当量) を 0℃ で滴下してゆっくりと加えた。添加後、反応混合物を 20 ~ 25℃ で 16 時
間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1) による分析は、反応剤が残っ
ておらず、新しいスポットが形成されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、H
₂O で希釈し、酢酸エチルで (3 回) 抽出した。組み合わせられた有機層を乾燥させ、減圧
下で濃縮した。残渣を、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィー (勾配として石油
エーテル中 0% ~ 70% の酢酸エチルの溶離剤) によって精製した。所望の生成物を含有
する画分を濃縮し、減圧下で乾燥させて、黄色の油 (85% の収率) を得た。

【0419】

中間体 J：ベンジル (S) - 6 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 2 - オキシ
- 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレート の調製

【化 9 2】



中間体 J

工程 1：ベンジル（S）－2－（4－（メトキシカルボニル）フェニル）－4－メチレン
 ピペリジン－1－カルボキシレートの調製：THF（0.17M）中のメチルトリフェ
 ニルホスホニウムブロミド（1.5当量）の冷却された（－20℃）懸濁液を含む、窒素
 パージされた、火力乾燥されたフラスコに、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドの
 溶液（THF中1M、1.5当量）を加えた。混合物を窒素雰囲気下において－20℃で
 2時間攪拌し、その後、THF（0.57M）中のベンジル（S）－2－（4－（メトキシ
 カルボニル）フェニル）－4－オキソピペリジン－1－カルボキシレート（中間体I、
 1.0当量）の溶液を加えた。反応混合物を、20～25℃にゆっくりと温め、窒素雰
 囲気下で64時間攪拌した。反応混合物を、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAc
 で希釈した。水性層を分離し、EtOAcで3回抽出した。組み合わされた有機層を塩
 水で洗浄し、減圧下で濃縮し、シリカプレカートリッジに適用し、勾配としてヘキサン中
 0～100%のEtOAcで溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによ
 って精製した。ヘキサン中35%のEtOAcで溶離する主要なピークからの画分を組
 み合わせて、減圧下で濃縮して、無色油（14%の収率）を得た。LCMS（ESI）m/z
 366（M+1）⁺。

【0420】

工程 2：ベンジル（6S）－1，1－ジクロロ－6－（4－（メトキシカルボニル）フェ
 ニル）－2－オキソ－7－アザスピロ〔3.5〕ノナン－7－カルボキシレートの調製
 ：窒素雰囲気下でエーテル（0.18M）中のベンジル（S）－2－（4－（メトキシ
 カルボニル）フェニル）－4－メチレンピペリジン－1カルボキシレート（1.0当量）及
 び亜鉛－銅カップル（14当量）の懸濁液に、1，2－ジメトキシエタン（3.3M）中
 の2，2，2－トリクロロアセチルクロリド（3.3当量）の溶液を滴下して加えた。反
 応混合物を20～25℃で18時間攪拌し、その後、1，2－ジメトキシエタン（3.3
 M）中のさらなる2，2，2－トリクロロアセチルクロリド（9.75当量）を加え、反
 応混合物を20～25℃でさらに6時間攪拌した。反応混合物を、0℃で、飽和NaHCO₃
 水溶液でクエンチし、ろ過し、固体をEtOAcで洗浄した。水性層を分離し、Et
 OAcで3回抽出した。組み合わされた有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ
 、減圧下で濃縮し、ヘキサン勾配中0～100%のEtOAcで溶離するカラムクロマト
 グラフィーによって精製した。ヘキサン中ほぼ80%のEtOAcで溶離する主要なピー
 クからの画分を組み合わせて、減圧下で濃縮して、オレンジ色の油（92%の収率）を
 得た。LCMS（ESI）m/z 476（M+1）⁺。

【0421】

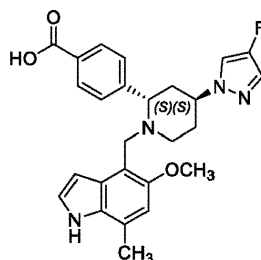
工程 3：ベンジル（S）－6－（4－（メトキシカルボニル）フェニル）－2－オキソ
 －7－アザスピロ〔3.5〕ノナン－7－カルボキシレートの調製：メタノール中の飽和
 NH₄Cl（0.2M）中のベンジル（6S）－1，1－ジクロロ－6－（4－（メトキシ
 カルボニル）フェニル）－2－オキソ－7－アザスピロ〔3.5〕ノナン－7－カルボ
 キシレート（1.0当量）の溶液に、20～25℃で亜鉛粉末（5.8当量）を加えた。
 反応混合物を20～25℃で19時間攪拌した。混合物を、シリカゲルプレカートリッ
 ジに適用し、ヘキサン勾配中0～100%のEtOAcで溶離する、シリカゲルを通したカ
 ラムクロマトグラフィーによって精製した。ヘキサン中78%のEtOAcで溶離する主
 要なピークからの画分を組み合わせて、減圧下で濃縮して、白色の固体（86%の収率）
 を得た。LCMS（ESI）m/z 408（M+1）⁺。

【0422】

実施例の調製

実施例 1：4-((2S, 4S)-4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸の調製

【化93】



実施例 1

工程 1：(±)-trans-tert-ブチル 4-((4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製：THF (0.5 M) 中の 4-フルオロ-1H-ピラゾール (3.0 当量)、(±)-cis-tert-ブチル 4-((4-ヒドロキシ-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート (中間体 E、1.0 当量)、トリフェニルホスフィン (3.0 当量) の混合物を脱気し、N₂ で合計 3 回パージし、混合物を 0℃ に冷却した。この後、ジ-イソプロピルジアゼン-1, 2-ジカルボキシレート (3.0 当量) を、0℃ で反応混合物に加えた。混合物を 10℃ で 16 時間攪拌し、次に混合物を 30℃ で 20 時間攪拌した。LCMS は、約 19% の所望の生成物が検出されたことを示した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で抽出した。有機層をろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。混合物を、勾配として石油エーテル中 0% ~ 21% の酢酸エチルの溶離剤を用いて、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製した。粗生成物を黄色のガムとして単離した。LCMS (ESI) m/z 576 (M+1)⁺。

【0423】

工程 2：(±)-trans-4-((4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸の調製：(±)-trans-tert-ブチル 4-((4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート (1.0 当量) の溶液に、5.6 M の LiOH/THF/MeOH 水溶液 (13.0 当量の LiOH、v/v/v、4/7/7) を加えた。混合物を、16 時間にわたって 70℃ で加熱しながら攪拌した。LCMS は、加水分解の完了を示し、その後、混合物を冷却し、反応物を、酢酸で pH 約 6 になるまでクエンチした。混合物を、分取 HPLC (カラム：Welch Xtimate C18; 移動相：6 分間にわたって勾配として水中 18% ~ 48% の CH₃CN + 0.225% のギ酸) によって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、一晚凍結乾燥させて、表題生成物を黄色のガム (ギ酸塩、22% の収率) として得た。LCMS (ESI) m/z 462 (M+1)⁺。

【0424】

工程 3：4-((2S, 4S)-4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸の調製：ラセミ化合物 (±)-trans-tert-ブチル 4

ー（（2S, 4S）-4-（4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル）-1-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）ピペリジン-2-イル）安息香酸（1.0当量）を、キラルSFCカラムクロマトグラフィー（カラム：Phenomenex-Cellulose-2（250mm×30mm、10μm）；移動相：50%のEtOH+0.1%のNH₃・H₂O／50%のscCO₂）によって分離して、表題化合物を薄いピンク色の固体（25%の収率）として得た。¹H-NMR（400MHz、CD₃OD）：δ 8.44（bs、1H）、8.15（d、J=8.0Hz、2H）、7.83（d、J=4.8Hz、1H）、7.66（d、J=8.0Hz、2H）、7.55（d、J=4.0Hz、1H）、7.29（d、J=3.2Hz、1H）、6.74（s、1H）、6.27（d、J=2.8Hz、1H）、4.81-4.85（m、1H）、4.61（bs、1H）、4.32（d、J=12.4Hz、1H）、4.09（d、J=12.4Hz、1H）、3.75（s、3H）、3.48-3.56（m、1H）、3.36-3.45（m、1H）、2.66（d、J=6.0Hz、2H）、2.49（s、3H）、2.44（d、J=2.8Hz、2H）。¹⁹F-NMR（376MHz、CD₃OD）：δ 179.54（s）。LCMS（ESI）m/z 462（M+1）⁺。

10

【0425】

4-フルオロ-1H-ピラゾールを、工程1における表中の対応する市販のピラゾールで置き換えることにより、実施例1と同様の方法で以下の化合物を調製した。

20

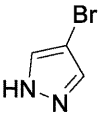
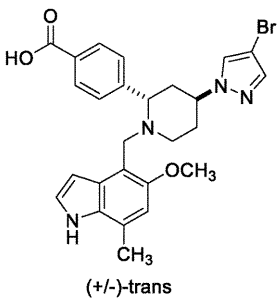
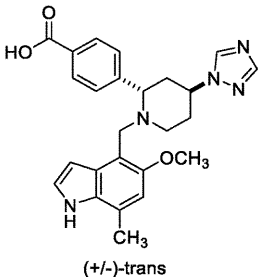
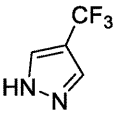
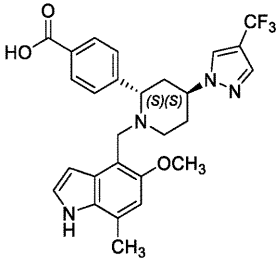
【0426】

30

40

50

【表 5 8】

実施例	使用される 中間体	構造	MW	MS (ESI+)
実施例 2		 (+/-)-trans (±)-trans-4-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	522.13	523 (M+1) [⊕]
実施例 3		 (+/-)-trans (±)-trans-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	445.52	446 (M+1) [⊕]
実施例 4		 4-((2S,4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	512.53	513 (M+1) [⊕]

【0 4 2 7】

10

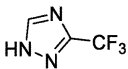
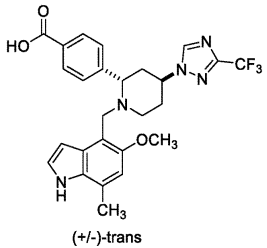
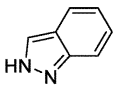
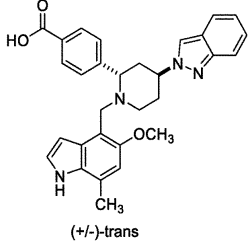
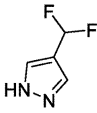
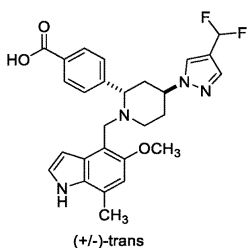
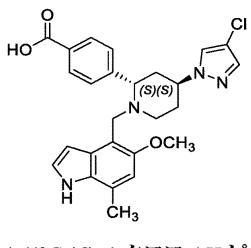
20

30

40

50

【表 5 9】

実施例 5		 (±)-trans-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	513.52	514 (M+1) [⊕]
実施例 6		 (±)-trans-4-(4-(2H-インダゾール-2-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	494.60	495 (M+1) [⊕]
実施例 7		 (±)-trans-4-(4-(4-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	494.54	495 (M+1) [⊕]
実施例 8		 4-((2S,4S)-4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	478.98	479 (M+1) [⊕]

【0428】

実施例 9：(±)-trans-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸の調製

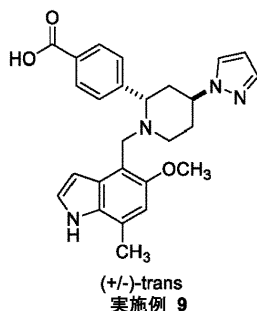
10

20

30

40

【化 9 4】



10

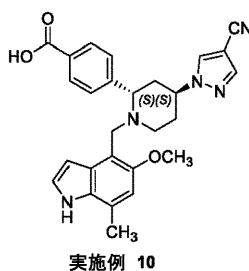
磁気攪拌子、Teflonキャップを備えたガラスバイアル中、窒素下において、(±)-trans-tert-ブチル4-((4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート(1.0当量、実施例2、工程1に従って合成される)、tBuBrettPhos-Pd-G3(0.05当量)、ナトリウムtert-ペントキシド(1.2当量)、メタノール(2.0当量)及び1,4-ジオキサン(0.3M)を加えた。得られた混合物を10分間にわたって窒素でパージしてから、18時間にわたって60℃で、窒素下で加熱した。この後、LCMSは、生成物の形成を示した。反応混合物を、逆相プレカートリッジに直接充填した。勾配として90:10~0:100の水:MeCN+0.1%のギ酸で溶離し、全てのピークを収集する、C18カラムを通した逆相カラムクロマトグラフィーによる精製。所望の生成物を含む画分を濃縮し、一晚凍結乾燥させて、表題生成物を白色の粉末(52%の収率)として得た。LCMS(ESI)m/z 445(M+1)⁺。

20

【0429】

実施例10: 4-((2S,4S)-4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸の調製

【化 9 5】



30

工程1: (±)-cis-ベンジル4-ヒドロキシ-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製: THF(0.17M)中の(±)-cis-ベンジル4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(中間体C、1.0当量)の溶液に、0℃でTBAF(THF中1M、2.0当量)を加え、混合物を温め、20~25℃で2時間攪拌した。残渣をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。組み合わされた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。混合物を、勾配として石油エーテル中0%~50%の酢酸エチルの溶離剤を用いて、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を含む画分を濃縮し、減圧下で乾燥させて、白色の固体(95%の収率)を得た。

40

【0430】

50

工程 2 : (±) - *trans* - ベンジル 4 - (4 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート
の調製 : THF (0.11 M) 中の (±) - *cis* - ベンジル 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.0 当量)
の溶液に、PPh₃ (1.2 当量)、1 H - ピラゾール - 4 - カルボニトリル (1.2 当量)
及び DIAD (1.2 当量) を 0 °C で加えた。混合物を 20 ~ 25 °C で 16 時間攪拌
した。LCMS 及び TLC 分析は、生成物形成を示す。反応混合物を減圧下で濃縮して、
残渣を得た。残渣を H₂O で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。組み合わされた有機層を
塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、
勾配として石油エーテル中 0 % ~ 30 % の酢酸エチルで溶離する、シリカゲルを通
したカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、
減圧下で乾燥させて、無色油 (35 % の収率) を得た。LCMS (ESI) *m/z* 445 (M + 1)⁺。

10

【0431】

工程 3 : (±) - *trans* - メチル 4 - (4 - (4 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 2 - イル) ベンゾエートの調製 : THF (0.34 M) 中の (±) - *trans* - ベンジル 4 - (4 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.0 当量) の
溶液に、10 重量 % の Pd/C (0.2 当量) を加え、混合物を脱気し、N₂ で 3 回パー
ジし、その後、N₂ を H₂ で置き換え、混合物を 3 回パージした。混合物を H₂ (15 p
s i) 雰囲気下において 20 ~ 25 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は、所望の生成物を示
した。反応混合物を、セライトのパッドに通してろ過し、ケーキを CH₂Cl₂ で洗浄し、
ろ液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色の油として得た。粗表題生成物をさらに精製
せずに次の工程に使用した。LCMS (ESI) *m/z* 311 (M + 1)⁺。

20

【0432】

工程 4 : (±) - *trans* - *tert* - ブチル 4 - ((4 - (4 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート
の調製 : DCE (0.13 M) 中の (±) - *trans* - メチル 4 - ((4 - (4 - シア
ノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 2 - イル) ベンゾエート (1.0 当量)
の溶液に、*tert* - ブチル 4 - ホルミル - 5 - メトキシ - 7 - メチル - インドール - 1
- カルボキシレート (1.2 当量) 及び NaBH(OAc)₃ (2.8 当量) を加えた。
得られた混合物を 20 ~ 25 °C で 12 時間攪拌した。TLC は、出発材料が完全に消費さ
れ、1 つの主要な新しいスポットが形成されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮
して、残渣を得た。残渣を、勾配として石油エーテル中 0 % ~ 35 % の酢酸エチルで溶離
する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を
含有する画分を濃縮し、減圧下で乾燥させて、無色油 (72 % の収率) を得た。LCMS
(ESI) *m/z* 606 (M + 23)⁺。

30

【0433】

工程 5 : *tert* - ブチル 4 - ((2 S, 4 S) - 4 - (4 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレートの調
製 : (±) - *trans* - *tert* - ブチル 4 - [[(4 - (4 - シアノピラゾール - 1
- イル) - 2 - (4 - メトキシカルボニルフェニル) - 1 - ピペリジル] メチル] - 5 -
メトキシ - 7 - メチル - インドール - 1 - カルボキシレート (1.0 当量) の試料を、キ
ラル SFC カラムクロマトグラフィー (カラム : Phenomenex - Cellulose - 2 (250 mm × 50 mm, 10 μm) ; 移動相 : 45 % の EtOH + 55 % の s
c CO₂ 中 0.1 % の NH₃ · H₂O EtOH) を用いて、対応する鏡像異性体のそれ
ぞれに分離して、表題化合物 (39 % の収率) を白色の固体として得た。LCMS (ESI)
m/z 606 (M + 23)⁺。

40

50

【0434】

工程6：4-((2S, 4S)-1-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸の調製：THF (0.06M) 及びH₂O (0.06M) 中のtert-ブチル4-((2S, 4S)-4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート (1.0当量) の溶液に、LiOH・H₂O (4.0当量) を加えた。混合物を20～25℃で2時間攪拌し、その後、LCMS分析は、所望の生成物の形成を示した。残渣をH₂Oで希釈し、EtOAcで3回抽出した。組み合わされた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、白色の固体を得て、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS (ESI) m/z 570 (M+1)⁺。

10

【0435】

工程7：4-((2S, 4S)-4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸の調製：CH₂Cl₂ (0.1M) 及びTFA (0.005M) 中の4-((2S, 4S)-1-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸 (1.0当量) の溶液を、20～25℃で2時間攪拌した。LCMSは、生成物の形成を示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 8.51 (s, 1H)、8.25 (bs, 1H)、8.19 (d, J=8.0Hz, 2H)、8.09 (s, 1H)、7.71 (d, J=8.0Hz, 2H)、7.31 (d, J=4.0Hz, 1H)、6.77 (s, 1H)、6.30 (d, J=4.0Hz, 1H)、4.91-5.00 (m, 2H)、4.36 (d, J=12.0Hz, 1H)、4.17 (d, J=12.0Hz, 1H)、3.77 (s, 3H)、3.54-3.67 (m, 1H)、3.43-3.51 (m, 1H)、2.71 (bs, 2H)、2.42-2.59 (m, 5H)。LCMS (ESI) m/z 470 (M+1)⁺。

20

【0436】

工程2中の1H-ピラゾール-4-カルボニトリルを、以下の表に列挙される対応するピラゾールで置き換えることにより、実施例10と同様の方法で以下の化合物を調製した。

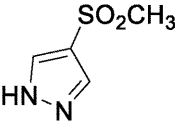
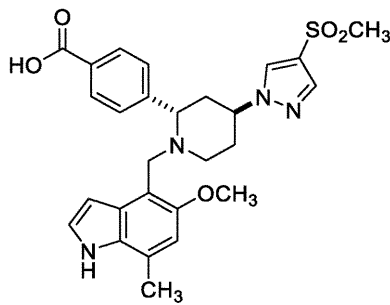
30

【0437】

40

50

【表 6 0】

実施例	使用される 中間体	構造	MW	MS (ESI+)
実施例 11		 (+/-)-trans (±)-trans-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	522.19	523 (M+1) [⊕]

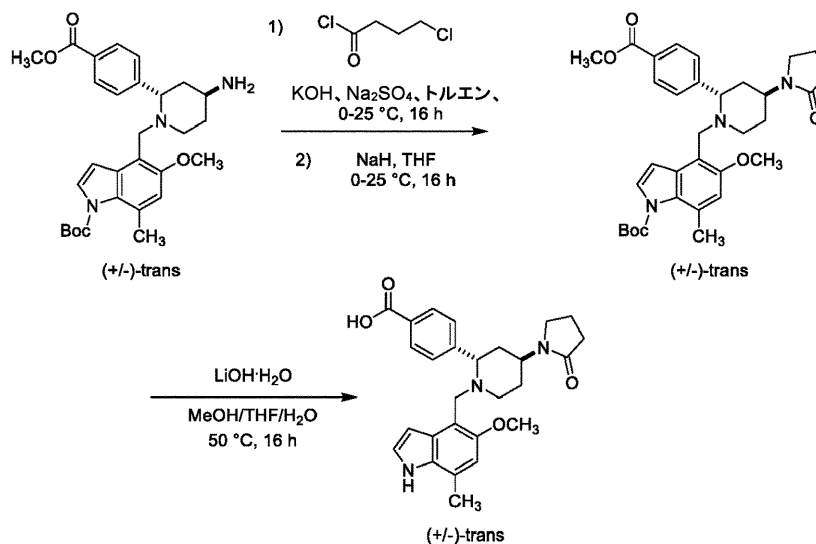
10

【0438】

20

実施例 12：(±)-trans-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸の調製

【化 9 6】



30

実施例 12

40

工程 1：(±)-tert-ブチル 5-メトキシ-4-((trans)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート

の調製：トルエン (0.25 M) 中の (±)-tert-ブチル 4-((trans)-4-アミノ-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート (1.0 当量) 及び Na_2SO_4 (1.2 当量) の溶液に、 KOH (3.0 当量) を加えた後、 0°C でトルエン (1.48 M) 中の 4-クロロブタノイルクロリド (1.0 当量) を加えた。次に、混合物を $20\sim 25^\circ\text{C}$ で 16 時間攪拌した。この後、混合物をろ過し、減圧下で濃縮

50

して、溶媒を除去した。残渣をTHF (0.03M)で希釈し、懸濁液を0℃に冷却した。固体NaH (鉱油中60%、10.0当量)をゆっくりと加え、得られた混合物を20～25℃で16時間攪拌した。反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液の添加によってクエンチし、水性層をEtOAcで抽出した。組み合わせられた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、勾配としてCH₂Cl₂中0～10%のMeOHで溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を無色の液体(42%の収率)として得た。LCMS (ESI) m/z 576 (M+1)⁺。

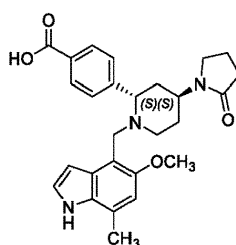
【0439】

工程2: (±)-trans-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸の調製: (±)-tert-ブチル5-メトキシ-4-(((trans)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート(1.0当量)の溶液に、0.8MのLiOH/THF/MeOH水溶液(13.0当量のLiOH、v/v/v、2/1/1)を加えた。混合物を、16時間にわたって攪拌しながら50℃に加熱した。LCMS分析は、加水分解を示し、混合物を冷却し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。¹H-NMR (400MHz、CD₃OD): δ 8.40 (s, 0.5H)、8.16 (d, J=8.0Hz、2H)、7.69 (d, J=8.0Hz、2H)、7.33 (d, J=2.8Hz、1H)、6.78 (s, 1H)、6.38 (d, J=2.8Hz、1H)、4.68 (d, J=9.2Hz、1H)、4.39 (d, J=12.4Hz、1H)、4.23 (d, J=12.4Hz、1H)、4.11 (s, 1H)、3.80 (s, 3H)、3.77-3.72 (m, 2H)、3.42-3.40 (m, 2H)、2.57-2.52 (m, 1H)、2.49 (s, 3H)、2.48-2.44 (m, 2H)、2.38-2.34 (m, 2H)、2.19-2.07 (m, 3H)。LCMS (ESI) m/z 462 (M+1)⁺。

【0440】

実施例13: 4-(((2S, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸の調製

【化97】



実施例 13

工程1: tert-ブチル5-メトキシ-4-(((2S, 4S)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製: ラセミ化合物(±)-tert-ブチル5-メトキシ-4-(((trans)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート(実施例12の工程1)を、80mL/分の流量及び40℃のカラム温度で、勾配として40:60のヘプタン:EtOH+0.1%のNH₃・H₂Oで溶離するREGIS (S, S) WHEELK-O1 (250mm×25mm、10μm)カラムを通したキラルカラムSF

Cクロマトグラフィーによってさらに分離した。所望の生成物を含有する画分を濃縮して、表題化合物を黄色の固体（33%の収率）として得た。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz、 CDCl_3 ）： δ 7.99（d， $J=8.3\text{ Hz}$ 、2H）、7.58（d， $J=8.3\text{ Hz}$ 、2H）、7.53（d， $J=3.8\text{ Hz}$ 、1H）、6.70–6.69（m，2H）、4.22–4.18（m，1H）、4.02（d， $J=12.3\text{ Hz}$ 、1H）、3.90（s，3H）、3.88–3.87（m，1H）、3.84（s，3H）、3.82–3.79（m，1H）、3.61–3.52（m，2H）、3.41–3.37（m，1H）、2.84–2.78（m，1H）、2.61（s，3H）、2.43–2.36（m，3H）、2.27–2.22（m，1H）、2.11–2.01（m，4H）、1.63（s，9H）。LCMS（ESI） m/z 576（ $M+1$ ） $^+$ 。

10

【0441】

工程2：4-（（2S，4S）-1-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-4-（2-オキソピロリジン-1-イル）ピペリジン-2-イル）安息香酸の調製：tert-ブチル5-メトキシ-4-（（（2S，4S）-2-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-4-（2-オキソピロリジン-1-イル）ピペリジン-1-イル）メチル）-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート（1.0当量）の溶液に、2.14 MのLiOH/THF/MeOH水溶液（18.0当量のLiOH、 $v/v/v$ 、2/1/1）を加えた。混合物を50℃で16時間攪拌した。LCMSは、反応の完了を示した。反応混合物をろ過し、ろ過ケーキをMeOHで洗浄した。得られたろ液を、酢酸でpH約7になるまで酸性化し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz、 CD_3OD ）： δ 8.38（s，0.5H）、8.14（d， $J=8.4\text{ Hz}$ 、2H）、7.67（d， $J=8.4\text{ Hz}$ 、2H）、7.31（d， $J=3.2\text{ Hz}$ 、1H）、6.77（s，1H）、6.37（d， $J=3.0\text{ Hz}$ 、1H）、4.66（dd， $J=11.2$ 、2.8 Hz、1H）、4.38（d， $J=12.8\text{ Hz}$ 、1H）、4.21（d， $J=12.8\text{ Hz}$ 、1H）、4.18–4.10（m，1H）、3.78（s，3H）、3.76–3.70（m，2H）、3.40–3.37（m，2H）、2.58–2.54（m，1H）、2.50（s，3H）、2.50–2.44（m，2H）、2.39–2.32（m，2H）、2.19–2.09（m，2H）、2.09–2.01（m，1H）。LCMS（ESI） m/z 462（ $M+1$ ） $^+$ 。

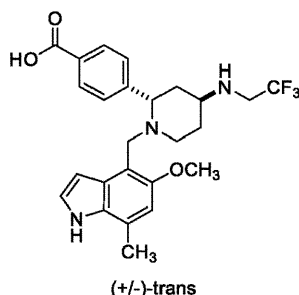
20

30

【0442】

実施例14：（±）-trans-4-（1-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-4-（（2，2，2-トリフルオロエチル）アミノ）ピペリジン-2-イル）安息香酸の調製

【化98】



実施例 14

40

工程1：（±）-tert-ブチル5-メトキシ-4-（（（trans）-2-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-4-（（2，2，2-トリフルオロエチル）アミノ）ピペリジン-1-イル）メチル）-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製：ジオキサン（0.10 M）中の（±）-tert-ブチル4-（（（tr

50

a n s) - 4 - アミノ - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (中間体 F、1.0 当量)、2, 2, 2 - トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (2.0 当量) 及び Et N (i P r)₂ (6.0 当量) の混合物を、N₂ 雰囲気下で 16 時間にわたって 80℃ に加熱した。LCMS は、この後、反応の完了を示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 TLC (Si O₂、ヘキサン : Et O A c = 1 : 1) によって精製して、表題化合物を黄色の固体 (95 % の収率) として得た。LCMS (E S I) m / z 590 (M + 1)⁺。

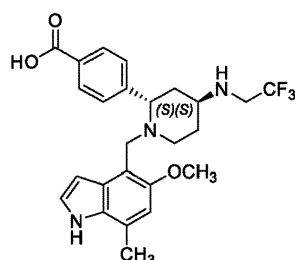
【 0 4 4 3 】

工程 2 : (±) - t r a n s - 4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸の調製 : (±) - t e r t - ブチル 5 - メトキシ - 4 - ((t r a n s) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 4 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (1.0 当量) の溶液に、1.98 M の L i O H / T H F / M e O H 水溶液 (18.0 当量の L i O H、v / v / v、2 / 1 / 1) を加えた。混合物を 50℃ で 16 時間攪拌し、その後、LCMS 分析は、完了を示した。反応混合物をろ過し、ろ過ケーキを M e O H で洗浄し、ろ液を、酢酸で p H 約 7 になるまで酸性化した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。¹ H - N M R (400 M H z、C D₃ O D) : δ 8.34 (s, 1 H)、8.18 (d, J = 8.4 H z、2 H)、7.68 (d, J = 8.0 H z、2 H)、7.32 (d, J = 3.2 H z、1 H)、6.77 (s, 1 H)、6.32 (s, 1 H)、4.90 (s, 1 H)、4.34 (d, J = 12.4 H z、1 H)、4.21 (d, J = 12.4 H z、1 H)、3.76 (s, 3 H)、3.69 - 3.62 (m, 1 H)、3.35 - 3.32 (m, 2 H)、3.30 - 3.26 (m, 1 H)、3.26 - 3.18 (m, 1 H)、2.51 (s, 3 H)、2.34 - 2.26 (m, 1 H)、2.16 - 2.12 (m, 1 H)、2.05 - 2.04 (m, 1 H)、1.95 - 1.91 (m, 1 H)。LCMS (E S I) m / z 476 (M + 1)⁺。

【 0 4 4 4 】

実施例 15 : 4 - ((2 S, 4 S) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸の調製

【 化 9 9 】



実施例 15

工程 1 : t e r t - ブチル 5 - メトキシ - 4 - (((2 S, 4 S) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 4 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレートの調製 : ラセミ化合物、(±) - t e r t - ブチル 5 - メトキシ - 4 - (((t r a n s) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 4 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレートを、実施例 14 の工程 1 から得た。t r a n s - 配置鏡像異性体を、60 m L / 分の流量及び 40℃ のカラム温度で、勾配として 85 : 15 の E t O H + 0.1

%の $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ： $i\text{PrOH}$ で溶離する $\text{DAICEL CHIRALPAK AD}$ （ $250\text{mm} \times 30\text{mm}$ 、 $10\mu\text{m}$ ）カラムを通したキラル SFC によってさらに分離した。所望の生成物を含有する画分を濃縮して、表題化合物を黄色の固体（29%の収率）として得た。 $^1\text{H-NMR}$ （ 400MHz 、 CD_3OD ）： δ 7.95（d, $J=8.0\text{Hz}$ 、2H）、7.54（d, $J=8.0\text{Hz}$ 、2H）、7.43（d, $J=3.6\text{Hz}$ 、1H）、6.65（s, 1H）、6.48（d, $J=3.6\text{Hz}$ 、1H）、3.82（s, 3H）、3.69（s, 3H）、3.59–3.64（m, 2H）、3.08–3.18（m, 2H）、2.92（s, 1H）、2.58–2.60（m, 2H）、2.44（s, 3H）、1.60–1.89（m, 4H）、1.52（s, 9H）。 LC-MS （ ESI ） m/z 590（ $\text{M}+1$ ） $^+$ 。

10

【0445】

工程2：4-（（2S, 4S）-1-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-4-（（2, 2, 2-トリフルオロエチル）アミノ）ピペリジン-2-イル）安息香酸の調製： tert -ブチル5-メトキシ-4-（（（2S, 4S）-2-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-4-（（2, 2, 2-トリフルオロエチル）アミノ）ピペリジン-1-イル）メチル）-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート（1.0当量）の溶液に、1.53Mの $\text{LiOH}/\text{THF}/\text{MeOH}$ 水溶液（18.0当量の LiOH 、 $v/v/v$ 、2/1/1）を加えた。混合物を 50°C で16時間攪拌し、その後、 LCMS は、反応の完了を示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、 THF 及び MeOH を除去し、水に残っている反応混合物に加えた。得られた混合物を、飽和 KHSO_4 水溶液で pH 約7になるまで中和し、 EtOAc で抽出した。組み合わせられた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。 $^1\text{H-NMR}$ （ 400MHz 、 CD_3OD ）： δ 8.34（s, 1H）、8.18（d, $J=8.0\text{Hz}$ 、2H）、7.68（d, $J=8.0\text{Hz}$ 、2H）、7.32（d, $J=3.2\text{Hz}$ 、1H）、6.77（s, 1H）、6.32（s, 1H）、4.84（s, 1H）、4.34（d, $J=11.2\text{Hz}$ 、1H）、4.21（d, $J=12.8\text{Hz}$ 、1H）、3.76（s, 3H）、3.69–3.62（m, 1H）、3.36–3.32（m, 2H）、3.28–3.26（m, 1H）、3.23（s, 1H）、2.51（s, 3H）、2.34–2.26（m, 1H）、2.16–2.03（m, 2H）、1.95–1.91（m, 1H）。 LCMS （ ESI ） m/z 476（ $\text{M}+1$ ） $^+$ 。

20

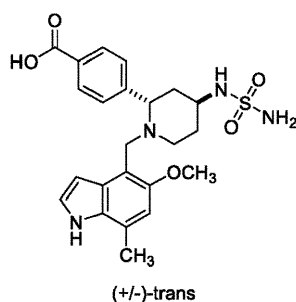
30

【0446】

実施例16：（±）- trans -4-（1-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-4-（スルファモイルアミノ）ピペリジン-2-イル）

安息香酸の調製

【化100】



(+/-)-trans

実施例 16

40

工程1：（±）- tert -ブチル5-メトキシ-4-（（（ trans ）-2-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-4-（スルファモイルアミノ）ピペリジン-1-イル）メチル）-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製： CH_2

50

Cl₂ (0.05 M) 中の (±)-tert-ブチル 4-((trans)-4-アミノ-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート (中間体 F、1.0 当量) の溶液に、Et₃N (3.0 当量) 及び NH₂SO₂Cl (2.0 当量) を 0℃ で加えた。次に、混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。粗混合物を、勾配として CH₂Cl₂ 中 0~10% の MeOH の溶離剤を用いて、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を無色の液体 (23% の収率) として得た。LCMS (ESI) m/z 587 (M+1)⁺。

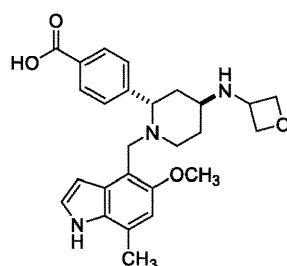
【0447】

工程 2: (±)-trans-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(スルファモイルアミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸ギ酸塩の調製: (±)-tert-ブチル 5-メトキシ-4-((trans)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-4-(スルファモイルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート (1.0 当量) の溶液に、0.12 M の LiOH/THF/MeOH 水溶液 (13.0 当量の LiOH、v/v/v、2/1/1) を加えた。混合物を、16 時間にわたって 50℃ で攪拌しながら加熱した。LCMS は、加水分解の完了を示し、その後、混合物を冷却し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。¹H-NMR (400 MHz、CD₃OD): δ 8.29 (s, 1H)、8.19 (d, J=8.0 Hz、2H)、7.69 (d, J=7.6 Hz、2H)、7.33 (d, J=3.2 Hz、1H)、6.77 (s, 1H)、6.33 (s, 1H)、4.38 (d, J=12.4 Hz、1H)、4.20 (d, J=12.4 Hz、1H)、3.83 (s, 1H)、3.77 (s, 3H)、3.63-3.56 (m, 1H)、3.41-3.37 (m, 2H)、2.51 (s, 3H)、2.43-2.40 (m, 1H)、2.36-2.32 (m, 1H)、2.20-2.14 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 473 (M+1)⁺。

【0448】

実施例 17: (±)-trans-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(オキセタン-3-イルアミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸の調製

【化 101】



(+/-)-trans

実施例 17

工程 1: (±)-tert-ブチル 5-メトキシ-4-((trans)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-4-(オキセタン-3-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製: MeOH (0.08 M) 中の (±)-tert-ブチル 4-((trans)-4-アミノ-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート (中間体 F、1.0 当量) の溶液に、オキセタン-3-オン (3.0 当量)、ZnCl₂ (4.0 当量) 及び NaBH₃CN (3.0 当量) を 0℃ で加えた。混合物を 50℃ に加熱し、この温度で 14 時間又は LCMS が完了を示すまで攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ過ケーキを M

e O Hで洗浄した。得られたろ液を減圧下で濃縮して、残渣を得て、それを、分取 T L C (S i O ₂、100%の E t O A c) によって精製して、表題化合物を黄色の固体 (6 8 %の収率) として得た。L C M S (E S I) m / z 564 (M + 1) ⁺。

【0449】

工程2: (±) - t r a n s - 4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (オキシタン - 3 - イルアミノ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸の調製: (±) - t e r t - ブチル 5 - メトキシ - 4 - (((t r a n s) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 4 - (オキシタン - 3 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (1 . 0 当量) の溶液に、0 . 9 6 M の L i O H / T H F / M e O H 水溶液 (1 8 . 0 当量の L i O H 、 v / v / v 、 2 / 1 / 1) を加えた。混合物を 5 0 ° C で 1 6 時間攪拌し、その後、L C M S は、反応の完了を示した。反応混合物をろ過し、ろ過ケーキを M e O H で洗浄した。得られたろ液を、酢酸で p H = 6 ~ 7 になるまで酸性化した (1 8 % の収率) 。¹ H - N M R (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) : δ 8 . 3 7 (s , 1 H) 、 8 . 1 8 (d , J = 8 . 0 H z 、 2 H) 、 7 . 6 8 (d , J = 8 . 0 H z 、 2 H) 、 7 . 3 2 (d , J = 3 . 2 H z 、 1 H) 、 6 . 7 6 (s , 1 H) 、 6 . 3 2 (d , J = 3 . 2 H z 、 1 H) 、 4 . 8 4 - 4 . 8 3 (m , 4 H) 、 4 . 5 9 - 4 . 5 5 (m , 2 H) 、 4 . 3 5 (d , J = 1 2 . 8 H z 、 1 H) 、 4 . 1 6 (d , J = 1 2 . 8 H z 、 1 H) 、 4 . 1 4 - 4 . 0 6 (m , 1 H) 、 3 . 7 5 (s , 3 H) 、 3 . 6 8 - 3 . 6 0 (m , 1 H) 、 3 . 1 1 (s , 1 H) 、 2 . 5 1 (s , 3 H) 、 2 . 3 5 - 2 . 3 2 (m , 1 H) 、 2 . 0 7 - 2 . 0 2 (m , 2 H) 、 1 . 8 4 (d , J = 1 5 . 2 H z 、 1 H) 。 L C M S (E S I) m / z 450 (M + 1) ⁺。

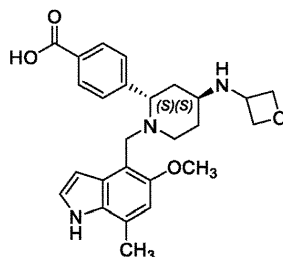
10

20

【0450】

実施例 18: 4 - ((2 S , 4 S) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (オキシタン - 3 - イルアミノ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸の調製

【化102】



実施例 18

30

工程1: t e r t - ブチル 5 - メトキシ - 4 - (((2 S , 4 S) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 4 - (オキシタン - 3 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレートの調製: ラセミ (±) - t e r t - ブチル 5 - メトキシ - 4 - (((t r a n s) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 4 - (オキシタン - 3 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレートを、工程1、実施例 17 に従って調製した。t r a n s - 配置鏡像異性体を、140 mL / 分の流量及び 4 0 ° C のカラム温度で、勾配として 6 0 : 4 0 の s c C O ₂ : E t O H + 0 . 1 % の N H ₃ · H ₂ O で溶離する D A I C E L C H I R A L P A K I G (2 5 0 m m × 5 0 m m 、 1 0 μ M カラム) を通したキラル S F C クロマトグラフィーによってさらに分離した。所望の生成物を含有する画分を濃縮して、表題生成物を黄色の固体 (3 7 % の収率) として得た。L C M S (E S I) m / z 564 (M + 1) ⁺。

40

【0451】

50

工程 2 : 4 - ((2 S , 4 S) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (オキセタン - 3 - イル アミノ) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸ギ酸塩の調製 : *tert*-ブチル 5 - メトキシ - 4 - (((2 S , 4 S) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 4 - (オキセタン - 3 - イル アミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (1 . 0 当量) の混合物に、2 . 6 M の *LiOH* / *THF* / *MeOH* 水溶液 (13 . 0 当量の *LiOH*、*v* / *v* / *v*、2 / 1 / 1) を加えた。混合物を、16 時間にわたって 50 °C で攪拌しながら加熱した。LCMS は、加水分解の完了を示し、その後、混合物を冷却し、反応物をクエンチした (43 % の収率) 。¹H-NMR (400 MHz、CD₃OD) : δ 8 . 28 (s , 1 H)、8 . 18 (d , J = 8 . 0 Hz、2 H)、7 . 69 (d , J = 8 . 0 Hz、2 H)、7 . 32 (d , J = 3 . 2 Hz、1 H)、6 . 77 (s , 1 H)、6 . 32 (d , J = 2 . 8 Hz、1 H)、4 . 83 (m , 2 H)、4 . 60 - 4 . 54 (m , 2 H)、4 . 35 - 4 . 17 (m , 2 H)、4 . 12 - 4 . 10 (m , 1 H)、3 . 76 (s , 3 H)、3 . 69 - 3 . 62 (m , 1 H)、3 . 29 - 3 . 28 (m , 2 H)、3 . 11 (s , 1 H)、2 . 51 (s , 3 H)、2 . 35 - 2 . 28 (m , 1 H)、2 . 07 - 2 . 01 (m , 2 H)、1 . 86 - 1 . 82 (m , 1 H) . LCMS (ESI) *m/z* 450 (*M* + 1)⁺ .

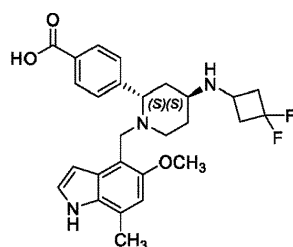
10

【 0 4 5 2 】

実施例 19 : 4 - ((2 S , 4 S) - 4 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - イル) 安息香酸の調製

20

【 化 1 0 3 】



実施例 19

30

工程 1 : ベンジル (2 S) - 4 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製 : DCE (0 . 58 M) 中の 3 , 3 - ジフルオロシクロブタンアミン塩酸塩 (1 . 2 当量) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 2 当量) の溶液を、20 ~ 25 °C で 30 分間攪拌した。ベンジル (S) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート (中間体 H、1 . 0 当量) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2 . 5 当量) を加え、反応混合物を 20 ~ 25 °C でさらに 20 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、勾配として水中 0 ~ 100 % の *MeCN* + 0 . 1 % のギ酸で溶離する、C18 カラムを用いた逆相カラムクロマトグラフィーによって精製した。水中 60 % の *MeCN* で溶離する主要なピークからの画分を組み合わせ、減圧下で濃縮して、無色油 (92 % の収率) を得た。LCMS (ESI) *m/z* 459 (*M* + 1)⁺ .

40

【 0 4 5 3 】

工程 2 : ベンジル (2 S , 4 S) - 4 - ((*tert*-ブトキシカルボニル) (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製 : *THF* (0 . 16 M) 中の ベンジル (2 S) - 4 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 0 当量) の溶液に、二炭酸ジ-*t*

50

tert-ブチル (2.0 当量) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (3.0 当量) を加えた。溶液を 23℃ で 3 時間攪拌した。温度を 80℃ に上昇させ、溶液を、還流させながら 18 時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、勾配としてヘキサン中 20~60% の酢酸エチルで溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物含有画分を減圧下で濃縮して、無色油 (9% の収率) を得た。LCMS (ESI) m/z 590 (M+1)⁺。

【0454】

工程 3: メチル 4-((2S, 4S)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)ベンゾエートの調製: MeOH (0.07 M) 中のベンジル(2S, 4S)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1 当量) の溶液に、パラジウム炭素、10 重量% (0.052 当量) を加え、混合物を N₂ でパージした。H₂ ガスを含むバルーンを、フラスコに取り付け、内容物をパージし、混合物を、90 分間にわたって 20~25℃ で、H₂ 雰囲気下で攪拌した。反応混合物を、セライトのパッドに通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して無色透明の油を得て、それをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。LCMS (ESI) m/z 425 (M+1)⁺。

【0455】

工程 4: tert-ブチル 4-((2S, 4S)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製: DCE (0.10 M) 中のメチル 4-((2S, 4S)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)ベンゾエート (1.0 当量) の溶液に、tert-ブチル 4-ホルミル-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート (1.0 当量) 及び 0.3 Å 分子篩を加えた。反応混合物を 20~25℃ で 60 分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2.5 当量) を加え、反応混合物を 20~25℃ で 64 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、次に混合物を、勾配としてヘキサン中 0~100% の酢酸エチルで溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製した。65% の酢酸エチルで溶離する主要なピークからの画分を組み合わせて、減圧下で濃縮して、無色油 (91% の収率) を得た。LCMS (ESI) m/z 698 (M+1)⁺。

【0456】

工程 5: 4-((2S, 4S)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸の調製: CH₂Cl₂ (0.06 M) 中の tert-ブチル 4-((2S, 4S)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート (1.0 当量) に、トリフルオロ酢酸 (18 当量) を加えた。反応混合物を 20~25℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、THF/MeOH (1:1, v/v) (0.03 M) に再溶解させた。1 M の水酸化リチウム水溶液 (14 当量) の溶液を加え、溶液を 80℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物 (67% の収率) を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.88 (d, J=7.7 Hz, 2H)、7.42 (d, J=7.7 Hz, 2H)、7.23 (d, J=3.2 Hz, 1H)、6.63 (d, J=5.1 Hz, 1H)、6.48 (d, J=3.2 Hz, 1H)、3.71 (s, 3H)、3.59-3.47 (m, 2H)、3.27-3.10 (m, 2H)、2.83-2.68 (m, 3H)、2.41 (m, 7H)、2.17 (dd, J=9.5, 3.9 Hz, 1H)、1.78-1.68 (m, 1H)、1.64 (d, J=13.2 Hz, 1H)、1.48 (s, 2H)。LCMS (ESI) m

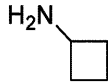
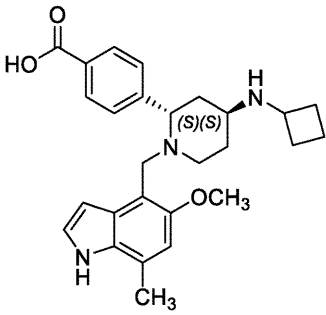
／ z 484 (M+1)⁺.

【0457】

3,3-ジフルオロシクロブタンアミンを、工程1における表中の対応する市販のアミンで置き換えることにより、実施例19と同様の方法で以下の化合物を調製した。

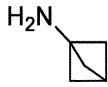
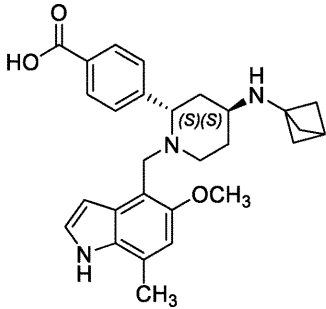
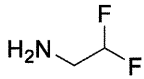
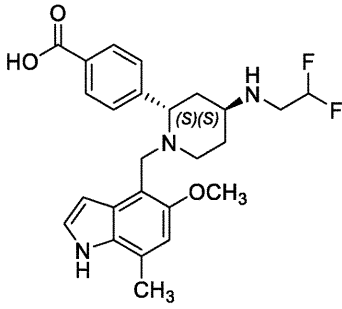
【0458】

【表61】

実施例	使用される中間体	構造	MW	MS (ESI ⁺)
実施例 20		 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(シクロブチルアミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	447.25	448 (M+1) [⊕]

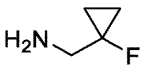
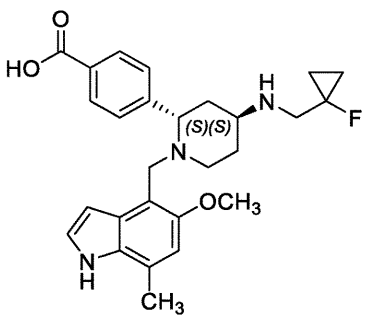
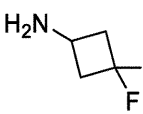
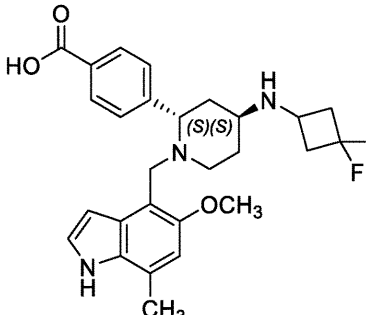
【0459】

【表 6 2】

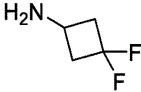
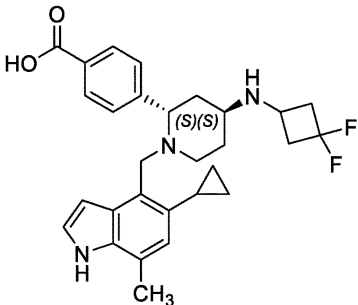
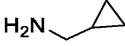
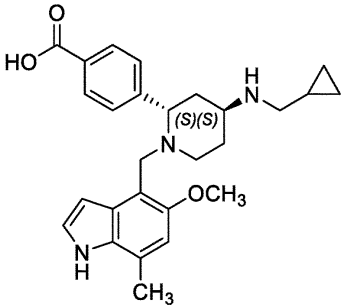
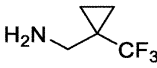
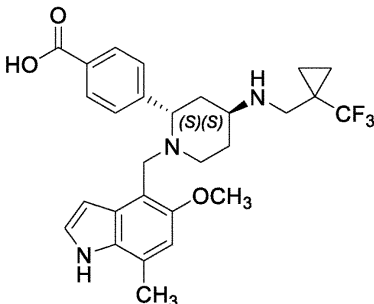
実施例 21		 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	459.25	460 (<i>M</i> +1) [⊕]
実施例 22		 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸 ¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₄-MeOD): δ 8.32 (br s, 1H), 8.21 (br d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (br d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.33 (br d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.16-5.84 (m, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.35 (br d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 4.17 (br d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.29 (br s, 1H), 3.20 (br s, 1H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 1H).	457.22	458 (<i>M</i> +1) [⊕]

【 0 4 6 0 】

【表 6 3】

実施例 23		 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(((1-フルオロシクロプロピル)メチル)アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸 ¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₆-DMSO): δ 7.85 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.60 - 6.49 (m, 1H), 6.42 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.63 - 3.42 (m, 2H), 3.19 (s, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.85 - 1.62 (m, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 0.94 (dd, <i>J</i> = 19.2, 6.1 Hz, 2H), 0.69 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H).	465.57	466 (M+1)[⊕]
実施例 24		 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(((3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	483.56	484 (M+1)[⊕]

【表 6 4】

実施例 25		 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-シクロプロピル-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸	493.60	494 (<i>M</i> +1) [⊕]
実施例 26		 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	447.58	448 (<i>M</i> +1) [⊕]
実施例 27		 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-4-(((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸	515.58	516 (<i>M</i> +1) [⊕]

【0462】

実施例 25：4-((2*S*,4*S*)-1-((5-シクロプロピル-7-メチル-1*H*-インドール-4-イル)メチル)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)ピペリジン-2-イル)安息香酸の調製

10

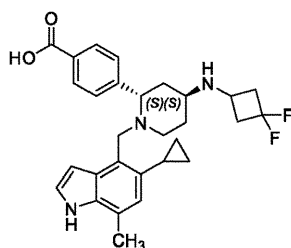
20

30

40

50

【化 1 0 4】



実施例 25

10

工程 1：ベンジル（2S，4S）－4－（（3，3－ジフルオロシクロブチル）アミノ）－2－（4－（メトキシカルボニル）フェニル）ピペリジン－1－カルボキシレートの調製：DCE（0.58M）中の3，3－ジフルオロシクロブタンアミン塩酸塩（1.5当量）及びN，N－ジイソプロピルエチルアミン（1.5当量）及びベンジル（S）－2－（4－（メトキシカルボニル）フェニル）－4－オキソピペリジン－1－カルボキシレート（中間体H、1.0当量）の溶液を、45℃で1時間にわたって0.3 Å分子篩とともに攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（2.0当量）を加え、反応混合物を20～25℃でさらに18時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、相分離器を用いてCH₂Cl₂で抽出し、組み合わされた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、勾配としてCH₂Cl₂中0～5%のMeOHで溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製した。CH₂Cl₂中3%のMeOHで溶離する副ジアステレオマーに対応する主要なピークからの画分を組み合わせ、減圧下で濃縮して、白色の固体（27%の収率）を得た。LCMS（ESI）m/z 459（M+1）⁺。

20

【0463】

工程 2：メチル4－（（2S，4S）－4－（（3，3－ジフルオロシクロブチル）アミノ）ピペリジン－2－イル）ベンゾエートの調製：MeOH（0.4M）中のベンジル（2S，4S）－4－（（3，3－ジフルオロシクロブチル）アミノ）－2－（4－（メトキシカルボニル）フェニル）ピペリジン－1－カルボキシレート（1当量）の溶液に、パラジウム炭素、15重量%（10%のPd炭素）を加え、混合物をN₂でパージした。H₂ガスを含むバルーンを、フラスコに取り付け、内容物をパージし、混合物を、15時間にわたって23℃で、H₂雰囲気下で攪拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して無色透明の油を得て、それをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。LCMS（ESI）m/z 325（M+1）⁺。

30

【0464】

工程 3：tert－ブチル5－シクロプロピル－4－（（（2S，4S）－4－（（3，3－ジフルオロシクロブチル）アミノ）－2－（4－（メトキシカルボニル）フェニル）ピペリジン－1－イル）メチル）－7－メチル－1H－インドール－1－カルボキシレートの調製：MeCN（0.4M）中のメチル4－（（2S，4S）－4－（（3，3－ジフルオロシクロブチル）アミノ）ピペリジン－2－イル）ベンゾエート（1.5当量）の溶液に、tert－ブチル5－シクロプロピル－4－ホルミル－7－メチル－1H－インドール－1－カルボキシレート（1.0当量）及び0.3 Å分子篩を加えた。反応混合物を45℃で62時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（2.5当量）を加え、反応混合物を23℃で18時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、次に混合物を、勾配としてヘキサン中0～60%の酢酸エチルで溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製した。主要なピークからの画分を組み合わせ、減圧下で濃縮して、淡黄色の油（48%の収率）を得た。LCMS（ESI）m/z 608（M+1）⁺。

40

【0465】

工程 4：4－（（2S，4S）－1－（（5－シクロプロピル－7－メチル－1H－インドール－4－イル）メチル）－4－（（3，3－ジフルオロシクロブチル）アミノ）ピ

50

ペリジン-2-イル)安息香酸の調製: THF/MeOH (1:1、v/v) (0.15 M) 中の tert-ブチル5-シクロプロピル-4-((2S, 4S)-4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート (1.0当量) に 1 M の水酸化リチウム水溶液 (5.0当量) の溶液を加え、溶液を 50℃で6時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ギ酸の添加によって pH 約 2 になるまで酸性化した。混合物を、勾配として水中 10~100% の MeCN + 0.1% のギ酸で溶離する、C18 カラムを通した逆相カラムクロマトグラフィーによって精製した。45% の MeCN で溶離する主要なピークからの画分を組み合わせ、凍結乾燥させて、表題化合物を白色の粉末 (62% の収率) として得た。LCMS (ESI) m/z 494 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10.83 (s, 1H)、8.16 (s, 1H)、7.93 (d, J=7.9 Hz, 2H)、7.61 (d, J=7.9 Hz, 2H)、7.24 (t, J=2.7 Hz, 1H)、6.56 (t, J=2.4 Hz, 1H)、6.44 (s, 1H)、3.76 (d, J=12.0 Hz, 1H)、3.68 (s, 1H)、3.46 (d, J=12.0 Hz, 1H)、3.25-3.15 (m, 1H)、2.85 (t, J=3.4 Hz, 1H)、2.76 (dtt, J=13.2、8.3、3.8 Hz, 2H)、2.42 (m, 3H)、2.35 (s, 3H)、2.18 (td, J=8.5、4.4 Hz, 1H)、1.85 (t, J=13.1 Hz, 1H)、1.70 (d, J=13.4 Hz, 1H)、1.53 (d, J=8.9 Hz, 2H)、0.82 (dp, J=8.9、4.5 Hz, 1H)、0.67 (dq, J=9.9、5.2 Hz, 1H)、0.52 (dq, J=13.1、8.0、6.2 Hz, 1H)、0.17 (h, J=4.8 Hz, 1H).

10

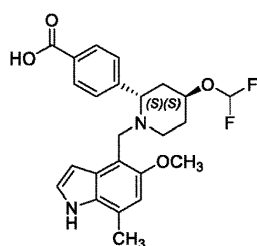
20

【0466】

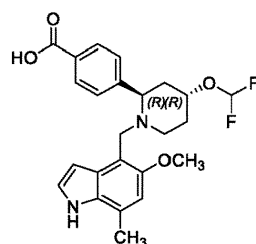
実施例 28 及び 29: 4-((2S, 4S)-4-(ジフルオロメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸及び 4-((2R, 4R)-4-(ジフルオロメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸の調製

【化105】

30



実施例 28



実施例 29

工程 1: (±)-ベンジル(trans)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製: 磁気攪拌子を備えた丸底フラスコ中、N₂ の雰囲気下において、(±)-ベンジル(trans)-4-ヒドロキシ-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 I、1.0当量)、ヨウ化銅 (I) (0.2当量) 及び MeCN (0.2 M) を加えた。混合物を、油浴を用いて 50℃ に加熱し、2-(フルオロスルホニル)ジフルオロ酢酸 (2.0当量) を、1 時間にわたってシリンジポンプを介して、加熱された混合物に加えた。LCMS 分析は、生成物形成を示す。反応混合物を室温に冷却し、飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (2.0 体積) を含む分液漏斗中に注ぎ、混合物を EtOAc (3×1 体積) で抽出した。組み合わせられた有機層を塩水 (1 体積) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。勾配として 100:0~40:60 のヘキ

40

50

サン：EtOAcで溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物が透明な油（53%の収率）として得られた。LCMS (ESI) m/z 420 ($M+1$)⁺。

【0467】

工程2：(±)-メチル4-((trans)-4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン-2-イル)ベンゾエートの調製：磁気攪拌子を備えた丸底フラスコ中、N₂の雰囲気下において、(±)-ベンジル(trans)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.0当量)、EtOAc(0.15M)及び10重量%のパラジウム炭素を加えた。フラスコを、最初に、N₂で脱気し、次にH₂ガスが充填されたバルーンを取り付け、H₂でさらに脱気した。15分間にわたってH₂中でバブリングした後、バブラーを取り出し、フラスコの内容物を1時間にわたってH₂の雰囲気下において室温で攪拌した。この後のLCMS分析は、出発材料の完全な転化を示す。反応物をN₂で脱気し、CH₂Cl₂(3体積)で洗浄しながら、セライトのパッドに通してろ過した。得られた透明な液を減圧下で濃縮し、さらに精製せずに次の工程に直接使用した。LCMS (ESI) m/z 286 ($M+1$)⁺。

10

【0468】

工程3：(±)-tert-ブチル4-((trans)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製：磁気攪拌子を備えた丸底フラスコ中、N₂下において、(±)-メチル4-((trans)-4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン-2-イル)ベンゾエート(1.0当量)、tert-ブチル4-ホルミル-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート(1.3当量)、DCE(0.29M)及び3 Å分子篩を加えた。反応混合物を1時間にわたって40℃に加熱し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(1.5当量)を加え、混合物を、一晚、18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水及びジクロロメタンで希釈し、プラスチック製のフリット漏斗上でセライトのパッドに通してろ過した。透明な液を減圧下で濃縮した。勾配として95：5～20：80のH₂O：MeCN+0.1%のギ酸で溶離する、C18カラムを用いた逆相カラムクロマトグラフィーによる精製により、黄色がかった油(66%の収率)として表題化合物が得られた。LCMS (ESI) m/z 559 ($M+1$)⁺。

20

30

【0469】

工程4：鏡像異性体(2S, 4S)及び(2R, 4R)-tert-ブチル4-((trans)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの分離：ラセミ化合物(±)-tert-ブチル4-((trans)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートを、勾配として5%～60%のMeOHを用いたChiral Pak IGカラムに通して溶離するキラルSFCカラムクロマトグラフィーを用いて各鏡像異性体に分離した。第1のピークは、3.7分の時点で溶出し、第2のピークは、4.2分の時点で溶出し、両方とも>99%のeeの純度を有していた。両方の化合物を別々に濃縮し、凍結乾燥させて、白色の固体(それぞれ37%の収率及び29%の収率)を得た。

40

【0470】

工程5：4-((2S, 4S)-4-(ジフルオロメトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸の調製：磁気攪拌子を備えた丸底フラスコ中において、tert-ブチル4-((trans)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート(1.0当量)、THF：MeOH(1：1 v/v、0.2M)及び1

50

・ 0 M の LiOH 水溶液 (3.0 当量) からの第 1 の溶出ピークを加えた。混合物を 4 時間にわたって 70°C に加熱し、その後、LCMS 分析は、出発材料の完全な転化により、実施例 28 (92% の収率) が得られたことを示す。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz 、 $\text{d}_4\text{-MeOD}$) : δ 12.86 (bs, 1H)、10.81 (s, 1H)、7.96 (d, $J=8.0\text{ Hz}$ 、2H)、7.65 (d, $J=8.0\text{ Hz}$ 、2H)、7.23 (s, 1H)、6.74 (t, $J_{\text{F-H}}=76\text{ Hz}$ 、1H)、6.63 (s, 1H)、6.40 (s, 1H)、4.39 (s, 1H)、3.69 (s, 3H)、3.51 (d, $J=12.0\text{ Hz}$ 、2H)、3.23 (d, $J=12.0\text{ Hz}$ 、1H)、2.58–2.52 (m, 1H)、2.39 (s, 3H)、2.35–2.30 (m, 1H)、1.86–1.81 (m, 2H)、1.68–1.60 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z 445 ($M+1$)⁺。

10

【0471】

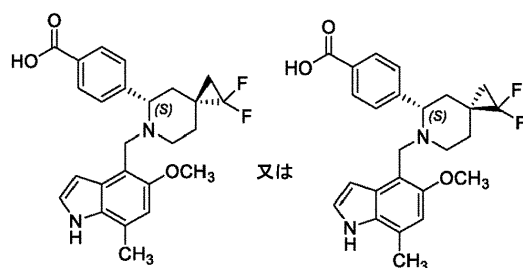
同様の手順を用いて、tert-ブチル 4-((trans)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートからの 2 番目に溶出する鏡像異性体を加水分解し、精製して、実施例 29 に対応する白色の固体 (89% の収率) を得た。LCMS (ESI) m/z 445 ($M+1$)⁺。

【0472】

実施例 30 : 4-((3R, 5S)-又は((3S, 5S)-1,1-ジフルオロ-6-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)安息香酸の調製

20

【化106】



実施例 30

30

工程 1 : ベンジル (S)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-4-メチレンピペリジン-1-カルボキシレートの調製 : 窒素雰囲気下、火力乾燥されたフラスコ中において、THF (0.33 M) 中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (1.5 当量) の冷却された (-20°C) 懸濁液に、LiHMDS (THF 中 1.0 M の溶液、1.5 当量) を加えた。この温度で 90 分後、THF (1.09 M) 中のベンジル (S)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 H、1.0 当量) の溶液を加えた。反応混合物を 23°C にゆっくりと温め、18 時間攪拌した。温度を 50°C に上昇させ、混合物を 3 時間攪拌した。さらなる LiHMDS (1.0 当量) を加え、混合物を 50°C で 4 時間攪拌した。温度を $20\sim 25^\circ\text{C}$ に低下させ、混合物をさらに 18 時間攪拌した。反応物を、少量の水でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルプレカートリッジに適用し、勾配としてヘキサン中 0~100% の EtOAc で溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製した。ヘキサン中 45% の EtOAc で溶離する主要なピークからの画分を組み合わせて、減圧下で濃縮して、黄色の油 (13% の収率) を得た。LCMS (ESI) m/z 366 ($M+1$)⁺。

40

【0473】

工程 2 : ベンジル (5S)-1,1-ジフルオロ-5-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレートの調製 : 厚肉ガ

50

ラス管中において、THF (0.29 M) 中のベンジル (S) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 4 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.0 当量) の溶液に NaI (2.2 当量) 及びトリメチル (トリフルオロメチル) シラン (2.0 当量) を加えた。反応混合物を 115 °C で 1 時間加熱した。冷却した後、さらなる NaI (2.2 当量) 及びトリメチル (トリフルオロメチル) シラン (2.0 当量) を加え、反応物を、115 °C でさらに 1 時間加熱した。冷却した後、さらなるトリメチル (トリフルオロメチル) シラン (2.0 当量) を加え、反応物を、115 °C でさらに 1 時間加熱した。反応混合物を冷却し、シリカプレカートリッジに適用し、勾配としてヘキサン中 30 ~ 90 % の EtOAc で溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製した。ヘキサン中 44 % の EtOAc で溶離する第 1 のピークからの画分を組み合わせ、減圧下で濃縮して、無色油 (64 % の収率) を単一のジアステレオマーとして得た。LCMS (ESI) m/z 416 (M+1)⁺。

10

【0474】

工程 3: メチル 4 - ((5S) - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 5 - イル) ベンゾエートの調製: MeOH (0.19 M) 中のベンジル (5S) - 1, 1 - ジフルオロ - 5 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - カルボキシレート (1.0 当量) の溶液に、パラジウム炭素、10 重量% (0.038 当量) を加えた。混合物を、10 分間にわたって N₂ でパージし、次に H₂ ガスのバルーンを、フラスコに取り付けた。内容物を脱気し、混合物を、2 時間にわたって 20 ~ 25 °C で、H₂ の雰囲気下で攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して無色油 (92 % の収率) を得て、それをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。LCMS (ESI) m/z 282 (M+1)⁺。

20

【0475】

工程 4: tert-ブチル 4 - ((5S) - 1, 1 - ジフルオロ - 5 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) メチル) - 5 - メトキシ - 7 - メチル - 1H - インドール - 1 - カルボキシレートの調製: DCE (0.17 M) 中のメチル 4 - ((5S) - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 5 - イル) ベンゾエートの溶液に、tert-ブチル 4 - ホルミル - 5 - メトキシ - 7 - メチル - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート (1.1 当量) 及び 3 Å 分子篩を加えた。反応混合物を 20 ~ 25 °C で 30 分間攪拌した。この後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2.5 当量) を加え、反応混合物を 20 ~ 25 °C で 90 時間攪拌した。反応物を、少量の水でクエンチし、次に混合物をシリカプレカートリッジに適用し、勾配としてヘキサン中 0 ~ 100 % の EtOAc で溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製して、単一のジアステレオマーを得た。ヘキサン中 55 % の EtOAc で溶離するピークからの画分を組み合わせ、減圧下で濃縮して、無色油 (81 % の収率) を得た。LCMS (ESI) m/z 555 (M+1)⁺。

30

【0476】

工程 5: 4 - ((3R, 5S) - 又は ((3S, 5S) - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1H - インドール - 4 - イル) メチル) - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 5 - イル) 安息香酸の調製: 1 M の LiOH / THF / MeOH 水溶液 (5 当量の LiOH、v/v/v、1/1/1) 中の tert-ブチル 4 - ((5S) - 1, 1 - ジフルオロ - 5 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) メチル) - 5 - メトキシ - 7 - メチル - 1H - インドール - 1 - カルボキシレートの溶液を、70 °C で加熱し、3 時間攪拌し、次に 80 °C に加熱し、さらに 1 時間攪拌した。反応混合物を冷却して、表題化合物を単一のジアステレオマー (75 % の収率) として得た。¹H-NMR (400 MHz、DMSO): δ 10.84 (t, J = 2.3 Hz、1H)、8.04 - 7.93 (m, 2H)、7.68 (d, J = 7.9 Hz、2H)、7.26 (t, J = 2.8 Hz、1H)、6.66 (d, J = 0.9 Hz、1H)、6.44 (dd, J = 3.1、1.9 Hz、1H)、3.72 (s, 3H)、3.56 (d, J = 11.8 Hz、1H)、3.23 - 3.16 (m, 2

40

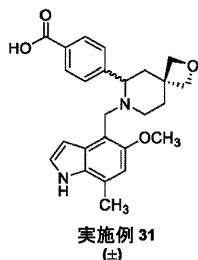
50

H)、2.84 (dd, J=11.7、3.4 Hz、1H)、2.46–2.37 (m, 3H)、2.05–1.92 (m, 2H)、1.81–1.70 (m, 1H)、1.49 (d, J=13.5 Hz、1H)、1.36 (d, J=13.4 Hz、1H)、1.24 (q, J=10.1、7.5 Hz、2H)。LCMS (ESI) m/z 441.5 (M+1)⁺。

【0477】

実施例31：(±)-4-(7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸の調製

【化107】



工程1：(±)-tert-ブチル-4-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ベンゾエートの調製：-40℃に調整されたドライアイス／アセトン浴上で冷却された、窒素下でジエチルエーテル(0.25M)中の4-ヨード安息香酸tert-ブチル(1.5当量)の溶液に、クロロ(イソプロピル)マグネシウム・塩化リチウム(1.5当量、THF中1.3M)を滴下して加えた。この混合物を、2時間にわたってドライアイス冷却浴に徐々に加えることにより、-35～-40℃に調整されたドライアイス／アセトン冷却浴上で撹拌した。-78℃のドライアイス／アセトン浴上で冷却された、窒素下のジエチルエーテル(0.25M)中の2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン(1.0当量)の溶液に、ブチルリチウム(1.0当量、ヘキサン中1.6M)を加え、反応物を、10分間にわたってドライアイス／アセトン冷却浴上で撹拌した。この混合物に、2,2,2-トリフルオロアセトフェノン(1.0当量)を加え、混合物を-78℃で10分間撹拌した。この反応物に、カニユールを介して、5分間にわたって調製されたマグネシウム錯体の溶液を加えた。最後に、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(1.2当量)を加え、得られた混合物を、30分間にわたって湿潤氷冷浴(0～4℃)上で撹拌し、次に1時間にわたって20～25℃に温めた。この混合物を水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。組み合わせられた抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、0.1%のHCO₂Hを含有する水中0～50%のMeCNの勾配で溶離する、C18カラムを用いた逆相カラムクロマトグラフィーによって精製した。水中35%のMeCNで溶離する主要なピークからの画分を組み合わせ、減圧下で濃縮して、ガム(6%の収率)を得た。

【0478】

工程2：(±)-tert-ブチル-4-((6-(4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル)-2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製：ジクロロエタン(0.12M)中のtert-ブチル4-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ベンゾエートの溶液に、tert-ブチル4-ホルミル-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート(1.3当量)及び3Å分子篩を加えた。反応混合物を20～25℃で30分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(2.50当量)を加え、反応混合物を20～25℃で24時間撹拌した。反応物を、少量の水でクエンチし、次に混合物をシリカプレカートリッジに適用し、ヘキサン中0～100%の酢酸エチルの勾配で溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマ

トグラフィーによって精製した。ヘキサン中 80 % の EtOAc で溶離する主要なピークからの画分を組み合わせ、減圧下で濃縮して、無色油 (51 % の収率) を得た。LCMS (ESI) m/z 577 (M+1)⁺。

【0479】

工程 3: (±)-4-(7-((5-メトキシ-7-メチル-1*H*-インドール-4-イル)メチル)-2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸の調製: 1:1 v/v の THF/MeOH (0.10 M) 中の *tert*-ブチル-4-((6-(4-(*tert*-ブトキシカルボニル)フェニル)-2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1*H*-インドール-1-カルボキシレート (1.0 当量) の溶液に、1 M の LiOH 水溶液 (5.0 当量) を加えた。反応混合物を 70 °C で 3 時間、次に 80 °C で 5 時間攪拌した。さらなる 1 M の LiOH 水溶液 (5.0 当量) を加え、反応混合物を 80 °C でさらに 3 時間攪拌した (53 % の収率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.81 (s, 1H)、7.95 (d, $J=7.9$ Hz, 2H)、7.64 (d, $J=7.9$ Hz, 2H)、7.22 (t, $J=2.8$ Hz, 1H)、6.62 (s, 1H)、6.40 (d, $J=2.6$ Hz, 1H)、4.50 (d, $J=5.8$ Hz, 1H)、4.39 (d, $J=5.8$ Hz, 1H)、4.15 (d, $J=6.8$ Hz, 2H)、3.67 (s, 3H)、3.49 (d, $J=11.9$ Hz, 1H)、3.14-3.02 (m, 2H)、2.65 (d, $J=11.5$ Hz, 1H)、2.39 (s, 3H)、2.06 (d, $J=12.9$ Hz, 1H)、1.85 (t, $J=14.1$ Hz, 2H)、1.63 (t, $J=12.3$ Hz, 1H)、1.43 (t, $J=12.8$ Hz, 1H)。LCMS (ESI) m/z 421.5 (M+1)⁺。

10

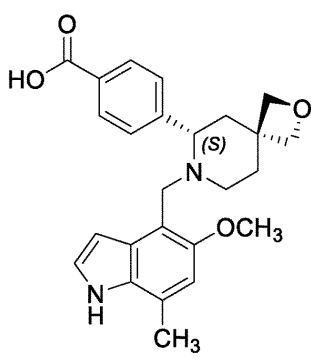
20

【0480】

以下の化合物を上記のラセミ混合物のキラル分離によって得た。

【0481】

【表 65】

実施例	構造	MW	MS (ESI+)
実施例 32	 (S)-4-(7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸	420.51	421 (M+1) ⁺

30

40

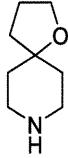
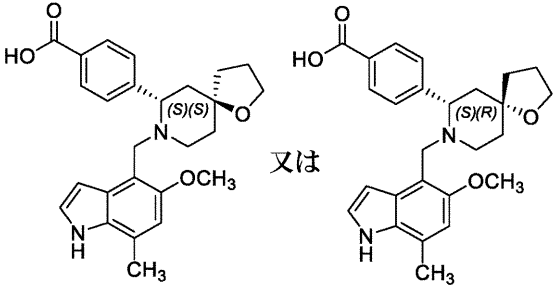
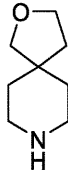
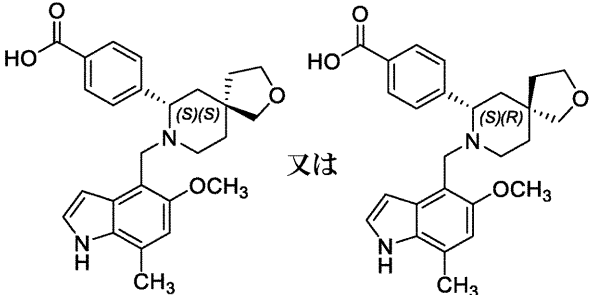
【0482】

2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナンを、工程 1 における表中の対応する市販のアミンで置き換えることにより、実施例 31 と同様の方法で以下の化合物を調製した。

【0483】

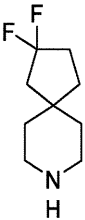
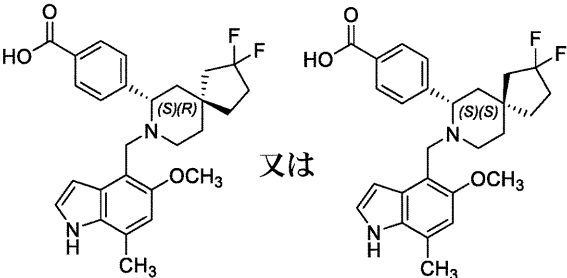
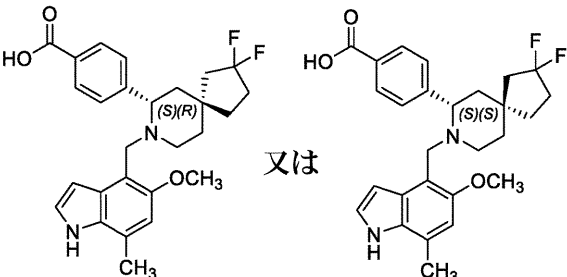
50

【表 6 6】

実施例	使用される 中間体	構造	MW	MS (ESI+)
実施例 33		 4-((5<i>S</i>,7<i>S</i>)-8-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)安息香酸 又は 4-((5<i>R</i>,7<i>S</i>)-8-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)安息香酸	434.22	435 (M+1) [⊕]
実施例 34		 4-((5<i>S</i>,7<i>S</i>)-8-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)安息香酸 又は 4-((5<i>R</i>,7<i>S</i>)-8-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)安息香酸	434.22	435 (M+1) [⊕]

【0484】

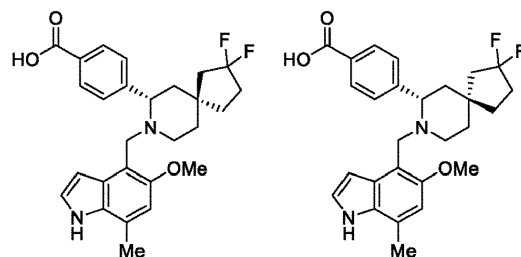
【表 6 7】

実施例 35		 又は 4-((5<i>R</i>,7<i>S</i>)-(2,2-ジフルオロ-8-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)安息香酸 又は 4-((5<i>S</i>,7<i>S</i>)-(2,2-ジフルオロ-8-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)安息香酸	468.54	469 (M+1)[⊕]
実施例 36		 又は 4-((5<i>R</i>,7<i>S</i>)-(2,2-ジフルオロ-8-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)安息香酸 又は 4-((5<i>S</i>,7<i>S</i>)-(2,2-ジフルオロ-8-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)安息香酸	468.54	469 (M+1)[⊕]

【0485】

実施例 35 及び 36：4-((5*S*,7*S*)-2,2-ジフルオロ-8-((5-メトキシ-7-メチル-1*H*-インドール-4-イル)メチル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)安息香酸及び4-((5*R*,7*S*)-2,2-ジフルオロ-8-((5-メトキシ-7-メチル-1*H*-インドール-4-イル)メチル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)安息香酸の調製

【化108】



実施例35及び36

工程1：tert-ブチル2,2-ジフルオロ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製。丸底フラスコに、3,3-ジフルオロ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(1.0当量)、CH₂Cl₂(0.5M)、炭酸tert-ブトキシカルボニルtert-ブチル(1.2当量)を充填し、0℃に冷却した。ジイソプロピ

ルエチルアミン（2.5当量）を滴下して加え、混合物を、一晚、室温に温めた。翌日、反応物を水でクエンチし、 CH_2Cl_2 で3回抽出した。組み合わされた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 3, 3-ジフルオロ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート（98%の収率）を得た。

【0486】

工程2：（±）tert-ブチル 2, 2-ジフルオロ-7-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製。攪拌子、ゴム隔膜及びニードル温度プローブを備えた、火力乾燥されたマイクロ波バイアルを、窒素の雰囲気下に置き、tert-ブチル 3, 3-ジフルオロ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート（1.0当量）、N, N, N', N'-テトラメチルエタン-1, 2-ジアミン（1.3当量）、THF（0.5M）を充填し、ドライアイス／アセトン浴で-78℃に冷却した。シクロヘキサン／ヘキサン（1.3当量）中12%（約1.4M）のsec-ブチルリチウムを、内部温度を-70℃超に上昇させないように、滴下して加え、10分間攪拌させた。内部温度を-70℃未満に維持しながら、無水塩化亜鉛（1.35当量）を滴下して加えた。塩化亜鉛の完全な添加後、溶液を、5分間にわたって混合させた後、ドライアイス／アセトン浴を除去し、混合物を室温に温め、室温で1回、さらに10分間にわたって混合させた。4-ヨード安息香酸メチル（1.4当量）及び[2-（2-アミノフェニル）フェニル]-メチルスルホニルオキシパラジウム；ジシクロヘキシル-[2-（2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル）フェニル]ホスファン（0.10当量）を、窒素の流れ下で固体として加えた。マイクロ波バイアルを密閉し、65℃で2時間加熱した。次に、反応混合物を室温に冷却させ、5%の NH_4OH 溶液（0.5M）を反応混合物に加えた。次に、反応混合物をEtOAcで3回抽出した。組み合わされた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗混合物を、勾配としてヘキサン中0~25%のEtOAcの溶離剤を用いて、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を無色の液体（81%の収率）として得た。

【0487】

工程3：（±）メチル 4-（2, 2-ジフルオロ-8-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル）ベンゾエート塩酸塩の調製：tert-ブチル 3, 3-ジフルオロ-9-（4-メトキシカルボニルフェニル）-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート（1.0当量）及びジオキサン中4Mの塩酸（3.7当量）を窒素下で1時間攪拌した。反応混合物をメタノール中で再懸濁させ、減圧下で濃縮乾固させた。粗材料をさらに精製せずに次の工程に引き継いだ。

【0488】

工程4：（±）tert-ブチル 4-（（2, 2-ジフルオロ-7-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル）メチル）-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製：メチル 4-（3, 3-ジフルオロ-8-アザスピロ[4.5]デカン-9-イル）ベンゾエート塩酸塩（1.0当量）、tert-ブチル 4-ホルミル-5-メトキシ-7-メチル-インドール-1-カルボキシレート（1.2当量）、ジイソプロピルエチルアミン（4.0当量）及び CH_2Cl_2 （0.15M）を、40℃で30分間加熱した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（2.0当量）を加えた。反応混合物を、40℃で一晩、攪拌させた。反応物を水でクエンチし、 CH_2Cl_2 で3回抽出した。組み合わされた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗混合物を、勾配としてヘキサン中0~25%のEtOAcの溶離剤を用いて、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を無色の液体（96%の収率）として得た。

【0489】

工程5：（±）4-（2, 2-ジフルオロ-8-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-8-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル）安息

香酸の調製：tert-ブチル 4-[[3,3-ジフルオロ-9-(4-メトキシカルボニルフェニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]メチル]-5-メトキシ-7-メチル-インドール-1-カルボキシレート (1.0 当量)、THF (0.2 M)、メタノール (0.2 M)、水酸化リチウム (5.2 当量、水中 1 M 溶液) を 65℃で一晩加熱した。反応物をギ酸 (8 当量) で酸性化し、揮発性物質を減圧下で除去し、粗混合物を、DMSO を用いて均一混合物になるように再溶解させた。粗混合物を、勾配としてアセトニトリル (0.1% のギ酸) 中 15~70% の水 (0.1% のギ酸) の溶離剤を用いて、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を無色の液体 (77% の収率) として得た。

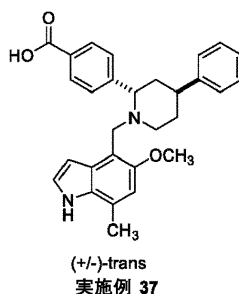
【0490】

工程 6：4-((5S, 7S)-2,2-ジフルオロ-8-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)安息香酸及び 4-((5R, 7S)-2,2-ジフルオロ-8-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)安息香酸の調製：工程 5 からの粗材料を、Chiral Pak Ad 4.6×150 nm カラム、5~60% の IPA を用いて、キラルクロマトグラフィーによって分離した。(第 1 の溶出ピーク) ¹H NMR (400 MHz、d₄-MeOD)：δ 8.16 (d, J=7.8 Hz、2H)、7.66 (d, J=7.4 Hz、2H)、7.32 (d, J=3.1 Hz、1H)、6.75 (s, 1H)、6.32 (d, J=3.2 Hz、1H)、4.49 (d, J=12.0 Hz、1H)、4.34 (d, J=12.7 Hz、1H)、4.13 (d, J=12.6 Hz、1H)、3.75 (s, 3H)、3.47 (d, J=13.1 Hz、1H)、3.35-3.25 (m, 1H)、2.50 (s, 3H)、2.40 (td, J=14.4、4.5 Hz、2H)、2.18 (tt, J=14.1、7.8 Hz、3H)、2.02 (d, J=14.4 Hz、1H)、1.92-1.81 (m, 2H)、1.76 (t, J=7.8 Hz、2H)。(第 2 の溶出ピーク) ¹H NMR (400 MHz、d₄-MeOD)：δ 8.16 (d, J=6.1 Hz、2H)、7.68 (d, J=5.8 Hz、2H)、7.33 (d, J=3.0 Hz、1H)、6.78 (s, 1H)、6.34 (s, 1H)、4.55 (d, J=12.4 Hz、1H)、4.35 (d, J=12.5 Hz、1H)、4.14 (d, J=12.6 Hz、1H)、3.77 (s, 3H)、3.52-3.35 (m, 2H)、2.52 (s, 3H)、2.38-1.82 (m, 10H)。

【0491】

実施例 37：(±)-trans-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-フェニルピペリジン-2-イル)安息香酸の調製

【化 109】



工程 1：(±)tert-ブチル 2-(4-シアノフェニル)-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレートの調製：DMSO (0.08 M) 中のテレフタロニトリル (1.0 当量)、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フェニルピペリジン-2-カルボン酸 (2.0 当量)、2,4,5,6-テトラ(9H-カルバゾール-9-イル)イソフタロニトリル (0.05 当量) 及び K₂HPO₄ (3.0 当量) の混合物を脱気し、

30分間にわたってN₂でパージした。混合物を20～25℃で16時間攪拌し、N₂雰囲気下において青色LED光(365nm)で照射した。いくつかの新しいピークがLCMSにおいて示され、約51%の所望の化合物が検出された。反応混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィー(勾配として石油エーテル中0%～5%の酢酸エチルの溶離剤)によって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、減圧下で乾燥させて、淡黄色の油(41%の収率)を得た。LCMS(ESI)m/z 307(M-56+1)⁺。

【0492】

工程2:(±)-4-(4-フェニルピペリジン-2-イル)ベンゾニトリルの調製: CH₂Cl₂(0.6M)中の(±)tert-ブチル2-(4-シアノフェニル)-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート(1.0当量)の溶液に、TFA(4.5M)を加えた。混合物を20～25℃で1.5時間攪拌し、その後、LCMSは、反応の完了を示した。反応混合物を、pH=7になるまで飽和NaHCO₃水溶液で処理し、EtOAcで(3回)抽出した。組み合わせられた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物4-(4-フェニルピペリジン-2-イル)ベンゾニトリルが黄色の油として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。LCMS(ESI)m/z 263(M+1)⁺。

【0493】

工程3:(±)-trans-tert-ブチル4-((2S,4S)-2-(4-シアノフェニル)-4-フェニルピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製: MeOH(0.05M)中の4-(4-フェニルピペリジン-2-イル)ベンゾニトリル(1.0当量)及びtert-ブチル4-ホルミル-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート(1.0当量)の溶液に、ZnCl₂(5.0当量)を加え、混合物を20～25℃で2時間攪拌した。次に、固体NaBH₃CN(3.0当量)を加え、混合物を20～25℃で16時間攪拌した。いくつかの新しいピークがLCMSにおいて示され、約82%の所望の化合物が検出された。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で抽出した。有機層をろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィー(勾配としてCH₂Cl₂中0～6%のMeOHの溶離剤)によって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、一晚凍結乾燥させて、表題生成物を黄色のガム(75%の収率)として得た。LCMS(ESI)m/z 536(M+1)⁺。

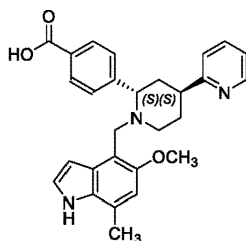
【0494】

工程4:(±)-trans-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-フェニルピペリジン-2-イル)安息香酸の調製:(±)-trans-tert-ブチル4-((-2-(4-シアノフェニル)-4-フェニルピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート(1.0当量)の溶液に、1.4MのKOH/EtOH水溶液(15.0当量のKOH、v/v、2/5)を加えた。混合物を、100℃で40時間及び120℃で144時間攪拌しながら加熱した。LCMSは、加水分解の完了を示し、その後、混合物を20～25℃に冷却し、反応物を、1:1の飽和KHSO₄水溶液:水でpH約6になるまでクエンチした。混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した(62%の収率)。¹H-NMR(400MHz、CD₃OD): δ 8.36(bs, 1H)、8.18(d, J=8.4Hz, 2H)、7.68(d, J=8.4Hz, 2H)、7.46(d, J=4.4Hz, 4H)、7.29-7.34(m, 2H)、6.74(s, 1H)、6.25(d, J=4.8Hz, 1H)、4.49-4.53(m, 1H)、4.30(d, J=12.8Hz, 1H)、4.12(d, J=12.8Hz, 1H)、3.74(s, 3H)、3.40-3.49(m, 2H)、3.23-3.29(m, 1H)、2.64-2.71(m, 2H)、2.49(s, 3H)、2.38-2.47(m, 2H)。LCMS(ESI)m/z 455(M+1)⁺。

【0495】

実施例38：4-((2S, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸の調製

【化110】



実施例 38

工程1：(±)-trans-ベンジル4-ヒドロキシ-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製：THF (0.15 M) 中の(±)-trans-ベンジル4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(中間体B、1.0当量)の溶液に、TBAF (1.0 M、4.0当量)を0℃で滴下してゆっくりと加えた。添加後、反応混合物を20～25℃で16時間攪拌した。TLC(石油エーテル：酢酸エチル=1：1)分析は、反応剤が残っておらず、新しいスポットが形成されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、H₂Oで希釈し、酢酸エチルで(3回)抽出した。組み合わされた有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィー(勾配として石油エーテル中0%～70%の酢酸エチルの溶離剤)によって精製した。所望の生成物を含む画分を濃縮し、減圧下で乾燥させて、黄色の油(85%の収率)を得た。

【0496】

工程2：(±)-cis-ベンジル4-ブromo-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製：CH₂Cl₂ (0.55 M) 中の(±)-trans-ベンジル4-ヒドロキシ-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.0当量)及びCBr₄ (3.0当量)の混合物に、PPh₃ (3.0当量)を加えた。反応混合物を40℃で16時間攪拌した。TLC(石油エーテル：酢酸エチル=2：1)分析は、反応剤が残っておらず、新しいスポットが形成されたことを示した。反応混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで(3回)抽出した。組み合わされた有機層を乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィー(勾配として石油エーテル中0%～40%の酢酸エチルの溶離剤)によって精製した。所望の生成物を含む画分を濃縮し、減圧下で乾燥させて、黄色の油(85%の収率)を得た。

【0497】

工程3：(±)-trans-ベンジル2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製：炉乾燥されたフラスコに、無水N,N-ジメチルアセトアミド(0.091 M)中の(±)-cis-ベンジル4-ブromo-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.0当量)、Zn金属(2.0当量)及び無水MgCl₂(1.0当量)を、NiI₂(0.10当量)及び4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン(0.10当量)の混合物と組み合わせた。系を減圧下で脱気し、N₂で数回パージした。最後に、ピリジン(1.0当量)及び2-ブromopiridine(1.0当量)を、フラスコに加え、黒色の懸濁液を16時間にわたって20～25℃でN₂の雰囲気下において攪拌した。いくつかのピークがLCMSによって観察され、所望の化合物が検出された

。反応混合物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで（３回）抽出した。組み合わせられた有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィー（勾配として石油エーテル中０～７０％の酢酸エチルの溶離剤）によって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、減圧下で乾燥させて、無色油（３５％の収率）を得た。LCMS (ESI) m/z 431 ($M+1$)⁺。

【0498】

工程４：（±）-trans-メチル４-（４-（ピリジン-２-イル）ピペリジン-２-イル）ベンゾエートの調製：THF及びMeOH（０．０６５Ｍ、 $v/v=3:2$ ）中の（±）-trans-ベンジル２-（４-（メトキシカルボニル）フェニル）-４-（ピリジン-２-イル）ピペリジン-１-カルボキシレート（１．０当量）の溶液に、Pd炭素（１０重量％、０．１０当量）を加えた。系を脱気し、 N_2 でパージした後、 H_2 を加え、 H_2 ガスでさらに３回パージした。混合物を、２時間にわたって２０～２５℃で、 H_2 の雰囲気（１５psi）下で撹拌した。TLC（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）分析は、反応剤がこの時点で残っていないことを示した。反応混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。所望の生成物は、さらに精製せずに無色油（９４％の収率）として得られた。LCMS (ESI) m/z 297 ($M+1$)⁺。

【0499】

工程５：（±）-trans-tert-ブチル５-メトキシ-４-（（２-（４-（メトキシカルボニル）フェニル）-４-（ピリジン-２-イル）ピペリジン-１-イル）メチル）-７-メチル-１H-インドール-１-カルボキシレートの調製：MeOH（０．０３４Ｍ）中の（±）-trans-メチル４-（４-（ピリジン-２-イル）ピペリジン-２-イル）ベンゾエート（１．０当量）、tert-ブチル４-ホルミル-５-メトキシ-７-メチル-１H-インドール-１-カルボキシレート（１．０当量）の溶液に、 $ZnCl_2$ （３．０当量）を加えた。溶液を N_2 雰囲気下において５０℃で２時間撹拌し、その後、 $NaBH_3CN$ （４．０当量）を加え、懸濁液を同じ温度で１６時間撹拌した。TLC（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）は、新しいスポットが形成され、反応剤が残っていないことを示した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで（３回）抽出した。組み合わせられた有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィー（勾配としてジクロロメタン中０～７％のメタノールの溶離剤）によって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、減圧下で乾燥させて、無色油（３１％の収率）を得た。LCMS (ESI) m/z 570 ($M+1$)⁺。

【0500】

工程６：（±）-trans-４-（１-（（５-メトキシ-７-メチル-１H-インドール-４-イル）メチル）-４-（ピリジン-２-イル）ピペリジン-２-イル）安息香酸の調製：（±）-trans-tert-ブチル５-メトキシ-４-（（２-（４-（メトキシカルボニル）フェニル）-４-（ピリジン-２-イル）ピペリジン-１-イル）メチル）-７-メチル-１H-インドール-１-カルボキシレート（１．０当量）の溶液に、１ＭのLiOH/THF/MeOH水溶液（１０．０当量のLiOH、 $v/v/v=1/1/1$ ）を加えた。混合物を７０℃で２時間撹拌した。LCMSは、加水分解の完了を示し、反応混合物を H_2O で希釈し、次に酢酸エチルで洗浄した。水性層のpHを、１．０ＭのHCl水溶液を用いてpH約７になるまで調整し、次にブタノールで（３回）抽出した。組み合わせられた有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題生成物（３０％の収率）を得た。LCMS (ESI) m/z 456 ($M+1$)⁺。

【0501】

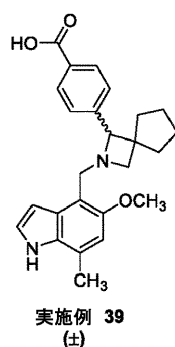
工程７：４-（（２S, 4S）-１-（（５-メトキシ-７-メチル-１H-インドール-４-イル）メチル）-４-（ピリジン-２-イル）ピペリジン-２-イル）安息香酸の調製：（±）-trans-４-（１-（（５-メトキシ-７-メチル-１H-インドール-４-イル）メチル）-４-（ピリジン-２-イル）ピペリジン-２-イル）安息香酸の鏡像異性体（実施例３７、１．０当量）を、キラルSFCクロマトグラフィー（カラ

ム：DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm、10μm)；移動相：A：[EtOH中0.1%のNH₃H₂O] (45%)、B：scCO₂ (55%)によって分離して、4-((2S, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸 (42%の収率)を白色の固体として得た。¹H-NMR (400MHz、CD₃OD)：δ 8.69 (s, 1H)、8.13 (d, J=8Hz、2H)、7.81-7.85 (m, 1H)、7.62 (d, J=8Hz、2H)、7.48 (d, J=8Hz、1H)、7.32-7.35 (m, 1H)、7.29 (d, J=3Hz、1H)、6.76 (s, 1H)、6.26 (s, 1H)、4.93-4.99 (m, 1H)、4.60 (m, 1H)、4.31-4.39 (m, 1H)、4.12 (d, J=13Hz、1H)、3.76 (s, 3H)、3.51-3.60 (m, 1H)、3.35-3.50 (m, 2H)、2.58-2.67 (m, 2H)、2.50 (s, 3H)、2.33-2.45 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z 456 (M+1)⁺。

10

【0502】

実施例39：(±)-4-(2-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-アザスピロ[3.4]オクタン-1-イル)安息香酸の調製
【化111】



20

工程1：(±)-tert-ブチル1-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレートの調製：DMSO (0.03M)中の4-シアノ安息香酸メチル (1.0当量)、2-tert-ブトキシカルボニル-2-アザスピロ[3.4]オクタン-3-カルボン酸 (1.5当量)、K₂HPO₄ (3.0当量)、2, 4, 5, 6-テトラ(9H-カルバゾール-9-イル)イソフタロニトリル (4-CzIPN、0.05当量)の混合物を脱気し、N₂で(3回)パージし、次に混合物を、青色LED光 (365nm)で照射しながらN₂雰囲気下において18時間にわたって20~25℃で攪拌した。いくつかの新しいピークがLCMSによって観察され、約52%の所望の化合物が検出された。混合物を、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィー (勾配として石油エーテル中0%~10%の酢酸エチルの溶離剤)によって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、減圧下で乾燥させて無色油 (49%の収率)を得た。LCMS (ESI) m/z 290 (M-56+1)⁺。

30

40

【0503】

工程2：(±)-メチル4-(2-アザスピロ[3.4]オクタン-1-イル)ベンゾエートの調製：CH₂Cl₂ (0.03M)及びTFA (0.1M)中のtert-ブチル3-(4-メトキシカルボニルフェニル)-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート (1.0当量)の溶液に対して20~25℃で1時間攪拌し、その後、LCMS分析は、反応の完了を示した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、EtOAcで抽出した。組み合わされた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物メチル4-(2-アザスピロ[3.4]オクタン-3-イル)ベンゾエートが黄色の油として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。

50

【0504】

工程3：(±)-tert-ブチル5-メトキシ-4-((1-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)メチル)-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製：MeOH(0.03M)中のメチル4-(2-アザスピロ[3.4]オクタン-3-イル)ベンゾエート(1.0当量)及びtert-ブチル4-ホルミル-5-メトキシ-7-メチル-インドール-1-カルボキシレート(1.5当量)の溶液に、テトライソプロポキシチタン(4.0当量)を加えた。混合物を20～25℃で2時間攪拌した。この後、NaBH₃CN(2.0当量)を加え、得られた混合物を50℃で16時間攪拌した。いくつかの新しいピークがLCMSによって観察され、約60%の所望の化合物が検出された。混合物を、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィー(勾配として石油エーテル中0～10%の酢酸エチルの溶離剤)によって精製した。所望の生成物を含む画分を濃縮し、減圧下で乾燥させて、無色油(54%の収率)を得た。LCMS(ESI)m/z 519(M+1)⁺。

10

【0505】

工程4：(±)-4-(2-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-アザスピロ[3.4]オクタン-1-イル)安息香酸ギ酸塩の調製：tert-ブチル5-メトキシ-4-[[3-(4-メトキシカルボニルフェニル)-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル]メチル]-7-メチル-インドール-1-カルボキシレート(1.0当量)の溶液に、1MのLiOH/THF/MeOH水溶液(3.0当量のLiOH、v/v/v、1/1/1)を加えた。混合物を、2時間にわたって70℃で攪拌しながら加熱した。LCMSは、加水分解の完了を示し、その後、混合物を20～25℃に冷却し、反応物を希薄酢酸でpH約5になるまでクエンチして、表題生成物(47%の収率)を得た。¹H-NMR(400MHz、d₄-MeOD)：δ 8.38(bs、0.5H)、7.93(d、J=8Hz、2H)、7.35(d、J=4Hz、1H)、7.18(d、J=8Hz、2H)、6.63(s、1H)、6.52(d、J=8Hz、1H)、5.34(s、1H)、4.69(q、J=12Hz、2H)、4.14(d、J=8Hz、1H)、3.95(d、J=12Hz、1H)、3.78(s、3H)、2.45(s、3H)、1.88-1.97(m、2H)、1.71-1.75(m、1H)、1.46-1.56(m、4H)、1.24-1.29(m、1H)。LCMS(ESI)m/z 405(M+1)⁺。

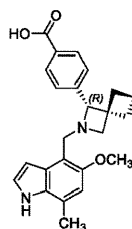
20

30

【0506】

実施例40：(R)-4-(2-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル)安息香酸の調製

【化112】



実施例 40

40

工程1：(±)-tert-ブチル1-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートの調製：DMSO(0.06M)中の4-シアノ安息香酸メチル(1.0当量)、2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-カルボン酸(2.0当量)、2,4,5,6-テトラ(9H-カルバゾール-9-イル)イソフタロニトリル(4-CzIPN、0.05当量)及びK₂HPO₄(3.0当量)の混合物を脱気し、30分間にわたってN₂でパージした。混合物を、16時間にわたって20～25℃で攪拌しながら、N₂雰囲気下において青色LED光(365nm)で照射した。反応混合物をH₂Oで希釈し、酢

50

酸エチルで抽出した。有機層を H_2O で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィー（勾配として石油エーテル中0%～10%の酢酸エチルの溶離剤）によって精製した。粗生成物tert-ブチル1-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートが黄色のガムとして得られ、それをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。LCMS（ESI） m/z 276（ $M-56+1$ ）⁺。【0507】

工程2：（±）-メチル4-（2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル）ベンゾエートの調製： CH_2Cl_2 （0.3M）中のtert-ブチル1-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート（1.0当量）の溶液に、TFA（2.7M）を加えた。混合物を15℃で16時間攪拌し、その後、LCMSは、反応の完了を示した。反応混合物を、飽和 NaHCO_3 水溶液でpH約7になるまで中和した。組み合わされた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィー（勾配として CH_2Cl_2 中0%～4%のMeOHの溶離剤）によって精製した。粗生成物メチル4-（2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル）ベンゾエートが黄色のガムとして得られ、それをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。LCMS（ESI） m/z 231（ $M+1$ ）⁺。【0508】

工程3：（±）tert-ブチル5-メトキシ-4-（（1-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル）メチル）-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製：MeOH（0.07M）中のメチル4-（2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル）ベンゾエート（1.0当量）及びtert-ブチル4-ホルミル-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート（1.0当量）の溶液に、 ZnCl_2 （5.0当量）を加え、混合物を50℃で2時間攪拌した。次に、固体 NaBH_3CN （3.0当量）を加え、混合物を50℃で40時間攪拌した。いくつかの新しいピークがLCMSによって観察され、約42%の所望の化合物が検出された。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィー（勾配として CH_2Cl_2 中の0～6%のMeOHの溶離剤）によって精製した。粗生成物が黄色のガムとして得られ、それをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。LCMS（ESI） m/z 505（ $M+1$ ）⁺。【0509】

工程4：（±）-4-（2-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル）安息香酸の調製：tert-ブチル5-メトキシ-4-（（1-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル）メチル）-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート（1.0当量）の溶液に、1.5Mの $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{THF} / \text{MeOH}$ 水溶液（13.0当量の $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 $v/v/v$ 、3/2/2）を加えた。混合物を、1.5時間にわたって攪拌しながら70℃に加熱した。LCMSは、加水分解の完了を示し、その後、混合物を20～25℃に冷却し、反応混合物を、希薄酢酸でpH約6になるまでクエンチした。混合物を、分取HPLC（カラム：Welch Xtimate C18；移動相：6分間にわたって勾配として水中23%～53%の $\text{CH}_3\text{CN} + 0.225\%$ のギ酸）によって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、凍結乾燥させて、表題生成物を白色の固体（ギ酸塩、41%の収率）として得た。【0510】

工程5：（（R））-4-（2-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル）安息香酸の調製：ラセmitert-ブチル4-（2-（（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル）-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル）安息香酸（1.0当

10

20

30

40

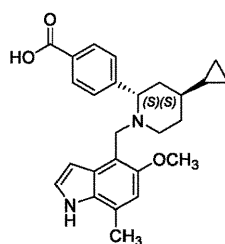
50

量)の試料を、キラルSFCクロマトグラフィー(カラム:Phenomenex-Cellulose-2(250mm×30mm、10μm);移動相:30%のA、[0.1%のNH₃H₂O EtOH]、70%のB、scCO₂)によって対応する純粋な鏡像異性体に分離して、((R)-4-(2-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル)安息香酸(38%の収率)を白色の固体として得た。¹H-NMR(400MHz、CD₃OD):δ 7.92(d, J=8.0Hz、2H)、7.33(d, J=3.2Hz、1H)、7.16(d, J=8.0Hz、2H)、6.62(s, 1H)、6.50(d, J=2.8Hz、1H)、5.08(s, 1H)、4.53-4.61(m, 2H)、4.12-4.19(m, 2H)、3.76(s, 3H)、2.45(s, 3H)、2.19-2.23(m, 2H)、2.04-2.10(m, 1H)、1.91-1.98(m, 1H)、1.75-1.86(m, 1H)、1.48-1.59(m, 1H)。LCMS(ESI)m/z 391(M+1)⁺.

10

【0511】

実施例41:4-((2S,4S)-4-シクロプロピル-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸の調製【化113】



実施例 41

20

工程1:tert-ブチル(S)-4-((4-(2-(メシチルスルホニル)ヒドラゾノ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製:反応バイアル中にtert-ブチル(S)-5-メトキシ-4-((2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-4-オキソピペリジン-1-イル)メチル)-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート(中間体G、1.0当量)及びメタノール(0.5M)を加えた。固体2,4,6-トリメチルベンゼンスルホノヒドラジド(1.0当量)を加え、混合物を20~25℃で攪拌し、LCMSによってモニターした。LCMSによる分析は、2時間後に反応の完了を示した。混合物を濃縮して、黄色の発泡体を得て、それを高真空下でさらに乾燥させ、さらに精製せずに次の工程に直接使用した。

30

【0512】

工程2:tert-ブチル4-((2S)-4-シクロプロピル-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製:窒素雰囲気下において、密閉した反応バイアル中に炭酸セシウム(3当量)、tert-ブチル(S)-4-((4-(2-(メシチルスルホニル)ヒドラゾノ)-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート(1.0当量)、シクロプロピルボロン酸(4.0当量)及びクロロベンゼン(0.3M)を加えた。混合物を、5分間にわたって窒素でパージしてから、5時間にわたって100℃に加熱した。この後、LCMSは、ボロン酸生成物形成を示した。混合物を20~25℃に冷却し、Celiteに通してろ過し、CH₂Cl₂で洗浄し、濃縮した。残渣をクロロベンゼン(0.3M)で希釈し、4-tert-ブチルカテコール(10当量)で処理した。混合物を80℃に加熱し、プロト脱ボロン酸化(proto deboronation)生成物についてモニターした。LCMSは、3時間後に生成

40

50

物形成を示した。混合物を濃縮して、クロロベンゼンの大部分を除去した。得られた黄色の残渣を、シリカゲルプレカートリッジに充填し、減圧下で乾燥させた。混合物を、勾配として100:0~0:100のヘキサン:EtOAcで溶離し、全てのピークを収集する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、減圧下で乾燥させて、淡黄色の油(46%の収率)を得た。

【0513】

工程3: 4-((2S)-4-シクロプロピル-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸の調製: 反応バイアル中にtert-ブチル4-((2S)-4-シクロプロピル-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート(1.0当量)、1MのLiOH水溶液(3.0当量)及びTHF/MeOH(v/v、1/1、0.3M)を加えた。得られた懸濁液を、攪拌しながら60℃に加熱し、LCMSによってモニターした。LCMS分析は、18時間後に加水分解の完了を示した。反応物を20~25℃に冷却し、濃縮ギ酸でpH約2になるまでクエンチした。混合物を濃縮し、逆相C18プレカートリッジに充填した。混合物を、勾配として90:10~0:100の水:MeCN+0.1%のギ酸で溶離し、全てのピークを収集する、C18カラムを通した逆相カラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、凍結乾燥させて、表題生成物を白色の粉末(95%の収率)として得た。キラルHPLC分析は、表題生成物がジアステレオマーの混合物であることを示した。

【0514】

工程4: 4-((2S, 4S)-4-シクロプロピル-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸の調製: 上記で調製された4-((2S)-4-シクロプロピル-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸のジアステレオマー混合物を各ジアステレオマーに精製し、以下の条件下: カラム、Phenomenex Lux Cellulose-4、10×250mm、5mm; 溶離剤、55%のMeOH+10mMのギ酸アンモニウム/45%のscCO₂; 流量、10mL/分; 波長、254nmにおけるキラル分取HPLCカラムクロマトグラフィーを用いて鏡像異性体を清浄化した。第1の溶出ピークからの得られた画分を組み合わせ、凍結乾燥させて、4-((2S, 4S)-4-シクロプロピル-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸(99%のee)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO): δ 12.84(s, 1H)、10.82(s, 1H)、7.99(d, J=7.9Hz、2H)、7.70(d, J=7.9Hz、2H)、7.25(t, J=2.8Hz、1H)、6.65(s, 1H)、6.45(t, J=2.5Hz、1H)、5.15(t, J=7.4Hz、1H)、3.70(s, 3H)、3.55(d, J=11.9Hz、1H)、3.22-3.11(m, 3H)、2.89-2.77(m, 1H)、2.42(s, 3H)、2.15-1.85(m, 6H)、0.91(t, J=7.5Hz、3H)。LCMS(ESI)m/z 419(M+H)⁺。

【0515】

シクロプロピルボロン酸を、第2の工程における表中の対応するピラゾールで置き換えることにより、実施例41と同様の方法で以下の化合物を調製した。

【0516】

10

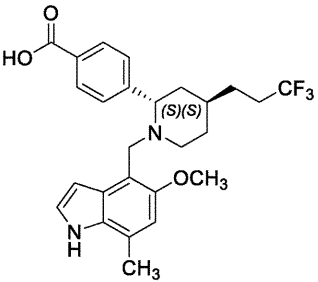
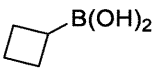
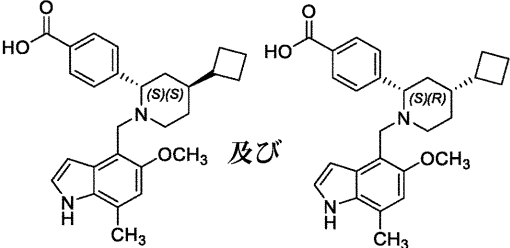
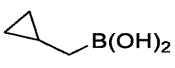
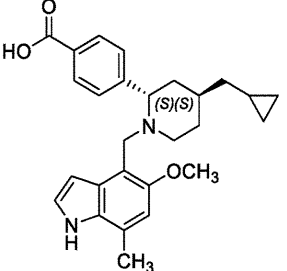
20

30

40

50

【表 6 8】

実施例	使用される 中間体	構造	MW	MS (ESI+)
実施例 42	$\text{F}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{B}(\text{OH})_2$	 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	474.52	475 (<i>M</i> +1) [⊕]
実施例 43	 $\text{B}(\text{OH})_2$	 ジアステレオマーの混合物 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-シクロブチル-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸及び 4-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-シクロブチル-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	432.24	433 (<i>M</i> +1) [⊕]
実施例 44	 $\text{B}(\text{OH})_2$	 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(シクロプロピルメチル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	432.56	433 (<i>M</i> +1) [⊕]

10

20

30

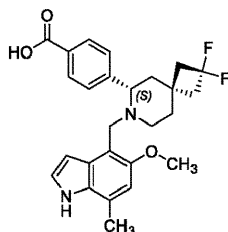
40

【0517】

実施例 45：(S)-4-(2,2-ジフルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1*H*-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸の調製

50

【化 1 1 4】



実施例 45

10

工程 1：ベンジル（S）-2，2-ジフルオロ-6-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-7-カルボキシレートの調製：0℃でCH₂Cl₂（0.3M）中のベンジル（S）-6-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-2-オキソ-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-7-カルボキシレート（中間体 J、1.0 当量）の溶液に、シリンジポンプを用いて 1 時間にわたって、三フッ化ジエチルアミノ硫黄（3.0 当量）を滴下して加えた。反応混合物を 0℃で 2 時間及び 20～25℃で 19 時間撹拌した。反応物を 0℃に冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液の滴下添加によってクエンチした。混合物を 0℃で 1 時間撹拌し、有機層を分離し、水性層を、CH₂Cl₂ で 3 回さらに抽出した。組み合わされた有機層を無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカプレカートリッジに適用し、ヘキサン勾配中 0～100% の EtOAc で溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製した。ヘキサン中 82% の EtOAc で溶離する主要なピークからの画分を減圧下で濃縮して、所望の生成物を白色の固体（53% の収率）として得た。LCMS（ESI）m/z 430（M+1）⁺。

20

【0518】

工程 2：メチル（S）-4-（2，2-ジフルオロ-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-6-イル）ベンゾエートの調製：メタノール（0.06M）中のベンジル（S）-2，2-ジフルオロ-6-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-7-カルボキシレート（1.0 当量）の溶液に、パラジウム炭素（10 重量%、0.02 当量）を加えた。フラスコを N₂ でパージした後、H₂ でパージし、混合物を、18 時間にわたって 20～25℃で、H₂ 雰囲気下で撹拌した。さらなるパラジウム炭素（10 重量%、0.02 当量）を加え、反応混合物を H₂ の雰囲気下において 2 時間にわたって 20～25℃で撹拌した。反応混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、無色の固体（96% の収率）を得て、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS（ESI）m/z 296（M+1）⁺。

30

【0519】

工程 3：tert-ブチル（S）-4-（（2，2-ジフルオロ-6-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-7-イル）メチル）-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製：DCE（0.15M）中のメチル（S）-4-（2，2-ジフルオロ-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-6-イル）ベンゾエート（1.0 当量）の溶液に、tert-ブチル 4-ホルミル-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート（1.3 当量）及び 3 Å 分子篩を加えた。反応混合物を 20～25℃で 1 時間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（2.50 当量）を加え、反応混合物を 20～25℃で 18 時間撹拌した。反応物を、少量の水でクエンチし、シリカプレカートリッジに適用し、勾配としてヘキサン中 0～100% の EtOAc で溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製した。ヘキサン中 80% の EtOAc で溶離するピークからの画分を組み合わせ、減圧下で濃縮して、無色油（80% の収率）を得た。LCMS（ESI）m/z 569（M+1）⁺。

40

【0520】

50

工程 4 : (S) - 4 - (2, 2 - ジフルオロ - 7 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - イル) 安息香酸の調製 : 1 : 1 v / v の THF / MeOH (0. 09 M) 中の tert - ブチル (S) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロ - 6 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - イル) メチル) - 5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (1. 0 当量) の溶液に、1 M の LiOH 水溶液 (5. 0 当量) を加えた。反応混合物を、2 時間にわたって攪拌しながら 80 °C に加熱した。反応混合物を希薄ギ酸で酸性化し、C18 プレカートリッジに適用し、0. 1 % の HCO₂H を含有する勾配として水中 10 ~ 100 % の MeCN で溶離する、C18 カラムを通した逆相カラムクロマトグラフィーによって精製した。水中 46 % の MeCN で溶離するピークからの画分を組み合わせ、凍結乾燥させて、薄いピンク色の粉末 (63 % の収率) を得た。¹H - NMR (400 MHz, DMSO) : δ 10. 82 (s, 1H)、7. 97 (d, J = 7. 9 Hz, 2H)、7. 68 (d, J = 7. 8 Hz, 2H)、7. 25 (t, J = 2. 9 Hz, 1H)、6. 65 (s, 1H)、6. 45 (s, 1H)、3. 70 (s, 3H)、3. 53 (d, J = 11. 8 Hz, 1H)、3. 23 (s, 1H)、3. 16 (d, J = 11. 9 Hz, 1H)、2. 67 (d, J = 12. 4 Hz, 1H)、2. 59 (d, J = 13. 1 Hz, 1H)、2. 46 (s, 1H)、2. 43 (s, 3H)、2. 29 (t, J = 13. 3 Hz, 2H)、1. 98 (s, 1H)、1. 70 (d, J = 9. 0 Hz, 2H)、1. 53 (d, J = 9. 5 Hz, 2H)。LCMS (ESI) m/z 455 (M + 1)⁺.

10

20

【0521】

以下の化合物を実施例 45 と同様の方法で調製し、ここで、対応するケトン部分は、ケトン還元、アルコールからフッ素への転化、ケトン付加、続いて脱酸素又はインドールハロゲン化などの、文献に記載される公知の化学反応を用いてさらに官能化され得る。

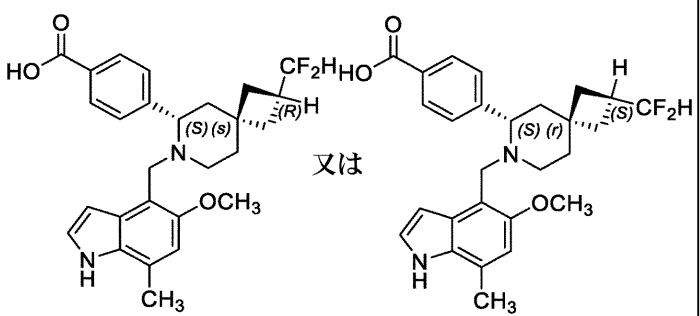
【0522】

30

40

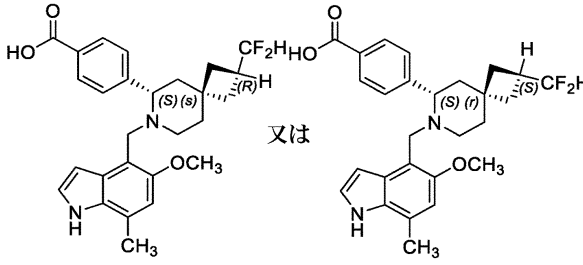
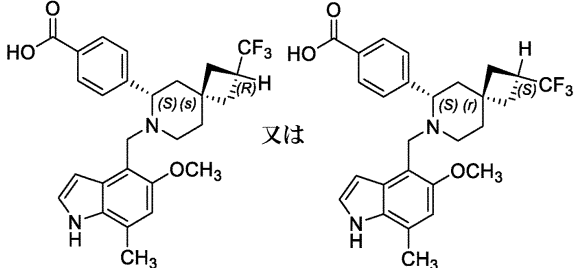
50

【表 6 9】

実施例	構造	MW	MS (ESI+)
実施例 46	 4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>,6<i>S</i>)-2-(ジフルオロメチル)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 又は 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-2-(ジフルオロメチル)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 ¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₆-DMSO): δ 10.82 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.27 - 5.83 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.52 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 3.14 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 3H), 2.64 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.77 - 1.61 (m, 3H), 1.53 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 1.37 (t, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H).	468.54	469 (M+1) [⊕]

【 0 5 2 3 】

【表 7 0】

実施例 47	 4-((2<i>R</i>,4<i>s</i>,6<i>S</i>)-2-((ジフルオロメチル)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 又は 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-2-((ジフルオロメチル)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 ¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₆-DMSO): δ 10.81 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.24 - 5.81 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.52 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 3.27- 3.15 (m, 3H), 2.58 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.13 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 1.91 (dd, <i>J</i> = 26.9, 13.0 Hz, 2H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.63 - 1.27 (m, 2H).	468.54	469 (M+1)[⊕]
実施例 48	 4-((2<i>R</i>,4<i>s</i>,6<i>S</i>)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 又は 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 ¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₆-DMSO): δ 10.82 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.52 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.14 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.15 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 1.99 (dt, <i>J</i> = 21.0, 11.4 Hz, 2H), 1.82 (p, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 1.71 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 1.67 - 1.52 (m, 2H), 1.39 (t, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H).	486.54	487 (M+1)[⊕]

【 0 5 2 4 】

10

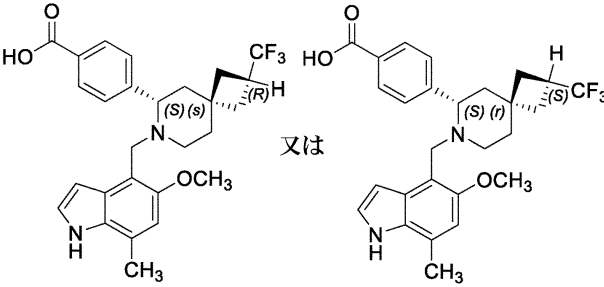
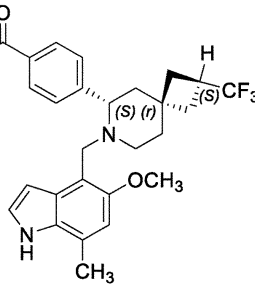
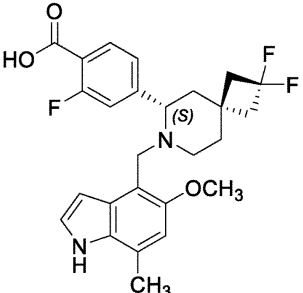
20

30

40

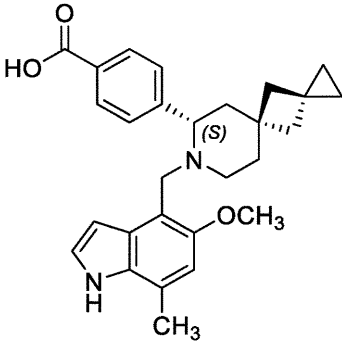
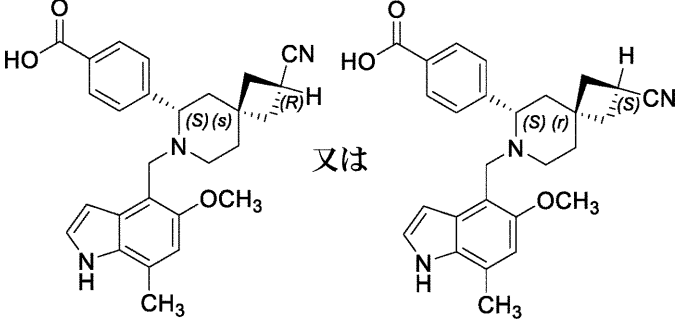
50

【表 7 1】

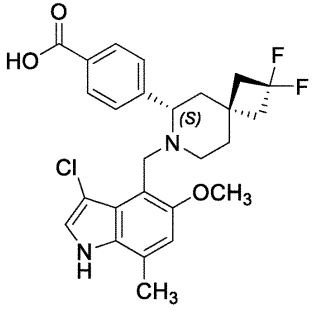
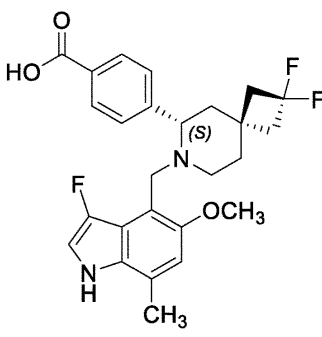
実施例 49	 又は  4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>,6<i>S</i>)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 又は 4-((2<i>S</i>,4<i>R</i>,6<i>S</i>)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 ¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₆-DMSO): δ 10.81 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 3.15 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 1.86 (dp, <i>J</i> = 31.8, 11.6, 11.2 Hz, 4H), 1.55 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 1.49 - 1.32 (m, 2H).	486.54	487 (M+1)[⊕]
実施例 50	 (<i>S</i>)-4-(2,2-ジフルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)-2-フルオロ安息香酸 ¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₄-MeOD): δ 7.89 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.30 (m, 2H), 4.09 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.48 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.24 (td, <i>J</i> = 13.3, 3.1 Hz, 1H), 2.83 - 2.59 (m, 2H), 2.53 (s, 5H), 2.26 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 2.18 - 1.98 (m, 2H), 1.91 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H).	472.51	473 (M+1)[⊕]

【0525】

【表 7 2】

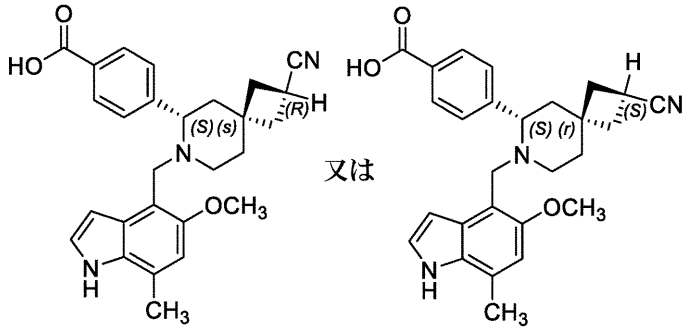
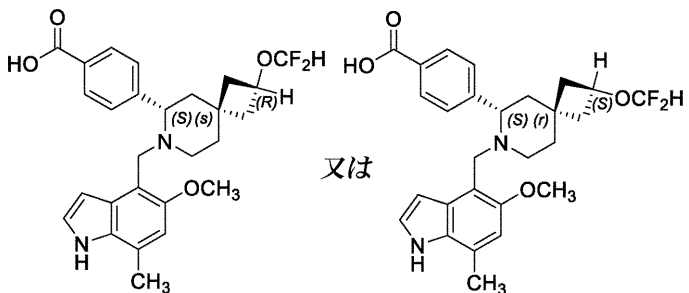
実施例 51	 (S)-4-(8-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-8-アザスピロ[2.1.5⁵.1³]ウンデカン-7-イル)安息香酸 ¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₆-DMSO): δ 10.82 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.54 - 3.11 (m, 3H), 2.65 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.00 (dt, <i>J</i> = 32.6, 11.0 Hz, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 3H), 1.71 - 1.56 (m, 2H), 1.47 (dt, <i>J</i> = 14.5, 7.1 Hz, 1H), 0.46 - 0.27 (m, 4H).	444.57	445 (M+1)[⊕]
実施例 52	 又は 4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>,6<i>S</i>)-2-シアノ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 又は 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-2-シアノ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸	443.55	444 (M+1)[⊕]

【表 7 3】

実施例 53	 (<i>S</i>)-4-(7-((3-クロロ-5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-2,2-ジフルオロ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 ¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₄-MeOD): δ 8.11 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 4.48 - 4.14 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.29 - 3.16 (m, 2H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.46 (s, 5H), 2.38 - 2.21 (m, 1H), 2.04 (dt, <i>J</i> = 14.5, 3.4 Hz, 2H), 1.85 (dd, <i>J</i> = 14.5, 2.9 Hz, 1H).	488.96	489 (M+1) [⊕]
実施例 54	 (<i>S</i>)-4-(2,2-ジフルオロ-7-((3-フルオロ-5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 ¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₄-MeOD): δ 8.13 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.50 - 4.30 (m, 2H), 4.15 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.46 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.18 (dd, <i>J</i> = 14.6, 11.5 Hz, 1H), 2.84 - 2.66 (m, 2H), 2.55 - 2.39 (m, 5H), 2.28 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 1H), 2.07 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 2H), 1.91 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H).	472.51	473 (M+1) [⊕]

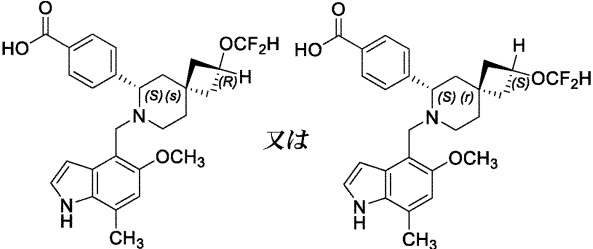
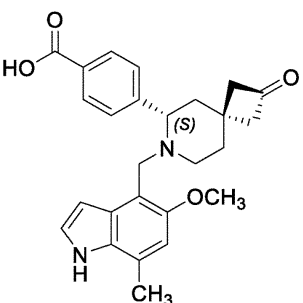
【0527】

【表 7 4】

実施例 55	 4-((2<i>R</i>,4<i>s</i>,6<i>S</i>)-2-シアノ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 又は 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-2-シアノ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸	443.55	444 (<i>M</i>+1)[⊕]
実施例 56	 4-((2<i>R</i>,4<i>s</i>,6<i>S</i>)-2-(ジフルオロメトキシ)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 又は 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-2-(ジフルオロメトキシ)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 ¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₆-DMSO): δ 10.81 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.25 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.58 (t, <i>J</i> = 76 Hz, 1H), 6.46 (dd, <i>J</i> = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 4.59 (p, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 3.22 - 3.09 (m, 3H), 2.64 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.14 - 1.76 (m, 3H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.52 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 1.39 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H).	484.54	485 (<i>M</i>+1)[⊕]

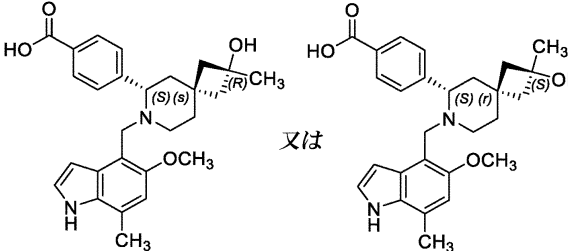
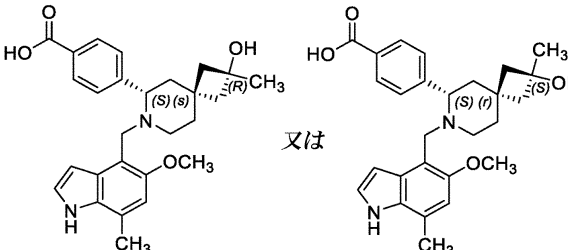
【 0 5 2 8 】

【表 7 5】

実施例 57	 4-((2<i>R</i>,4<i>s</i>,6<i>S</i>)-2-((ジフルオロメトキシ)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 又は 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-2-((ジフルオロメトキシ)-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 ¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₆-DMSO): δ 10.81 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.25 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.58 (t, <i>J</i> = 76 Hz, 1H), 6.44 (t, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 4.62 (p, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 3.19 (dd, <i>J</i> = 30.2, 10.9 Hz, 3H), 2.58 (dd, <i>J</i> = 14.3, 10.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (dt, <i>J</i> = 11.9, 6.8 Hz, 1H), 1.96 (q, <i>J</i> = 12.6, 9.1 Hz, 1H), 1.82 (dt, <i>J</i> = 12.2, 6.3 Hz, 2H), 1.72 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 1.62 - 1.40 (m, 2H).	484.54	485 (M+1)[⊕]
実施例 58	 (<i>S</i>)-4-(7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 ¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₆-DMSO): δ 10.83 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.26 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 - 3.15 (m, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.87 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.01 (t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 1.90 - 1.52 (m, 5H).	432.52	433 (M+1)[⊕]

【 0 5 2 9 】

【表 7 6】

実施例 59	 又は	502.53	503 (M+1)[⊕]
実施例 60	 又は	448.56	449 (M+1)[⊕]

10

20

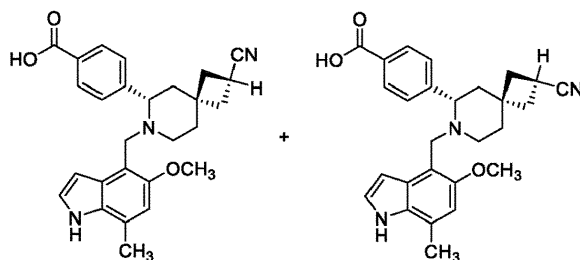
30

40

【0530】

実施例 52 及び 55 : 4 - ((2 R , 4 s , 6 S) - 2 - シアノ - 7 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 6 - イル) 安息香酸 及び 4 - ((2 S , 4 r , 6 S) - 2 - シアノ - 7 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル) - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 6 - イル) 安息香酸 の 調 製

【化 1 1 5】



実施例52及び実施例55

10

工程 1：(S)－ベンジル 2－シアノ－6－(4－(メトキシカルボニル)フェニル)－7－アザスピロ[3.5]ノナン－7－カルボキシレートの調製：MeOH (0.01 M) 中の (S)－ベンジル 6－(4－(メトキシカルボニル)フェニル)－2－オキソ－7－アザスピロ[3.5]ノナン－7－カルボキシレート (中間体 J、1.0 当量) の混合物に、2, 4, 6－トリメチルベンゼンスルホノヒドラジド (1 当量) を加えた。反応混合物を 50℃ で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、トルエンと共蒸発させて、ほとんどの溶媒を除去し、次に高真空下でさらに乾燥させた。得られた粗生成物を、ジオキサン (0.02 M) に溶解させ、KCN (4.0 当量) で処理し、反応混合物を 110℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (1 体積) で希釈し、EtOAc (3×1 体積) で抽出した。有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、勾配として石油エーテル中 0～30% の酢酸エチルで溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物含有画分を濃縮し、減圧下で乾燥させて、(S)－ベンジル 2－シアノ－6－(4－(メトキシカルボニル)フェニル)－7－アザスピロ[3.5]ノナン－7－カルボキシレート (52% の収率) を淡黄色の液体として得た。LCMS (ESI) m/z 441.1 (M+23)⁺。

20

【0531】

工程 2：(S)－メチル 4－(2－シアノ－7－アザスピロ[3.5]ノナン－6－イル)ベンゾエートの調製：EtOAc (0.04 M) 中の (S)－ベンジル 2－シアノ－6－(4－(メトキシカルボニル)フェニル)－7－アザスピロ[3.5]ノナン－7－カルボキシレート (1.0 当量) の溶液に、N₂ 下で Pd/C (1.0 当量、10% w/w) を加えた。懸濁液を減圧下で脱気し、H₂ で 3 回パージした。混合物を、16 時間にわたって 25℃ で、H₂ (15 psi) 下で攪拌した。反応混合物をろ過し、溶媒を濃縮して、(S)－メチル 4－(2－シアノ－7－アザスピロ[3.5]ノナン－6－イル)ベンゾエート (78% の収率) を白色の固体として得た。LCMS (ESI) m/z 284.9 (M+23)⁺。

30

【0532】

工程 3：(S)－tert－ブチル 4－((2－シアノ－6－(4－(メトキシカルボニル)フェニル)－7－アザスピロ[3.5]ノナン－7－イル)メチル)－5－メトキシ－7－メチル－1H－インドール－1－カルボキシレートの調製：MeOH (0.02 M) 中の (S)－メチル 4－(2－シアノ－7－アザスピロ[3.5]ノナン－6－イル)ベンゾエート (1.1 当量) の混合物に、ZnCl₂ (2.0 当量) を加えた。混合物を 30℃ で 1 時間攪拌した。NaBH₃CN (3.0 当量) を加えた。反応混合物を 50℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、H₂O (1 体積) で希釈し、EtOAc (3×1 体積) で抽出した。組み合わされた層を濃縮した。混合物を、勾配として石油エーテル中 0～100% の酢酸エチルで溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製し、生成物含有画分を濃縮して、(S)－tert－ブチル 4－((2－シアノ－6－(4－(メトキシカルボニル)フェニル)－7－アザスピロ[3.5]ノナン－7－イル)メチル)－5－メトキシ－7－メチル－1H－インドール－1－カルボキシレート (56% の収率) を白色の固体として得た。LCMS (ESI) m/z 58

40

50

0.1 (M+23)⁺。

【0533】

工程4: tert-ブチル4-((2R, 4s, 6S)-2-シアノ-6-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート及びtert-ブチル4-((2S, 4r, 6S)-2-シアノ-6-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製: 残渣を、分取SFC(カラム: DAICEL CHIRALCEL OD (250mm×50mm、10μm); 移動相: 2.5分間にわたって勾配としてCO₂中5%~40%のMeOH+0.05%のジエチルアミン)によって精製した。第1のピークの画分(実施例55の最後から二番目の生成物)を濃縮し、一晚、凍結乾燥させ、次の工程に引き継いだ。LCMS(ESI)m/z 580.2 (M+23)⁺。第2のピーク(実施例52の最後から二番目の生成物)を濃縮し、一晚凍結乾燥させ、次の工程に引き継いだ。LCMS(ESI)m/z 580.2 (M+23)⁺。

10

【0534】

工程5: 4-((2R, 4s, 6S)-2-シアノ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸又は4-((2S, 4r, 6S)-2-シアノ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸の調製: 工程4からの第1のピーク生成物(1.0当量)に、1MのLiOH/THF/MeOH水溶液(10.0当量のLiOH、v/v/v、1/1/1)を加えた。反応混合物を30℃で16時間撹拌した。混合物を、酢酸でpH約5になるまでクエンチし、EtOAc(3×100mL)で抽出した。有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、分取SFC(カラム: DAICEL CHIRALPAK AD; 移動相: 2.5分間にわたって勾配としてCO₂中5%~40%のイソプロパノール+0.05%のジエチルアミン)によって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、一晚凍結乾燥させて、実施例55: 4-((2R, 4s, 6S)-2-シアノ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸又は4-((2S, 4r, 6S)-2-シアノ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸(60%の収率)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、d₄-MeOD): δ 8.14(br d, J=8.0Hz、2H)、7.62(br d, J=8.0Hz、2H)、7.30(d, J=4.0Hz、1H)、6.74(s, 1H)、6.30(br s, 1H)、4.39-4.22(m, 2H)、4.02(br d, J=12.0Hz、1H)、3.74(s, 3H)、3.39(br d, J=12.0Hz、1H)、3.28-3.16(m, 1H)、2.67-2.57(m, 1H)、2.49(s, 3H)、2.47-2.40(m, 1H)、2.25(m, 2H)、2.17(m, 2H)、2.05-1.95(m, 1H)、1.87(m, 1H)。LCMS(ESI)m/z 444.2 (M+1)⁺。工程4からの第2のピークを、同様の方法で処理し、実施例52: 4-((2R, 4s, 6S)-2-シアノ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸又は4-((2S, 4r, 6S)-2-シアノ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸(55%の収率)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO): δ 10.82(br s, 1H)、7.97(d, J=8.0Hz、2H)、7.66(d, J=8.0Hz、2H)、7.24(t, J=4.0Hz、1H)、6.64(s, 1H)、6.42(s, 1H)、3.69(s, 3H)、3.50(d, J=12.0Hz、1H)、3.22-3.08(m, 2H)、2.59(d, J=12.0Hz、2H)、2.45(d

20

30

40

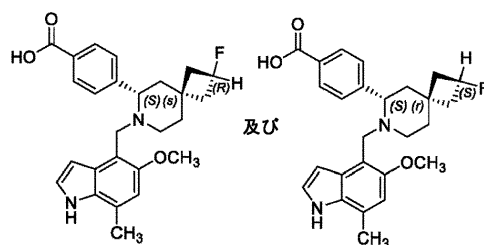
50

、 $J = 12.0 \text{ Hz}$ 、 1 H ）、 2.41 (s, 3 H) 、 $1.82 - 2.11 \text{ (m, 5 H)}$ 、 $1.36 - 1.63 \text{ (m, 3 H)}$ 。

【0535】

実施例 61：4-((2*S*, 4*r*, 6*S*)-2-フルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1*H*-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸及び4-((2*R*, 4*s*, 6*S*)-2-フルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1*H*-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸の調製

【化116】



実施例 61
ジアステレオマー混合物

10

工程 1：ベンジル (S)-2-ヒドロキシ-6-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレートの調製：10:1のTHF/水(0.13 M)中のベンジル (S)-6-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート(中間体 J、1.0 当量)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(3.0 当量)を加えた。反応混合物を20~25℃で17時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水性層を酢酸エチルで3回抽出した。組み合わされた有機物を無水MgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、プレカートリッジに適用し、0~100%の酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製した。ヘキサン中100%の酢酸エチルで溶離する主要なピークからの画分を組み合わせ、減圧下で濃縮して、白色の固体(82%の収率)を得た。LCMS (ESI) m/z 410 (M+1)⁺。

20

【0536】

工程 2：ベンジル (S)-2-フルオロ-6-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレートの調製：0℃でCH₂Cl₂(0.5 M)中のベンジル (S)-2-ヒドロキシ-6-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート(1.0 当量)の溶液に、三フッ化ジエチルアミノ硫黄(2.2 当量)を滴下して加えた。反応物を20~25℃までゆっくりと温め、22時間撹拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、酢酸エチルで3回抽出した。組み合わされた有機物を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をプレカートリッジに適用し、ヘキサン中0~100%の酢酸エチルの勾配で溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製した。ヘキサン中82%の酢酸エチルで溶離する主要なピークからの画分を組み合わせ、減圧下で濃縮して、淡黄色の油(41%の収率)を得た。LCMS (ESI) m/z 412 (M+1)⁺。

40

【0537】

工程 3~5を、実施例 45の工程 2~4に記載されるように行って、(S)-4-(2-フルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1*H*-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸を、ジアステレオマーの混合物として得た。LCMS (ESI) m/z 437 (M+1)⁺。

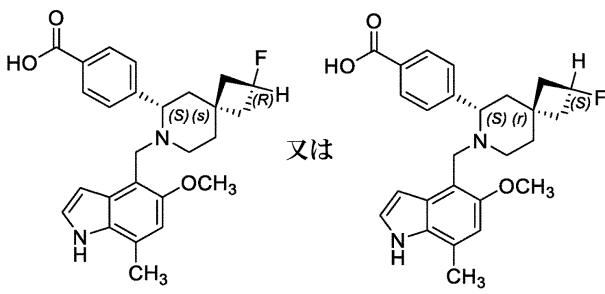
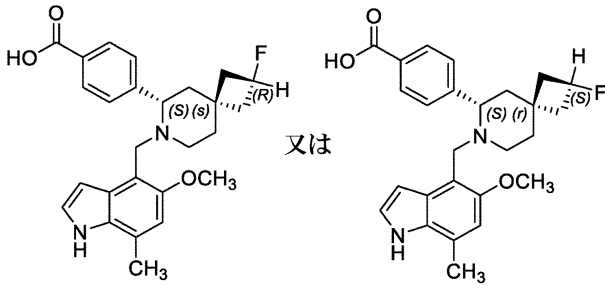
【0538】

50

上記の実施例 61 中のジアステレオマー混合物を、キラル分取 HPLC カラムクロマトグラフィーを用いて各ジアステレオマーに精製した。

【0539】

【表 77】

実施例	構造	MW	MS (ESI+)
実施例 62	 4-((2<i>R</i>,4<i>s</i>,6<i>S</i>)-2-フルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 又は 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-2-フルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 ¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₆-DMSO): δ 10.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.25 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.45 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.13 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.99 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 3.16 (t, <i>J</i> = 10.6 Hz, 2H), 2.64 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 2.42 - 1.80 (m, 6H), 1.67 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 1.42 (s, 1H), 1.35 - 1.09 (m, 2H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H).	436.53	437 (M+1) [⊕]
実施例 63	 4-((2<i>R</i>,4<i>s</i>,6<i>S</i>)-2-フルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 又は 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-2-フルオロ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 ¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₆-DMSO): δ 10.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.51 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.18 (dd, <i>J</i> = 18.6, 11.1 Hz, 4H), 2.61 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.90 (d, <i>J</i> = 25.8 Hz, 2H), 1.71 - 1.40 (m, 2H).	436.53	437 (M+1) [⊕]

【0540】

実施例 64: 4-((2*R*, 4*s*, 6*S*)-4-((2-ヒドロキシ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1*H*-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸及び 4-((2*S*, 4*r*, 6*S*)-2-ヒドロキシ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1*H*-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸の調製

10

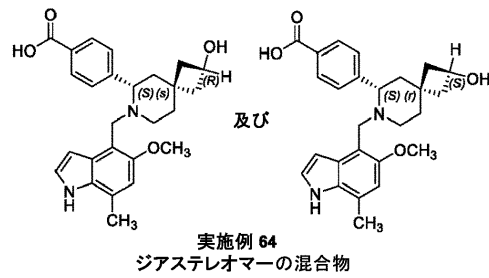
20

30

40

50

【化 1 1 7】



10

工程 2 においてアルコールを用い、フッ素化工程 3 を省略して、実施例 6 1 と同様の方法でこの化合物を得た。

【0 5 4 1】

【表 7 8】

実施例	構造	MW	MS (ESI+)
実施例 64	4-((2<i>R</i>,4<i>s</i>,6<i>S</i>)-4-(2-ヒドロキシ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸及び 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-2-ヒドロキシ-7-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)安息香酸 ¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₆-DMSO): δ 10.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.49 - 6.43 (m, 1H), 4.06 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.51 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 3.14 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 2.62 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.10 - 1.89 (m, 2H), 1.69 - 1.49 (m, 2H), 1.38 (dt, <i>J</i> = 24.0, 12.4 Hz, 4H).	434.22	435 (M+1) [⊕]

20

30

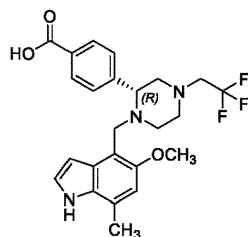
40

【0 5 4 2】

実施例 6 5 : (*R*) - 4 - (1 - ((5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 *H* - インドール - 4 - イル) メチル) - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 2 - イル) 安息香酸の調製

50

【化 1 1 8】



実施例 65

10

工程 1：4-ベンジル 1-tert-ブチル 2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペラジン-1, 4-ジカルボキシレートの調製：DMSO (0.06 M) 中の 4-シアノ安息香酸メチル (1.0 当量)、4-(4-(ベンジルオキシ)カルボニル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸 (2.0 当量)、2, 4, 5, 6-テトラ (9H-カルバゾール-9-イル) イソフタロニトリル (CzIPN、0.05 当量) 及び K_2HPO_4 (3.0 当量) の混合物を脱気し、30 分間にわたって N_2 でパージし、混合物を 16 時間にわたって N_2 雰囲気下において 20～25℃で撹拌しながら、青色 LED 光 (365 nm) で照射した。いくつかの新しいピークが LCMS によって特定され、約 34% の所望の化合物が検出された。反応混合物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで (3 回) 抽出した。組み合わされた有機層を H_2O で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、勾配として石油エーテル中 0%～13% の酢酸エチルで溶離する、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィーによって精製した。粗生成物が黄色のガムとして得られ、それをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。LCMS (ESI) m/z 399 ($M-56+1$)⁺。

20

【0543】

工程 2：tert-ブチル 2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製：MeOH (0.2 M) 中の 4-ベンジル 1-tert-ブチル 2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペラジン-1, 4-ジカルボキシレート (1.0 当量) の溶液に、 N_2 雰囲気下で Pd/C (10 重量%、0.01 当量) を加えた。懸濁液を脱気し、 H_2 で合計 3 回パージした。混合物を、16 時間にわたって 10℃で、 H_2 の雰囲気 (15 psi) 下で撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮し、粗生成物が黄色のガムとして得られ、それをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。LCMS (ESI) m/z 265 ($M-56+1$)⁺。

30

【0544】

工程 3：tert-ブチル 2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製：ジオキサン (0.09 M) 中の tert-ブチル 2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (1.0 当量)、2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (4.0 当量) 及び EtN(iPr)₂ (6.0 当量) の混合物を脱気し、 N_2 で 3 回パージし、混合物を N_2 雰囲気下において 80℃で 40 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィー (勾配として石油エーテル中 0%～12% の酢酸エチルの溶離剤) によって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮して、表題生成物を淡黄色の固体 (67% の収率) として得た。LCMS (ESI) m/z 347 ($M-56+1$)⁺。

40

【0545】

工程 4：メチル 4-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン-2-イル)ベンゾエートの調製： CH_2Cl_2 (0.2 M) 中の tert-ブチル 2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (1.0 当量) の溶液に、TFA (2.7 M) を加えた。混合物を

50

10℃で2.5時間攪拌し、その後、LCMSは、反応の完了を示した。反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液でpH約7になるまで中和した。組み合わされた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物が黄色の固体として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。LCMS (ESI) m/z 303 (M+1)⁺。

【0546】

工程5：tert-ブチル5-メトキシ-4-((2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製：MeOH(0.04M)中のメチル4-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-2-イル)ベンゾエート(1.0当量)及びtert-ブチル4-ホルミル-5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート(1.0当量)の溶液に、ZnCl₂(5.0当量)を加え、混合物を50℃で2時間攪拌した。次に、固体NaBH₃CN(3.0当量)を加え、混合物を、40時間にわたって50℃で攪拌しながら加熱した。約55%の所望の化合物を含むいくつかの新しいピークがLCMS分析によって特定された。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。組み合わされた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィー(勾配として石油エーテル中0%~11%の酢酸エチルの溶離剤)によって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮して、表題生成物を淡黄色の油(84%の収率)として得た。LCMS (ESI) m/z 576 (M+1)⁺。

【0547】

工程6：4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-2-イル)安息香酸の調製：tert-ブチル5-メトキシ-4-((2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート(1.0当量)の溶液に、3.0MのLiOH·H₂O/THF/MeOH水溶液(13.0当量のLiOH·H₂O、v/v/v、5/5/3)を加えた。混合物を、16時間にわたって70℃で攪拌しながら加熱した。LCMSは、加水分解の完了を示し、その後、混合物を20~25℃に冷却し、希薄酢酸でpH約6になるまでクエンチした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。組み合わされた有機層をろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物が黄色の固体として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。LCMS (ESI) m/z 462 (M+1)⁺。

【0548】

工程7：(R)-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-2-イル)安息香酸の調製：tert-ブチル4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-2-イル)安息香酸(1.0当量)のラセミ試料を、キラルSFCクロマトグラフィー(カラム：DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm、10μm)；移動相：40%のA、iPrOH中0.1%のNH₃·H₂O；60%のB、scCO₂を用いて対応する純粋な鏡像異性体に分離して、生成物(R)-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-2-イル)安息香酸(39%の収率)を得た。¹H-NMR(ギ酸塩、400MHz、CD₃OD)：δ 8.34(b s, 1H)、8.15(d, J=8.0Hz、2H)、7.69(d, J=8.0Hz、2H)、7.29(d, J=2.8Hz、1H)、6.73(s, 1H)、6.36(d, J=3.2Hz、1H)、4.34-4.38(m, 1H)、4.21(d, J=12.4Hz、1H)、3.96(d, J=12.4Hz、1H)、3.77(s, 3H)、3.16-3.27(m, 4H)、3.12(d, J=12.4Hz、1H)、3.05(d, J=12.4Hz、1H)

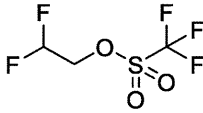
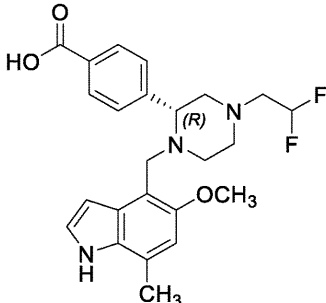
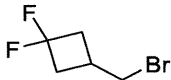
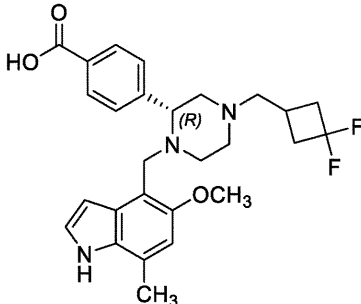
)、2.92–2.98 (m, 1H)、2.81–2.87 (m, 1H)、2.49 (s, 3H)。¹⁹F-NMR (376 MHz、CD₃OD)：δ –71.11 (s, 3F)。LCMS (ESI) m/z 462 (M+1)⁺。

【0549】

以下の化合物を、ピペラジンとともに様々なアルキル化剤を用いて、実施例65と同様の方法で調製した。

【0550】

【表79】

実施例	使用される中間体	構造	MW	MS (ESI ⁺)
実施例 66		 (R)-4-(4-(2,2-ジフルオロエチル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペラジン-2-イル)安息香酸	443.22	444 (M+1) ⁺
実施例 67		 (R)-4-(4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペラジン-2-イル)安息香酸	483.23	484 (M+1) ⁺

【0551】

10

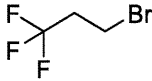
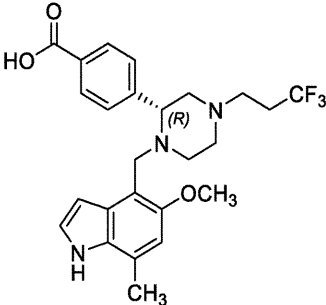
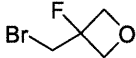
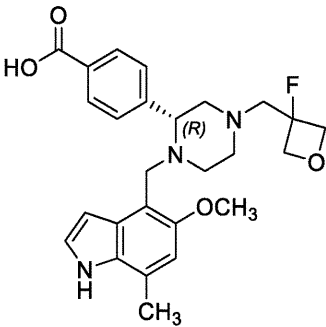
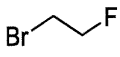
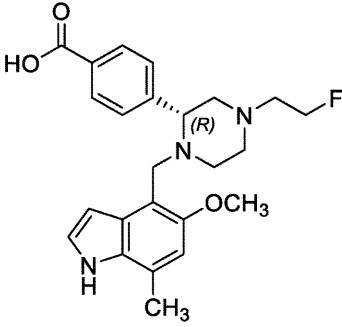
20

30

40

50

【表 80】

実施例 68		 (R)-4-(1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペラジン-2-イル)安息香酸	475.21	476 (M+1) [⊕]	10
実施例 69		 (R)-4-(4-((3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)ピペラジン-2-イル)安息香酸	467.54	468 (M+1) [⊕]	20
実施例 70		 (R)-4-(4-(2-フルオロエチル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)ピペラジン-2-イル)安息香酸	425.50	426 (M+1) [⊕]	30

【0552】

実施例 71：(±)-trans-4-1-((5-メトキシ-7-メチル-1*H*-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)ピペラジン-2-イル)安息香酸の調製

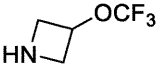
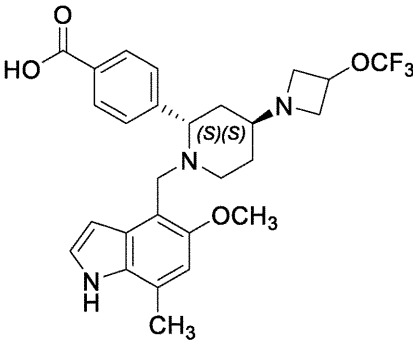
40

50


(+/-)-trans
实施例 71

50

【表 8 1】

実施例	使用される 中間体	構造	MW	MS (ESI+)
実施例 72		 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	517.55	518 (<i>M</i> +1) [⊕]

10

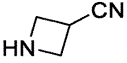
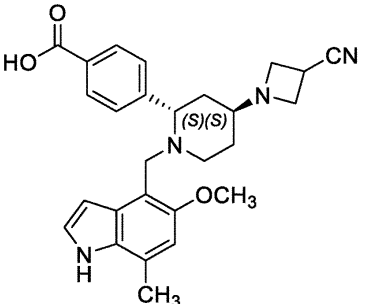
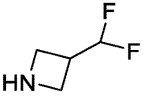
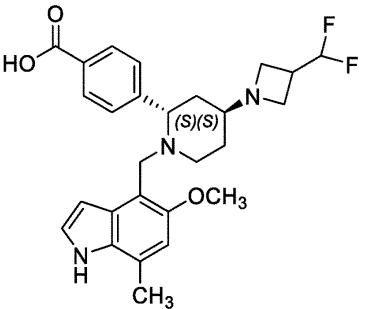
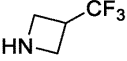
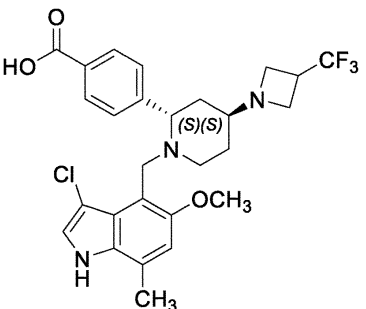
20

30

40

50

【表 8 2】

実施例 73		 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(3-シアノアゼチジン-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	458.56	459 (<i>M</i> +1) [⊕]
実施例 74		 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(3-(ジフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	483.56	484 (<i>M</i> +1) [⊕]
実施例 75		 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((3-クロロ-5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	535.99	536 (<i>M</i> +1) [⊕]

【 0 5 5 7 】

10

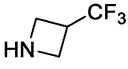
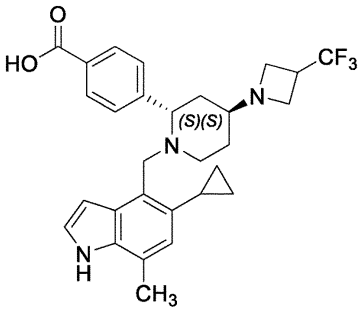
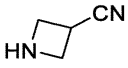
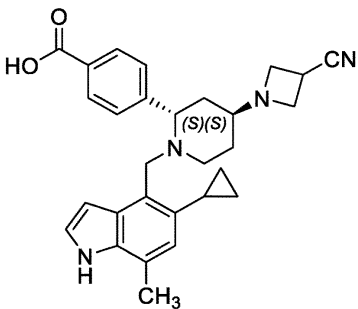
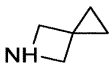
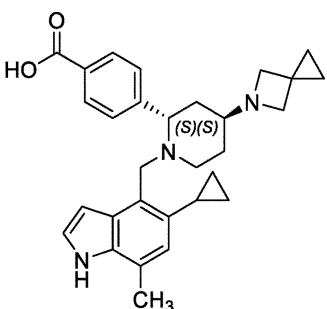
20

30

40

50

【表 8 3】

実施例 76		 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-シクロプロピル-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	511.59	512 (<i>M</i> +1) [⊕]
実施例 77		 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(3-シアノアゼチジン-1-イル)-1-((5-シクロプロピル-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	468.60	469 (<i>M</i> +1) [⊕]
実施例 78		 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-シクロプロピル-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-4-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	469.63	470 (<i>M</i> +1) [⊕]

【 0 5 5 8 】

10

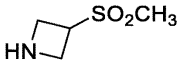
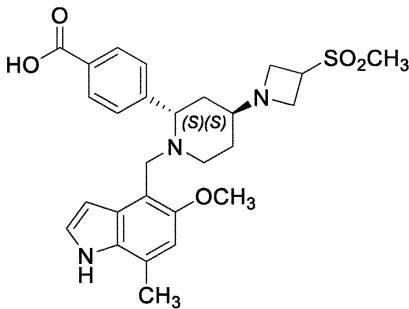
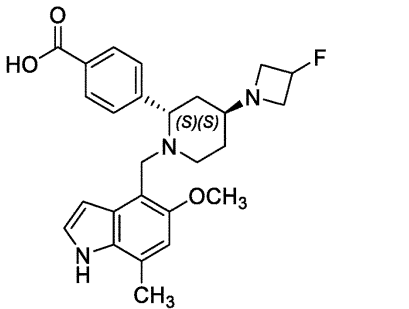
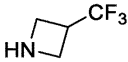
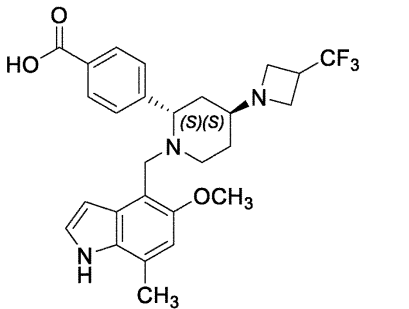
20

30

40

50

【表 8 4】

実施例 79		 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	511.64	512 (<i>M</i> +1) [⊕]
実施例 80		 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	451.54	452 (<i>M</i> +1) [⊕]
実施例 81		 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-4-(3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	501.55	502 (<i>M</i> +1) [⊕]

【0559】

実施例 82：4-((2*S*,4*S*)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1*H*-インドール-4-イル)メチル)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)ピペリジン-2-イル)安息香酸の調製

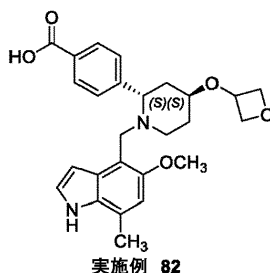
10

20

30

40

【化 1 2 0】



10

工程 1：4-（オキセタン-3-イルオキシ）ピコリノニトリルの調製：DMF（0.6 M）中のオキセタン-3-オール（2.0 当量）の混合物に、NaH（2.0 当量）を 0℃で加えた。混合物を 15℃で 30 分間攪拌し、次に 4-クロロピリジン-2-カルボニトリル（1.0 当量）を加えた。反応混合物を 15℃で 1 時間攪拌し、その後、TLC 分析（石油エーテル：EtOAc = 2：1、UV 254 nm）は、新しいスポットが形成されたことを示した。反応混合物を H₂O によってクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を濃縮し、粗生成物を、60 分間にわたって 15℃で、石油エーテルで研和し、次にろ過した。ケーキを減圧下で乾燥させて、薄い白色の固体（82%の収率）を得た。LCMS（ESI）m/z 177（M+1）⁺。

20

【0560】

工程 2：4-（オキセタン-3-イルオキシ）ピコリン酸の調製：ジオキサン（1.9 M）中の 4-（オキセタン-3-イルオキシ）ピリジン-2-カルボニトリル（1.0 当量）の混合物に、2 M の NaOH 水溶液（1.06 当量）を加えた。反応混合物を、16 時間にわたって攪拌しながら 100℃に加熱した。LCMS は、出発材料が消費され、所望の生成物質量が検出されたことを示した。反応混合物を、1 M の HCl 水溶液で pH = 7.0 に調整し、濃縮した。粗生成物を、60 分間にわたって 15℃で、MeOH で研和し、次にろ過し、減圧下で乾燥させて、白色の固体（90%の収率）を得た。

【0561】

工程 3：4-（オキセタン-3-イルオキシ）ピペリジン-2-カルボン酸の調製：氷酢酸（2.05 M）及び MeOH（0.51 M）中の 4-（オキセタン-3-イルオキシ）ピリジン-2-カルボン酸（1.0 当量）の溶液に、PtO₂（0.5 当量）を加えた。懸濁液を減圧下で脱気し、H₂ で合計 3 回パージした。混合物を、16 時間にわたって 60℃で、H₂（50 psi）下で攪拌した。反応混合物をろ過し、溶媒を濃縮した。所望の非精製生成物（96%）をさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS（ESI）m/z 201（M+1）⁺。

30

【0562】

工程 4：1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-（オキセタン-3-イルオキシ）ピペリジン-2-カルボン酸の調製：ジオキサン（0.9 M）中の 4-（オキセタン-3-イルオキシ）ピペリジン-2-カルボン酸（1.0 当量）の混合物に、2 M の NaOH 水溶液（1.0 当量）、続いて Boc₂O（2.0 当量）を加えた。反応混合物を 20℃で 16 時間攪拌した。TLC（CH₂Cl₂：MeOH = 10：1、UV 254 nm）による分析は、新しいスポットの形成を示した。反応混合物を 1 M の HCl 水溶液で pH = 7.0 に調整し、濃縮した。反応混合物を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出し、組み合わせられた有機層を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィー（勾配としてジクロロメタン中 0%～10%のメタノールの溶離剤）によって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、減圧下で乾燥させて、白色のガム（52%の収率）を得た。LCMS（ESI）m/z 202（M-100+1）⁺。

40

【0563】

工程 5：tert-ブチル 2-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-4-（オキ

50

セタン-3-イルオキシ) ピペリジン-1-カルボキシレートの調製: DMSO (0.03 M) 中の4-シアノ安息香酸メチル (1.0 当量)、1-tert-ブトキシカルボニル-4-(オキシセタン-3-イルオキシ) ピペリジン-2-カルボン酸 (1.5 当量)、2, 4, 5, 6-テトラキス(カルバゾール-9-イル)-1, 3-ジシアノベンゼン (4-CzIPN、0.02 当量) 及び K_2HPO_4 (3.0 当量) の混合物に、30 分間にわたって N_2 流をバブリングすることによって脱気した。反応混合物を、16 時間にわたって 30 °C で攪拌しながら青色 LED 光 (365 nm) で照射した。LCMS は、適切な質量の所望の生成物が検出されたことを示した。反応混合物を H_2O で希釈し、EtOAc で抽出し、組み合わされた有機層を H_2O で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィー (勾配として石油エーテル中 0 % ~ 20 % の酢酸エチルの溶離剤) によって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、減圧下で乾燥させて、淡黄色の油 (29 % の収率) を得た。LCMS (ESI) m/z 292 ($M-100+1$)⁺。

10

【0564】

工程 6: メチル 4-(4-(オキシセタン-3-イルオキシ) ピペリジン-2-イル) ベンゾエートの調製: CH_2Cl_2 (0.18 M) 中の tert-ブチル 2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-4-(オキシセタン-3-イルオキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.0 当量) の混合物に、TFA (15 当量) を加えた。反応混合物を 20 ~ 25 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液を用いて pH = 9.0 に調整した。反応混合物を H_2O でさらに希釈し、EtOAc で抽出した。組み合わされた有機層を濃縮し、残渣を、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィー (勾配としてジクロロメタン中 0 % ~ 10 % のメタノールの溶離剤) によって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、減圧下で乾燥させて、淡黄色の油 (61 % の収率) を得た。LCMS (ESI) m/z 292 ($M+1$)⁺。

20

【0565】

工程 7: tert-ブチル 5-メトキシ-4-((2-(4-(メトキシカルボニル) フェニル)-4-(オキシセタン-3-イルオキシ) ピペリジン-1-イル) メチル)-7-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製: MeOH (0.1 M) 中のメチル 4-[4-(オキシセタン-3-イルオキシ)-2-ピペリジル] ベンゾエート (1.0 当量)、tert-ブチル 4-ホルミル-5-メトキシ-7-メチル-インドール-1-カルボキシレート (1.1 当量) の混合物に、 $ZnCl_2$ (2.0 当量) を加えた。混合物を 15 °C で 1 時間攪拌した。固体 $NaBH_3CN$ (3.0 当量) を加え、反応混合物を 50 °C で 16 時間攪拌した。TLC (CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1、UV 254 nm) による分析は、新しいスポットが形成されたことを示した。反応混合物を濃縮し、残渣を、シリカゲルを通したカラムクロマトグラフィー (勾配としてジクロロメタン中 0 % ~ 10 % のメタノールの溶離剤) によって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、減圧下で乾燥させて、白色の固体 (62 % の収率) を得た。LCMS (ESI) m/z 565 ($M+1$)⁺。

30

【0566】

工程 8: (±)-trans-4-(-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル)-4-(オキシセタン-3-イルオキシ) ピペリジン-2-イル) 安息香酸の調製: THF (0.09 M)、MeOH (0.09 M) 及び H_2O (0.09 M) 中の tert-ブチル 5-メトキシ-4-[[2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-4-(オキシセタン-3-イルオキシ)-1-ピペリジル] メチル]-7-メチル-インドール-1-カルボキシレート (1.0 当量) の混合物に、 $LiOH \cdot H_2O$ (10 当量) を加えた。反応混合物を、16 時間にわたって攪拌しながら 70 °C に加熱した。反応混合物を 20 ~ 25 °C に冷却し、1.0 M の HCl 水溶液で pH = 5.0 に調整し、濃縮した。残渣を、分取 HPLC (カラム: Welch Xtimate C18 150 × 25 mm、5 µm; 移動相: 勾配として水中 18 ~ 48 % の MeCN + 0.225 % のギ酸) によって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、減圧下で乾燥さ

40

50

せて、白色の固体（31%の収率）を得た。LCMS (ESI) m/z 451 ($M+1$)⁺。

【0567】

工程9：4-((2S, 4S)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)ピペリジン-2-イル)安息香酸の調製：ラセミ(±)-trans-4-(-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)ピペリジン-2-イル)安息香酸を、キラルSFCクロマトグラフィー（カラム：DAICEL CHIRALPAK IC (250mm×30mm、10μm)；移動相：45%のEtOH+scCO₂中0.1%のNH₃H₂O）を用いて鏡像異性体のそれぞれに分離した。表題化合物を濃縮し、減圧下で乾燥させて、白色の固体を得た。¹H-NMR (400MHz、CD₃OD)：δ 8.13 (d, J=8Hz、2H)、7.62 (br d, J=8Hz、2H)、7.32 (br s, 1H)、6.76 (s, 1H)、6.35 (br s, 1H)、4.84 (d, J=8Hz、2H)、4.81-4.66 (m, 3H)、4.62 (s, 1H)、4.30 (br d, J=8Hz、1H)、4.17 (br s, 1H)、3.83 (br s, 1H)、3.76 (s, 3H)、3.48 (br s, 1H)、3.39-3.33 (m, 1H)、2.50 (s, 3H)、2.29-2.09 (m, 2H)、1.97 (br s, 2H)；LCMS (ESI) m/z 451 ($M+1$)⁺。

10

20

【0568】

以下の化合物を、様々なアルコール出発材料を用いて、実施例82と同様の方法で調製した。

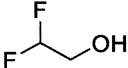
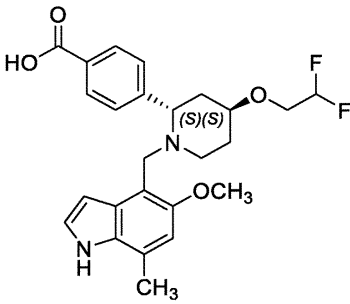
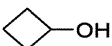
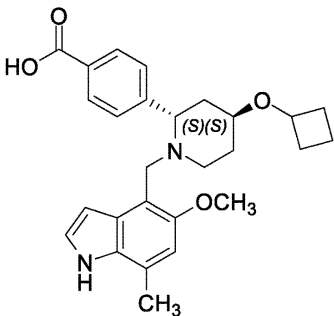
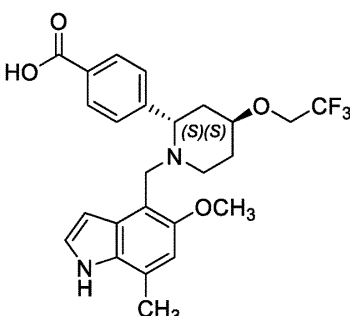
【0569】

30

40

50

【表 8 5】

実施例	使用される 中間体	構造	MW	MS (ESI+)
実施例 83		 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	458.20	459 (M+1) [⊕]
実施例 84		 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-シクロブトキシ-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)安息香酸	448.56	449 (M+1) [⊕]
実施例 85		 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-メトキシ-7-メチル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)メチル)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピペリジン-2-イル)安息香酸	476.50	477 (M+1) [⊕]

【0570】

実施例 85：ヒト C3bBb 酵素アッセイ

本明細書に開示される化合物を、生化学的アッセイにおいてヒト C3bBb を阻害するそれらの効力について評価した。インビトロで活性 C3bBb 複合体を生成するために、精製されたヒト C3b (Complement Technology、A114)、CFB (Complement Technology、A135) 及び CFD (Complement Technology、A136) を、C3bBb アッセイ緩衝液 (PBS pH 7.4、100 μM の NiCl₂、0.05% (w/v) の CHAPS) 中でそれぞれ 1 μM の最終濃度まで 1 : 1 : 1 の比率で混合した。反応混合物を、回転台上で 3

10

20

30

40

50

0 分間にわたって室温でインキュベートした。インキュベーション後、ポリクローナル抗ヒトB因子抗体 (Quidel、A311) を用いたウエスタンブロットによってCFBの切断を確認するために試料を取り、反応物の残りを直ちに氷上で等分し、 -80°C で貯蔵した。酵素アッセイの当日に、 3 nM のC3bBb複合体及び $1\text{ }\mu\text{M}$ の精製されたヒトC3 (Complement Technology、A113) を含有する反応混合物を、C3bBbアッセイ緩衝液中で調製した。化合物を、10点用量-反応曲線のために100%のDMSO中で3倍に連続希釈した。希釈された化合物溶液の $0.5\text{ }\mu\text{L}$ のアリコート、円錐底96ウェルプレートに移してから、 $49.5\text{ }\mu\text{L}$ の反応混合物を各ウェルに加えて、反応を開始させた。プレートを、室温で1時間インキュベートした。 $0.5\text{ }\mu\text{L}$ のプロテアーゼ阻害剤混合液 (Thermo Fisher、75446) を各ウェルに加えることによって反応を停止させた。C3bBb複合体によるC3からのC3aの生成を、MicroVue C3a Plus EIA ELISAキット (Quidel、A031) を用いて測定した。各ウェルからのC3aの濃度を、標準曲線を用いて計算した。パーセント阻害値を、ベースライン (C3のみ) 及び最大対照 (化合物の代わりにDMSO) を用いて生成し、各化合物の IC_{50} を、4パラメータロジスティック回帰を用いて計算した。以下の表2 (真ん中の列) は、本明細書に開示される化合物について得られた IC_{50} 値を示す。 IC_{50} 値を、効力に応じて分類した： $A \leq 10\text{ nM}$ 、 $10\text{ nM} < B \leq 25\text{ nM}$ 、 $25\text{ nM} < C \leq 50\text{ nM}$ 、 $50\text{ nM} < D \leq 100\text{ nM}$ 、 $100\text{ nM} < E$ 及び「N.D.」は、「未決定」を意味する。

10

20

30

40

50

【0571】

実施例86：ヒト血清MAC形成アッセイ

正常ヒト血清を用いたMAC沈着アッセイを、生理学的に関連する条件下で化合物効力を評価するために適用した。Black Maxisorpプレート (Thermo Fisher、437111) を、一晚、室温で、炭酸塩緩衝液 ($\text{pH } 9.5$ 、Sigma、C3041) 中 0.5 mg/mL で、予め活性化されたザイモサン (Complement Technology、B400) で被覆した。化合物を、10点用量-反応曲線のために100%のDMSO中で3倍に連続希釈した。正常ヒト血清 (Complement Technology、NHS) を、 20 mM のEGTA又は 20 mM のEDTAを含有するゼラチン緩衝液 (4.2 mM のHEPES $\text{pH } 7.4$ 、 0.15 mM の CaCl_2 、 141 mM の NaCl 、 4.5 mM の MgCl_2 、 0.1% のゼラチン) を用いて50% (v/v) に希釈した。円錐底96ウェルプレートにおいて、 $1\text{ }\mu\text{L}$ の化合物及び $99\text{ }\mu\text{L}$ の血清-EGTAを混合した。血清-EDTAを、ベースライン対照として使用した。血清-化合物混合物を、15分間にわたって室温でインキュベートしてから、30分間にわたって 37°C で補体活性化のために、洗浄されたザイモサンプレートに移した。反応混合物をデカントし、20分間にわたってブロッキングバッファー (Thermo Fisher、37539) を加えることによって反応を停止させた。ELISAプレートにおけるMAC形成を、 0.05% のTween-20 (PBST) を含むリン酸緩衝生理食塩水中で希釈された $0.2\text{ }\mu\text{g/mL}$ のマウス抗ヒトC9ネオエピトープモノクローナル抗体 (Thermo Fisher、MA5-33373) を用いて検出した。ヤギ抗マウスIgG-HRP抗体 (Thermo Fisher、A16072) を、二次抗体としてPBST中1:2000で使用した。洗浄した後、反応物を、室温で20分間にわたってQuantaBlu (Thermo Fisher、15169) を用いて発色させた。プレートを、 325 nm の励起及び 420 nm の発光波長において読み取った。パーセント阻害値を、ベースライン (EDTA-血清) 及び最大対照 (EGTA-血清) を用いて生成した。各化合物についての IC_{50} を、4パラメータロジスティック回帰を用いて計算した。以下の表2 (最後の列) は、本明細書に開示される化合物について得られた IC_{50} 値を示す。 IC_{50} 値を、効力に応じて分類する： $0 < A \leq 100\text{ nM}$ 、 $100\text{ nM} < B \leq 200\text{ nM}$ 、 $200\text{ nM} < C \leq 300\text{ nM}$ 、 $300\text{ nM} < D \leq 500\text{ nM}$ 、 $500\text{ nM} < E$ 。

【0572】

【表 8 6】

表 2:

実施例番号	ヒト C3b:Bb IC ₅₀ 平均 (nM)	ヒト血清 MAC 形成 IC ₅₀ 平均 (nM)
実施例 1	D	E
実施例 2	D	D
実施例 3	B	E
実施例 4	A	C
実施例 5	N.D.	E
実施例 6	N.D.	E
実施例 7	A*	B
実施例 8	A*	A
実施例 9	E	E
実施例 10	D	D
実施例 11	E	E
実施例 12	E	D

【 0 5 7 3 】

【表 8 7】

实施例 13	D*	B
实施例 14	B	B
实施例 15	A*	A
实施例 16	E	D
实施例 17	B	B
实施例 18	A*	B
实施例 19	A*	A
实施例 20	C	D
实施例 21	E	B
实施例 22	A*	B
实施例 23	D*	D
实施例 24	B*	C
实施例 25	A*	A
实施例 26	D*	B
实施例 27	N.D.	B
实施例 28	A*	B
实施例 29	E	E
实施例 30	A*	B
实施例 31	A*	E
实施例 32	A*	A
实施例 33	E*	E
实施例 34	A*	B
实施例 35	A*	A
实施例 36	A*	A
实施例 37	E	E
实施例 38	D	C
实施例 39	E	D
实施例 40	E	D
实施例 41	A*	B
实施例 42	A*	C
实施例 43	D*	E
实施例 44	A*	A
实施例 45	A*	A
实施例 46	A*	B
实施例 47	A*	A
实施例 48	A*	A
实施例 49	A*	A
实施例 50	A*	A
实施例 51	A*	A
实施例 52	A*	A
实施例 53	A*	A
实施例 54	A*	A
实施例 55	A*	A
实施例 56	A*	A
实施例 57	A*	A

10

20

30

40

【0 5 7 4】

50

【表 8 8】

実施例 58	A*	B
実施例 59	A*	B
実施例 60	B*	B
実施例 61	A*	A
実施例 62	A*	A
実施例 63	A*	A
実施例 64	B*	C
実施例 65	B*	C
実施例 66	C*	B
実施例 67	D*	D
実施例 68	A*	B
実施例 69	D*	B
実施例 70	C*	C
実施例 71	A*	D
実施例 72	C*	C
実施例 73	A*	B
実施例 74	A*	B
実施例 75	B*	C
実施例 76	A*	B
実施例 77	A*	A
実施例 78	C*	B
実施例 79	D*	B
実施例 80	C*	C
実施例 81	A*	A
実施例 82	B*	C
実施例 83	A*	B
実施例 84	C*	C
実施例 85	A*	B

*1 nM の C3b:Bb 酵素を用いて行われた補体アッセイ

【0575】

実施例 87：C3bBb 酵素ジャンプ希釈アッセイ

化合物滞留時間を、C3bBb 酵素ジャンプ希釈アッセイにおいて調べた。C3bBb を、商業的に取得したヒトC3b (Complement Technologies、A114) 及びヒトFB (Complement Technologies、A135) を用いて社内で生成した。本明細書に記載される化合物 (例えば、式 I の化合物) を、DMSO 中で連続希釈し、1 μ L の希釈された化合物を、pH 7.4 における PBS、100 μ M の NiCl_2 及び 0.05% (w/v) の CHAPS からなるアッセイ緩衝液中の 50 μ L の C3bBb (2 nM) に加えた。室温で 15 分間インキュベートした後、10 μ L の化合物-酵素混合物を、アッセイ緩衝液中 2 μ M (Complement Technologies、A113) で等体積のヒトC3 と組み合わせた。ジャンプ希釈のために、1 μ L の化合物-酵素混合物を、1.05 μ M で 19 μ L の C3 に加えた。室温で 1 時間インキュベートした後、プロテアーゼ阻害剤混合液を加えることによって反応を停止させた。生成された C3a の量を、製造業者のプロトコル (Quidel、A031) に従って、MicroVue C3a Plus EIA キットを用いて測定した。C3a の量を、標準曲線から計算し、化合物濃度に対してプロットして、IC₅₀ 値を決定した。

【0576】

実施例88：膜侵襲複合体（MAC）形成定量化のための50%のヒト全血アッセイ

ヒト全血を、健康なボランティアから採取し、 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ でトロンビン特異的な阻害剤ヒルジン（Creative BioMart、#ヒルジン-02）を用いて直ちに抗凝固処理した。 2mM の MgCl_2 及び 10mM のEGTA又はEDTAを含有するゼラチンVeronal緩衝液（GVB）（Complement Technology Inc、#B103）を、等体積で全血に加えて、代替経路特異的な補体活性化（EGTA）を可能にするか、又は陰性対照（EDTA）として用いた。次に、抗凝固処理された50%の全血混合物を、DMSO（最終的に1%（v/v））中で連続希釈された化合物の存在下又は非存在下で96ウェルプレートに加え、室温（ $21\sim 25^\circ\text{C}$ 、RT）で15分間インキュベートした。代替経路を、 $1\text{mg}/\text{mL}$ の最終濃度で予め活性化されたザイモサンA（Complement Technology Inc、#B400）の添加によって開始し、ここで、反応混合物を 37°C で70分間インキュベートした後、等体積の50mMの、GVB中のEDTAを直ちに加えて、活性化補体反応を停止させた。停止された反応混合物全体を、96ウェルプレート（Nunc Maxisorp）に移し、C9 ELISA検出のために1時間インキュベートした。コーティング後の反応混合物の吸引後、プレートを、室温で20分間にわたってStarting Block T20緩衝液（ThermoFisher、#37539）を用いて直ちにブロックした後、0.05%（v/v）のTween-20（PBS-T）を含有するPBSによる洗浄工程を行った。マウス抗ヒトC9モノクローナル抗体（ThermoFisher、#MA5-33373）を、PBS-T中 $0.2\mu\text{g}/\text{mL}$ で一次抗体として使用し、1時間インキュベートした後、PBS-T洗浄を行い、45分間にわたって $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ で西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）コンジュゲートヤギ抗マウスIgG二次抗体（ThermoFisher、#A16072）を加えた。最後の洗浄後、反応物を、Quantablu Fluorogenic Peroxidase Substrate Detection（ThermoFisher、#15169）を用いて発色させ、プレートを、FlexStation 3 Microplate Reader（Molecular Devices）を用いて、325nmの励起及び420nmの発光波長において読み取った。全ての値を、EDTA含有陰性対照でベースライン補正し、全ての値を、EGTA含有化合物を含まない陽性対照に対して正規化することにより、パーセンテージ阻害値を計算した。IC₅₀値を、4パラメータロジスティック回帰用量反応モデルを用いて計算した。

10

20

30

【0577】

実施例89：代替補体経路についてのWieslabアッセイ

代替経路におけるC5b-9の形成を阻害する本明細書に記載される化合物（例えば、式Iの化合物）の能力を、製造業者のプロトコルに従って、Wieslab Complement Alternative Pathwayキット（Svar、COMPLAP330RUO）を用いて調べた。簡潔に述べると、ヒト血清（Complement Technology、NHS）を、希釈剤APで1/18に希釈し、DMSO（最終的に1%（v/v））中で連続希釈された化合物に加えた。15分間にわたる室温での化合物のプレインキュベーション後、次に試料を、プレコートされたプレートに移し、 37°C で60分間インキュベートした。プレートを、洗浄緩衝液で3回洗浄し、室温で30分間にわたって $100\mu\text{L}$ のコンジュゲートとともにインキュベートした後、さらに3回洗浄した。次に、プレートを、室温でさらに30分間にわたって $100\mu\text{L}$ の基質溶液とともにインキュベートしてから、FlexStation 3 Microplate Reader（Molecular Devices）において405nmにおける吸光度を測定した。吸光度を、DMSO対照に対して正規化し、化合物濃度に対してプロットして、IC₅₀値を決定した。

40

【0578】

実施例90：化合物の薬力学的評価のためのラットLPS投与モデル

50

試験を、9週齢の雄スプラーグドーリーラット（Envigo RMS LLC）を用いて行った。リポ多糖（サルモネラ・ティフィムリウム（*Salmonella typhimurium*）に由来するLPS、Sigma、L6143）を、 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ で滅菌の0.9%の生理食塩水に溶解させ、動物当たり 1mL で腹腔内（i.p.）注入によって投与した。本明細書に記載される化合物（例えば、式Iの化合物）を、0.5%（w/v）のメチルセルロース及び0.1%（v/v）のTween 80を含有する水中で製剤化した。補体活性を誘導するためにLPSの注入の2時間後、化合物又はビヒクルを、様々な用量で強制経口投与によって投与した。試験を、6時間の期間にわたって、化合物投与の4時間後に停止させた。陰性又は陽性対照動物に、それぞれ腹腔内（i.p.）注入によって 1mL の生理食塩水又はLPSを投与し、両方の対照群は、強制経口投与によってビヒクルを投与された。試験の終了時、血漿及び腎組織をPD評価のために採取した。希釈された血漿及び腎臓ホモジネート試料を、ラット補体C3d抗体（R&D Systems、AF2655）を用いて、Jess Simple Westernシステムを用いて分析した。各試料からのC3dバンドのピーク面積を、Compassソフトウェアによって測定し、総タンパク質投入量によって正規化した。パーセンテージ阻害値を、陰性及び陽性対照動物の平均を用いて計算した。

10

【0579】

実施例91：有効性評価のための膜性腎症のラット受動的Heymann腎炎モデル

試験を、9週齢の雄スプラーグドーリーラット（Envigo RMS LLC）を用いて行った。受動的Heymann腎炎を、 $6\text{mL}/\text{kg}$ でヒツジ抗ラットFx1A血清（Probetex、PTX-002S）の静脈内（i.v.）注入によって誘導した。式Iの選択された化合物である化合物Aを、0.5%（w/v）のメチルセルロース及び0.1%（v/v）のTween 80を含有する水中で製剤化した。化合物A及び／又はビヒクルを、様々な用量（典型的に、 $0.1\sim 100\text{mg}/\text{kg}$ ）で、1日2回（BID）（12：12）又は1日1回（QD）のいずれかで、 $5\text{mL}/\text{kg}$ で強制経口投与によって投与し、投与を、所望の投与レジメンに応じて、ヒツジ抗ラットFx1A血清の注入の24時間前（予防のため）又はヒツジ抗ラットFx1A血清の注入の6日後（治療のため）のいずれかに開始した。陰性又は陽性対照動物に、それぞれ静脈内（i.v.）注入によって $6\text{mL}/\text{kg}$ の0.9%の生理食塩水又はヒツジ抗ラットFx1A血清を投与し、両方の対照群は、強制経口投与によってビヒクルを投与された。ラットを、代謝ケージ（Lab Products）に入れ、尿を、ヒツジ抗ラットFx1A血清の注入の4、7、10及び14日後に24時間の期間にわたって採取した。希釈された尿試料を、Bradford試薬（Sigma、B6916-500mL）、クレアチニン比色分析キット（Cayman Chemical、500701）及びMesoScale Rat Kidney Injury Panel 1（MSD、K15162C）を用いて分析して、タンパク尿、尿中クレアチニン及び尿中バイオマーカーのそれぞれを評価した。試験を、ヒツジ抗ラットFx1A血清の注入の14日後に停止させ、試験の終了時、腎組織をPD評価のために採取した。希釈された腎臓ホモジネート試料を、ラット補体C3d抗体（R&D Systems、AF2655）を用いて、Jess Simple Westernシステムを用いて分析した。尿試料中のCFB活性化生成物、Baの存在度も、ヒトCFBに対するポリクローナル抗血清（ラットと交差反応する；Quidel、A311）を用いて、Simple Westernを用いてPDマーカーとして測定した。各試料からのC3d又はBaバンドのピーク面積を、Compassソフトウェアによって測定した。パーセンテージ阻害値を、陰性及び陽性対照動物の平均を用いて計算した。

20

30

40

【0580】

図1は、 $30\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を1日1回（QD）経口投与される式Iの化合物Aが、抗Fx1a血清を投与されたアームと比べて、14日の試験期間にわたって約50%だけUPCR上昇を減少させたことを示す。図2Aは、 $30\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を1日1回（QD）経口投与される化合物Aの投与が、抗Fx1a血清を投与されたアームと比べて78%だ

50

け腎臓C3d沈着（ウエスタン分析によって測定される）の上昇を減少させたことを示す。図2Bは、 30 mg/kg を1日1回（QD）経口投与される化合物Aの投与が、抗Fxa血清を投与されたアームと比べて84%だけ、尿中Ba分泌（尿中クレアチニンに対して正規化された）の上昇を減少させたことを示す。図3Aは、 30 mg/kg ／日を1日1回（QD）経口投与された化合物Aの投与が、抗Fxa血清を投与されたアームと比べて4.8倍だけ、尿中の完全長補体因子B（尿中クレアチニンに対して正規化された）を増加させたことを示す。図3Bは、化合物A（ 30 mg/kg ／日を1日1回（QD）経口投与される）の投与が、抗Fxa血清を投与されたアームと比べて68%だけ、NGAL-1（尿中クレアチニンに対して正規化された）の上昇を減少させたことを示す。図4は、化合物A（ 30 mg/kg ／日を1日1回（QD）経口投与された）の投与が、抗Fxa血清を投与されたアームと比べて88%だけ、KIM-1（尿中クレアチニンに対して正規化された）の上昇を減少させたことを示す。

10

【0581】

実施例92：CACO-2細胞株における化合物透過性

酵素アッセイにおいて良好な効力を示した補体因子B（CFB）阻害剤を、Caco-2細胞におけるそれらのインビトロ透過性について評価した。Caco-2単層を、96ウェルCorning挿入プレート（播種密度： $100,000$ 個の細胞/ cm^2 ）のポリエチレン膜上で21～28日間にわたって培養した。試験化合物を、HBSS緩衝液（ 10 mM のHEPES、 $\text{pH}7.4$ ）中で $2\text{ }\mu\text{M}$ の濃度に希釈し、細胞単層の頂端側又は側底側のいずれかに加え、2時間にわたって細胞培養インキュベータにおいて 37°C でインキュベートした。インキュベーション時間の終了時、試料を対側から取得し、化合物レベルを液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（LC-MS/MS）アッセイによって評価して、見掛けの透過係数Papp（ $A\rightarrow B$ ）、Papp（ $B\rightarrow A$ ）及び排出比（ $ER = \text{Papp}(B\rightarrow A) / \text{Papp}(A\rightarrow B)$ ）を決定した。

20

【0582】

実施例93：肝細胞におけるインビトロ安定性

式Iの選択された化合物を、親損失（loss-of-parent）手法を用いて凍結保存肝細胞懸濁液中でインビトロ代謝的安定性について評価した。 $0.3\text{ }\mu\text{M}$ の最終濃度の試験化合物を、最大で2時間にわたって 37°C で、96ウェルプレート中で凍結保存肝細胞懸濁液（ラット又はヒト； 0.2 mL の体積中 0.1×10^6 個の細胞）とともにインキュベートした。インキュベーション中、試料を、様々な時点で取得し、残っている親化合物についてLC-MS/MSアッセイによって分析した。時間曲線に対する残っている親のパーセントから、半減期、インビトロでの固有のクリアランス及びスケールアップしたクリアランス値を計算した。式Iの選択された化合物を、イヌ及びサル肝細胞懸濁液中で代謝的安定性についても評価した。

30

【0583】

実施例94：化合物のCYP阻害評価

式Iの化合物を、主要なシトクロムP450（CYP）酵素CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4を阻害するそれらの可能性についてインビトロで最初に評価した。ヒト肝臓ミクロソーム（150人のドナー、男女混合； 0.2 mg/mL ）を、 $30\text{ }\mu\text{M}$ の試験化合物及びNADPH（補因子； 1 mM ）の存在下において、CYP酵素のそれぞれについて、それぞれのプロブ基質の混合物とともに10分間にわたって 37°C でインキュベートした。反応物をインキュベーションの終了時にクエンチし、代謝産物形成を、LC-MS/MSによって評価して、IC₅₀（CYP酵素の活性の50%の阻害を生じる試験化合物濃度）を決定した。CYP酵素のそれぞれについてのプロブ基質及び測定された対応する代謝産物並びに陽性対照阻害剤が以下の表に列挙される。

40

【0584】

50

【表 8 9】

CYP 酵素	プローブ基質	モニターされる代謝産物	陽性対照
CYP1A2	フェナセチン	アセトアミノフェン	α -ナフトフラボン
CYP2C9	ジクロフェナク	4'-ヒドロキシジクロフェナク	スルファフェナゾール
CYP2C19	S-メフェニトイン	4'-ヒドロキシメフェニトイン	(+)-N-3-ベンジルニルバノール
CYP2D6	デキストロメトルファン	デキストロファン	キニジン
CYP3A4	ミダゾラム	1'-ヒドロキシミダゾラム	ケトコナゾール

10

【0585】

式 I の選択された化合物を、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 などの主要なシトクロム P450 酵素のそれぞれを阻害するそれらの可能性について、インビトロで様々な濃度（例えば、0.05～50 μ M）で、直接又は時間依存的に（TDI）さらに評価した。化合物を、時間依存的阻害（IC₅₀シフト $\geq$ 1.5）を示す任意の CYP 酵素についての最大酵素不活性化速度定数（ k_{inact} ）/KI 決定を用いて追跡した。CYP 酵素のそれぞれについてのプローブ基質及び測定された対応する代謝産物並びに直接及び TDI 陽性対照阻害剤が以下の表に列挙される。

【0586】

20

【表 9 0】

CYP 酵素	プローブ基質	モニターされる代謝産物	陽性対照	阻害剤のタイプ
CYP1A2	フェナセチン	アセトアミノフェン	α -ナフトフラボン	直接阻害剤
			フラフィリン	TDI
CYP2B6	エファビレンツ	8-ヒドロキシエファビレンツ	オルフェナドリル	直接阻害剤
			フェンサイクリジン	TDI
CYP2C8	アモジアキン	N-デスエチルアモジアキン	モンテルカスト	直接阻害剤
			ゲムフィブロジルグルクロニド	TDI
CYP2C9	ジクロフェナク	4'-ヒドロキシジクロフェナク	スルファフェナゾール	直接阻害剤
			チエニル酸	TDI
CYP2C19	S-メフェニトイン	4'-ヒドロキシメフェニトイン	モダフィニル	直接阻害剤
			エソメプラゾール	TDI
CYP2D6	デキストロメトルファン	デキストロファン	キニジン	直接阻害剤
			パロキセチン	TDI
CYP3A4/5	テストステロン	6 β -ヒドロキシテストステロン	ケトコナゾール	直接阻害剤
			トロレアンドマイシン	TDI
CYP3A4/5	ミダゾラム	1'-ヒドロキシミダゾラム	ケトコナゾール	直接阻害剤
			トロレアンドマイシン	TDI

30

40

【0587】

実施例 9 5：式 I の化合物の非臨床的薬物動態評価

式 I の選択された化合物を、ラットにおけるインビボ薬物動態及び経口バイオアベイラビリティについて評価した。ラットへの好適な製剤における 1mg/kg 静脈内（IV）及び 10mg/kg 経口（PO）の用量の投与（例えば、静脈内（IV）製剤については 60%のPEG400/40%の水、経口（PO）製剤については 0.5%のmetho

50

cel + 0.1%のtween 80) 後、血漿試料を24時間までの様々な時点(例えば、5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、8時間及び24時間)で取得し、化合物レベルを、LC-MS/MSによって定量した。薬物動態パラメータ(例えば、C_lp、V_dss、AUC_{0~24時間}、%経口バイオアベイラビリティ)を、時間vs.血漿濃度データのノンコンパートメント解析(NCA)によって推定した。さらに、試験化合物のトラフ濃度を、経口(PO)投与の24時間後に取得したラット腎組織において測定して、腎臓対血漿濃度比(K_p、腎臓)を決定した。ラット薬物動態試験において評価された全ての化合物を、超遠心分離法を使用することによって血漿タンパク質結合についても評価した。次に、ラット血漿における非結合形分率(F_u)値を用いて、ラット血漿中で達成される非結合濃度を決定した。

10

【0588】

式Iの選択された化合物の薬物動態特性をビーグル犬及びカニクイザルなどのより高等な種でも評価して、相対成長率によるヒトPK予測を導いた。

【0589】

上述される実施形態は、例示的であることが意図されるに過ぎず、当業者は、単なる日常的な実験を用いて特定の化合物、材料及び手順の多くの均等物を認識又は確認することができるであろう。全てのこのような均等物は、特許請求される主題の範囲内であると見なされ、添付の特許請求の範囲によって包含される。変更形態が当業者に明らかであるため、特許請求される主題は、添付の特許請求の範囲のみによって限定されることが意図される。

20

【図面】

【図1】

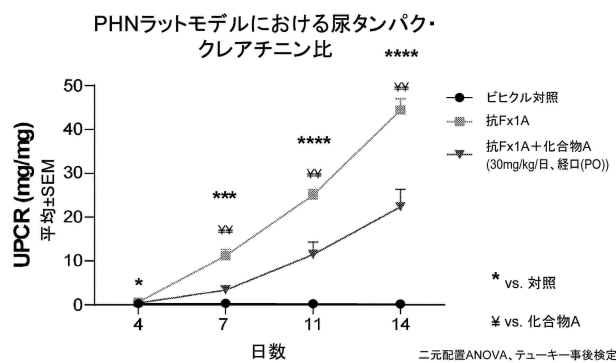


図 1

【図2A】

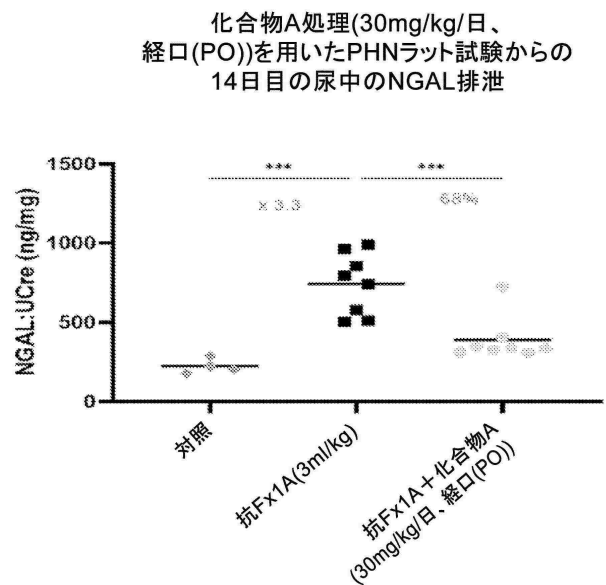


図 2A

30

40

50

【図 2 B】

PHNラットモデル(30mg/kg/日、
経口(PO)での化合物Aによる処理)
における相補因子Baフラグメント定量化

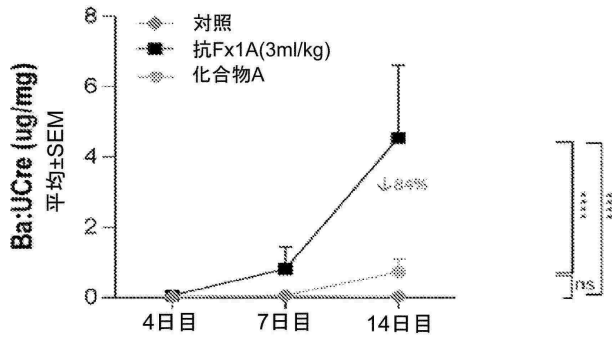


図 2B

【図 3 A】

化合物A(30mg/kg/日、
経口(PO))を用いたPHNラットモデルにおける
尿中の完全長相補因子B上昇

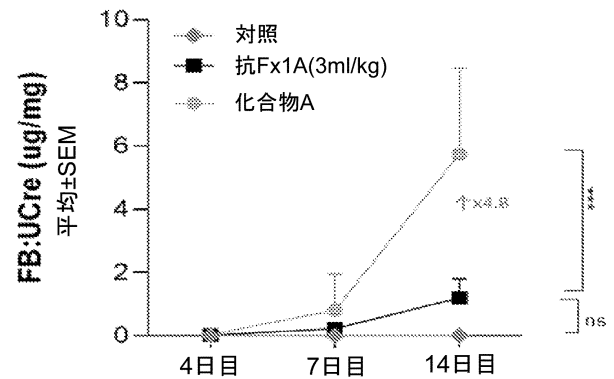


図 3A

【図 3 B】

化合物A処理(30mg/kg/日、
経口(PO))を用いたPHNラット試験からの
14日目の尿中のNGAL排泄

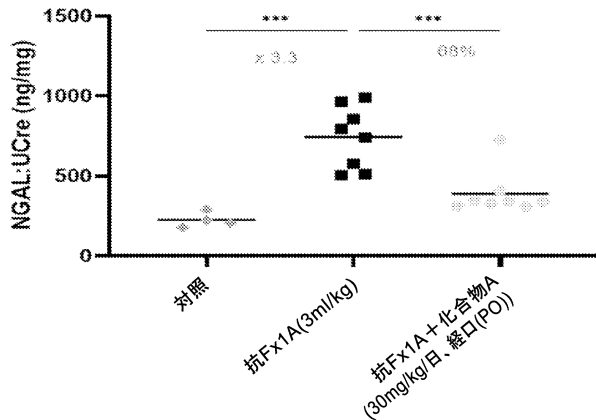


図 3B

【図 4】

化合物A処理(30mg/kg/日、経口(PO))を用いた
PHNラットモデルにおける尿中KIM1排泄

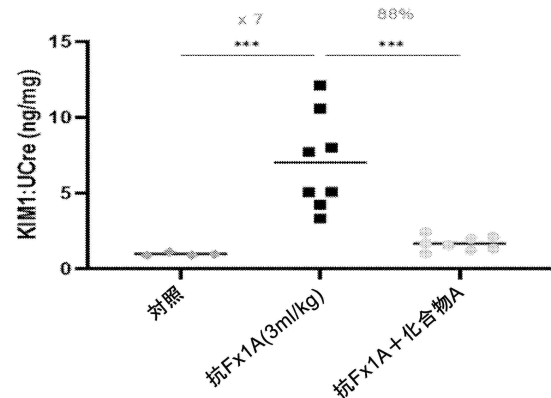


図 4

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/32042

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. A61K 31/4353, A61K 31/437, A61K 31/33; ADD. A61K 31/00 (2022.01)

CPC - INV. A61K 31/4353, A61K 31/437, A61K 31/33; ADD. A61K 31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2016/0152605 A1 (Adams et al.), 02 June 2016 (02.06.2016), entire document, especially para[0001], [0010], [0020]-[0037], [0845]	1-3
Y	"Pubchem CID 71530547", Create date: 11 June 2013 (11.06.2013), entire document, especially page 2, compound listed	1-3
A	Schubart et al., "Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases", PNAS, 29 March 2019 (29.03.2019), 116 (16), pages 1-6, entire document, especially page 1, col 1, para 1; compound LNP023	1-3
A	Mainolfi et al., "Discovery of 4-((2S,4S)-4-Ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic Acid (LNP023), a Factor B Inhibitor Specifically Designed to be Applicable to Treating a Diverse Array of Complement Mediated Diseases", Journal of Medicinal Chemistry, 19 February 2020 (19.02.2020), 63, 11, pages 1-26, entire document, especially page 1, abstract; page 2, col 1, para 1; Tables 2-5	1-3
A	US 9,468,661 B2 (Novartis AG), 18 October 2016 (18.10.2016), entire document, especially col 1, ln 13-18; col 4, first compound listed; col 4, ln 43-65 - col 5, ln 1-67	1-3
A	US 2020/165262 AA (Achillion Pharmaceuticals, Inc.), 28 May 2020 (28.05.2020), entire document, especially para[0012], [0160], [0191], [0306] Schemes 29-30	1-3
A, P	WO 2022/028527 A1 (Shanghai Meiye Biotechnology Development Co., Ltd.), 10 February 2022 (10.02.2022), entire document, especially page 6-15, table listed	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 August 2022

Date of mailing of the international search report

NOV 07 2022

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Karl Rodriguez

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/32042

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 5-26, 28-32
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
---see supplemental box---

20

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

30

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/32042

Box III: lack of unity

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-4 and 27 are directed to a compound of Formula (I) as seen in instant claim 1. The compound of claim 1 will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, represented by a compound wherein R1 is hydrogen; X is N; Z is NR2; R2 is alkyl; R4 is hydrogen; R5 is halo; R6 is halo; k is 0; m is 1; n is 1; provided that when Z is NR2, m is 1 and n is 1 or 2. It is believed that claims 1-3 read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of formula (I) wherein R1 is hydrogen; X is N; Z is NR2; R2 is alkyl; R4 is halo; R5 is halo; R6 is halo; k is 0; m is 1; n is 1; provided that when Z is NR2, m is 1 and n is 1 or 2 (i.e., claims 1-3).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Each invention in Group I+ includes the technical feature of a unique compound of formula (I), which is not required by any other invention of Group I+.

Common Technical Features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound of formula (I).

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art as being obvious to US 2016/0152605 A1 to Adams et al. (hereinafter 'Adams') in view of a document entitled "Pubchem CID 71530547" (hereinafter 'Pubchem-547'). Adams teaches a compound analogous to the compound of Formula (I) as seen in instant claim 1 wherein R1 is hydrogen; X is CH; Z is CR2aR2b; R2b is hydrogen; R4 is hydrogen; R5 is halo; R6 is halo; k is 0; m is 1; n is 1 (para[0020]; 'In a first embodiment, the invention provides compounds of Formula I and salts and tautomers thereof, which modulate the alternative pathway of the complement system. Compounds of Formula I are represented by the structure'; see structure (I); para[0021], 'Wherein'; para[0022], 'n is ...1...'; para[0023], 'R is hydrogen...'; para[0024], 'R1 is halogen...'; para[0026], 'R2 is...halogen...'; para[0027], 'R3 is hydrogen...'; para[0028], 'R4 is phenyl...where the phenyl...is optionally substituted by R5...'; para[0029], 'R5 is -C(O)R8...'; para[0031], 'W is...C(R6)2'; para[0032], 'R6 is independently selected at each occurrence from the group consisting of hydrogen...'; para[0035], 'R8 is hydroxy') but does not teach wherein Z is NR2 wherein R2 is any of the variables listed in instant claim 1. However Pubchem-547 does teach a compound analogous to the compound of Formula (I) wherein Z is NR2 wherein R2 is alkyl (see page 2, compound listed). Therefore it would have been obvious to a person of ordinary skill in the art to utilize the connectivity of Pubchem-547 to optimize the compound of Adams wherein Z is NR2 wherein R2 is alkyl by routine experimentation because one of ordinary skill in the art would have been motivated to combine these references in order to find all possible compounds for use as inhibitors of complement factor B.

As said compound was known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+ and II. The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Note:

Claims 5-26 and 28-32 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 491/107 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/438 (2006.01)	C 0 7 D 491/107	
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	A 6 1 K 31/438	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	C 0 7 D 403/06	
	A 6 1 K 31/496	

(32)優先日 令和4年5月26日(2022.5.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T E F L O N

2. T W E E N

ー, グレート ノーザン ウェイ 210番, 887

(72)発明者 ディン, ジンユエ

カナダ国 ブイ5ティー 4ティー5 ブリティッシュコロンビア州, バンクーバー, グレート ノーザン ウェイ 210番, 887

(72)発明者 ゴメス, ロバート

カナダ国 ブイ5ティー 4ティー5 ブリティッシュコロンビア州, バンクーバー, グレート ノーザン ウェイ 210番, 887

(72)発明者 パウエル, デイビッド アンドリュウ

カナダ国 ブイ5ティー 4ティー5 ブリティッシュコロンビア州, バンクーバー, グレート ノーザン ウェイ 210番, 887

(72)発明者 ローズ, ビクトリア エリザベス

カナダ国 ブイ5ティー 4ティー5 ブリティッシュコロンビア州, バンクーバー, グレート ノーザン ウェイ 210番, 887

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC50 CB22 GA02 GA07 GA12 GA16
MA01 MA02 MA04 MA05 NA14 ZA01 ZA33 ZA36 ZA45 ZA59 ZA68
ZA81 ZA94 ZA96 ZB15 ZB31 ZB35 ZC21