

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5529876号  
(P5529876)

(45) 発行日 平成26年6月25日(2014.6.25)

(24) 登録日 平成26年4月25日(2014.4.25)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C07D 401/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 401/04	C S P
<b>C07D 413/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 413/14	
<b>C07D 401/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 401/14	
<b>C07D 403/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 403/04	
<b>C07D 403/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 403/14	

請求項の数 11 (全 118 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-532175 (P2011-532175)
(86) (22) 出願日	平成21年10月13日 (2009.10.13)
(65) 公表番号	特表2012-505891 (P2012-505891A)
(43) 公表日	平成24年3月8日 (2012.3.8)
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/060436
(87) 国際公開番号	W02010/045188
(87) 国際公開日	平成22年4月22日 (2010.4.22)
審査請求日	平成24年10月12日 (2012.10.12)
(31) 優先権主張番号	61/106,207
(32) 優先日	平成20年10月17日 (2008.10.17)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	503385923 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツUNG ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 173
(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(74) 代理人	100116919 弁理士 斎藤 房幸

最終頁に続く

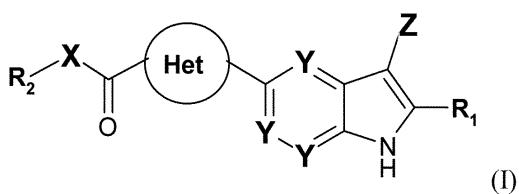
(54) 【発明の名称】 MMP-13阻害剤として有用なヘテロアリール置換インドール化合物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I) :

## 【化151】



10

[式中、

Hetは、フェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル及びピリダジニル(それぞれ、1~3個のC<sub>1~5</sub>アルキル、C<sub>1~5</sub>アルコキシ、C<sub>1~5</sub>アシル、C<sub>1~5</sub>アシルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシリル又はハロゲンにより場合により置換されている)より選択される環であり;

Xは、-N(R<sub>3</sub>)-であり;

Yは、N又はCHであり、

Zは、H又はFであり、

20

$R_1$  は、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルコキシ  $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルコキシ、 $C_{1-5}$  アルコキシカルボニル -  $(CH_2)_n$  -、 $HOC(=O)-(CH_2)_n$  -、ヒドロキシ  $C_{1-5}$  アルキル、 $-C(O)NR_4R_5$  及び  $Ar_1$  より選択され；

$R_2$  は、水素、 $Ar_2-(CH_2)_n$  -、ヘテロサイクル及び  $C_{1-5}$  アルキルより選択され；

$R_3$  は、水素及び  $C_{1-5}$  アルキルより選択され；

各  $R_4$  及び  $R_5$  は、独立して、水素、 $C_{1-5}$  アシリル、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルコキシ、ヒドロキシリル、カルボサイクル -  $(CH_2)_n$  -、ヘテロアリール - 及びヘテロサイクル -  $(CH_2)_n$  - より選択され；

$Ar_1$  は、カルボサイクル、ヘテロアリール及びヘテロサイクル（ここで、 $Ar_1$  は、 $1 \sim 3$  個の  $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルコキシ、 $C_{1-5}$  アシリル、 $C_{1-5}$  アシリルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシリル又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択され；

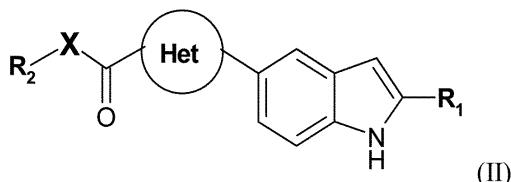
$Ar_2$  は、カルボサイクル、ヘテロアリール及びヘテロサイクル（ここで、 $Ar_2$  は、 $1 \sim 3$  個のヘテロアリール、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルコキシ -  $(CH_2)_n$  -、 $C_{1-5}$  アルコキシカルボニル -  $(CH_2)_n$  -、カルボキシ -  $(CH_2)_n$  -、 $C_{1-5}$  アシリル、 $C_{1-5}$  アシリルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシリル、スルホニル、スルホキシド、チオ、オキソ又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択され；

各  $n$  は、独立して、 $0 \sim 2$  である] で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

## 【請求項 2】

化合物が、式 (II) :

## 【化 152】



## [式中、

$R_1$  は、 $C_{1-5}$  アルコキシ  $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルコキシカルボニル -  $(CH_2)_n$  - 及び  $Ar_1$  より選択され；

$R_2$  は、 $Ar_2-(CH_2)_n$  -、ヘテロサイクル及び  $C_{1-5}$  アルキルより選択され；

$R_3$  は、水素及び  $C_{1-5}$  アルキルより選択され；

$Ar_1$  は、フェニル、オキサゾリル、4,5-ジヒドロ-オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル及びピラジニル（ここで、 $Ar_1$  は、 $1 \sim 3$  個の  $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルコキシ、 $C_{1-5}$  アシリル、 $C_{1-5}$  アシリルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシリル又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択され；

$Ar_2$  は、フェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、フラニル、チオフェニル、トリアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル及びピラジニル（ここで、 $Ar_2$  は、 $1 \sim 3$  個の  $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルコキシ -  $(CH_2)_n$  -、 $C_{1-5}$  アルコキシカルボニル -  $(CH_2)_n$  -、カルボキシ -  $(CH_2)_n$  -、 $C_{1-5}$  アシリル、 $C_{1-5}$  アシリルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシリル、オキソ又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択される] により表される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

10

20

30

40

50

$R_2$  が、 $Ar_2 - (CH_2)_n -$  より選択され；

$Ar_2$  が、フェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル及びピラジニル（ここで、 $Ar_2$  は、1～3個の $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{1-5}$ アルコキシ- $(CH_2)_n -$ 、 $C_{1-5}$ アルコキシカルボニル- $(CH_2)_n -$ 、カルボキシ- $(CH_2)_n -$ 、 $C_{1-5}$ アシル、 $C_{1-5}$ アシルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシリ、オキソ又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択される、請求項2に記載の化合物。

#### 【請求項4】

$Het$  が、ピラゾリル、イミダゾリル及びピリジニル（それぞれ、1～3個の $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{1-5}$ アルコキシ、 $C_{1-5}$ アシル、 $C_{1-5}$ アシルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシリ又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択される環であり；

$Ar_1$  が、フェニル、オキサゾリル、4,5-ジヒドロ-オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル及びピリミジニル（ここで、 $Ar_1$  は、1～2個の $C_{1-5}$ アルキル又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択され；

$Ar_2$  が、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル及びピラジニル（ここで、 $Ar_2$  は、1～3個の $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{1-5}$ アルコキシ、 $C_{1-5}$ アルコキシカルボニル、カルボキシ、又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択される、請求項3に記載の化合物。

#### 【請求項5】

$Het$  が、ピラゾリル、イミダゾリル及びピリジニル（それぞれ、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{1-5}$ アルコキシ又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択される環であり；

$R_1$  が、 $C_{1-2}$ アルコキシ- $C_{1-2}$ アルキル、 $C_{1-2}$ アルコキシカルボニル及び $Ar_1$ より選択され；

$R_2$  が、 $Ar_2 - CH_2 -$  より選択され；

$Ar_1$  が、フェニル、4,5-ジヒドロ-オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル及びピリミジニル（ここで、 $Ar_1$  は、1～2個の $C_{1-3}$ アルキル又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択され；

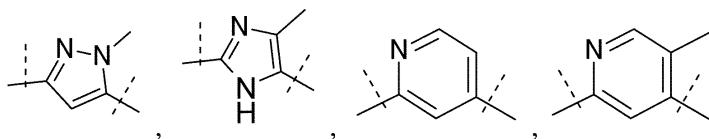
$Ar_2$  が、フェニル及びピリジニル（ここで、 $Ar_2$  は、1～2個の $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{1-5}$ アルコキシ、 $C_{1-5}$ アルコキシカルボニル、ヒドロキシリ、オキソ、カルボキシ、又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択される、請求項4に記載の化合物。

#### 【請求項6】

$Y$  が、 $CH$  であり；

$Het$  が、

#### 【化153】



より選択され、

$R_2$  が、

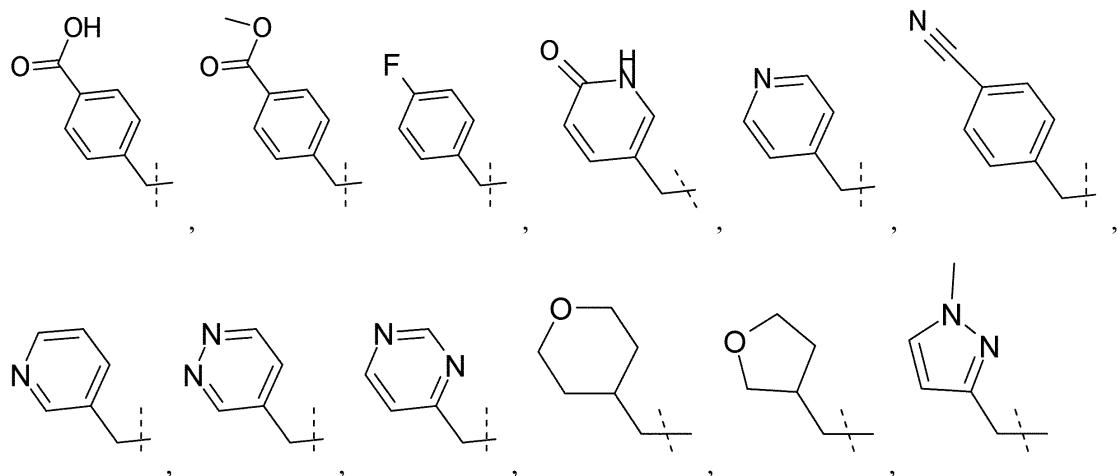
10

20

30

40

【化154】

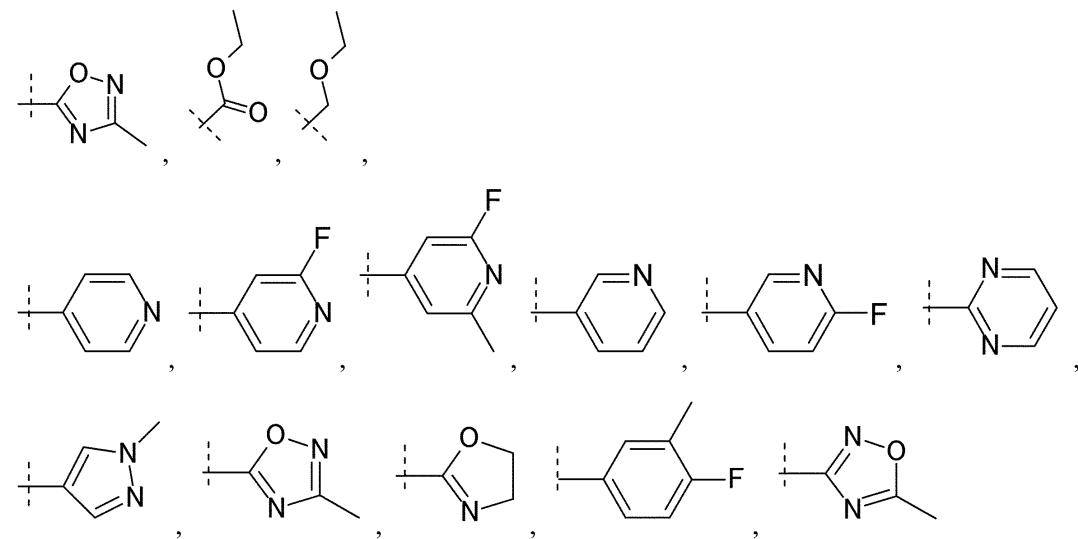


10

より選択され、

 $R_1$  が、

【化155】



20

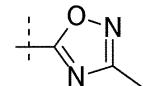
30

より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

 $R_2$  が、水素又は $C_{1\sim3}$ アルキルであり； $R_1$  が、 $C_{1\sim5}$ アルコキシ $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{1\sim5}$ アルコキシカルボニル-及び

【化156】



40

より選択される、請求項1に記載の化合物。

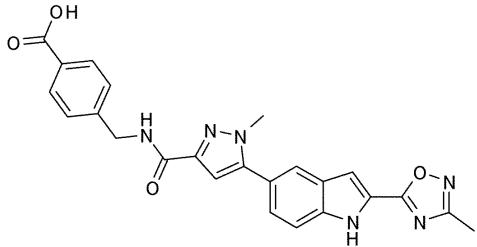
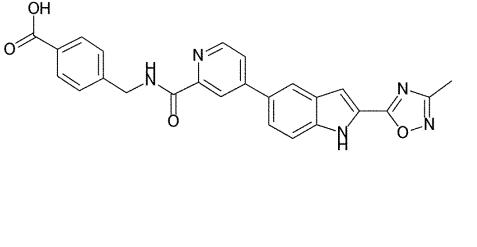
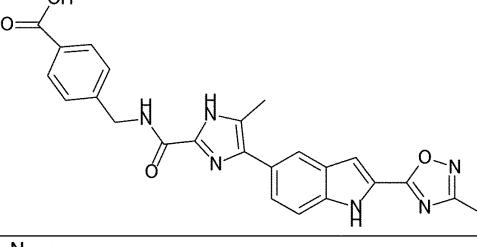
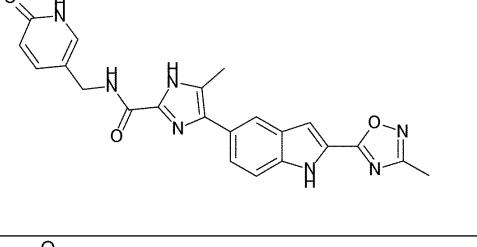
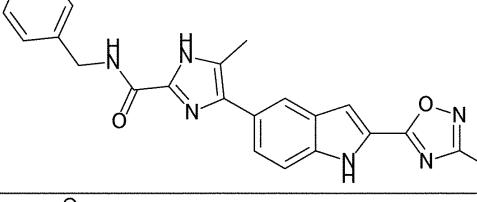
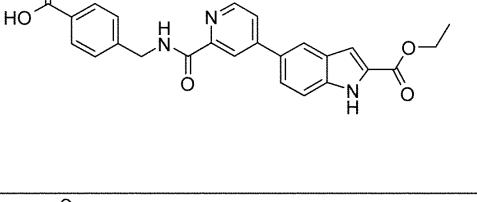
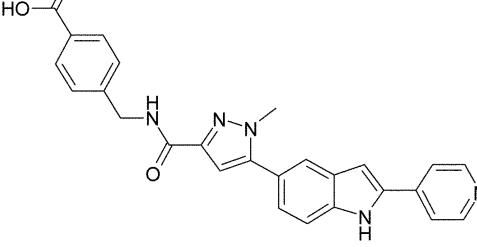
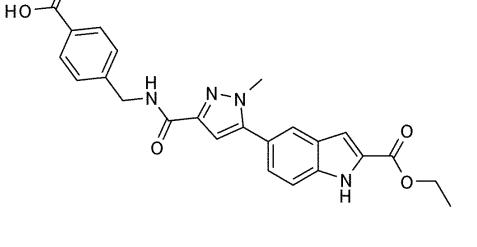
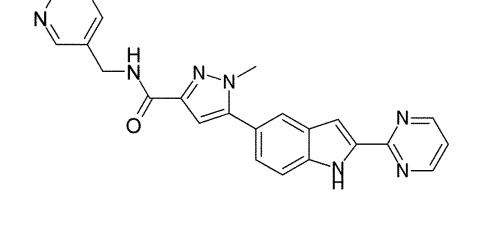
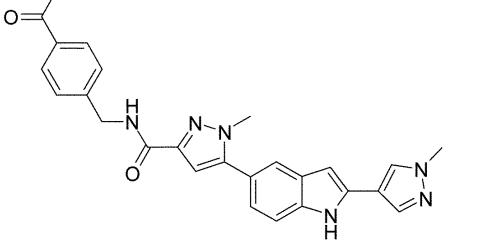
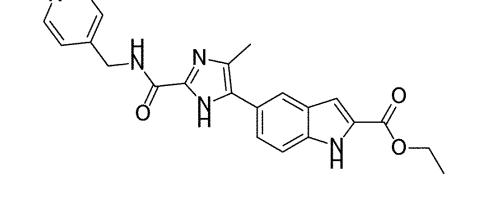
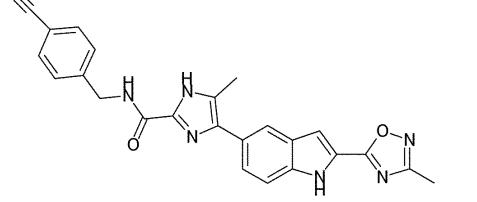
【請求項8】

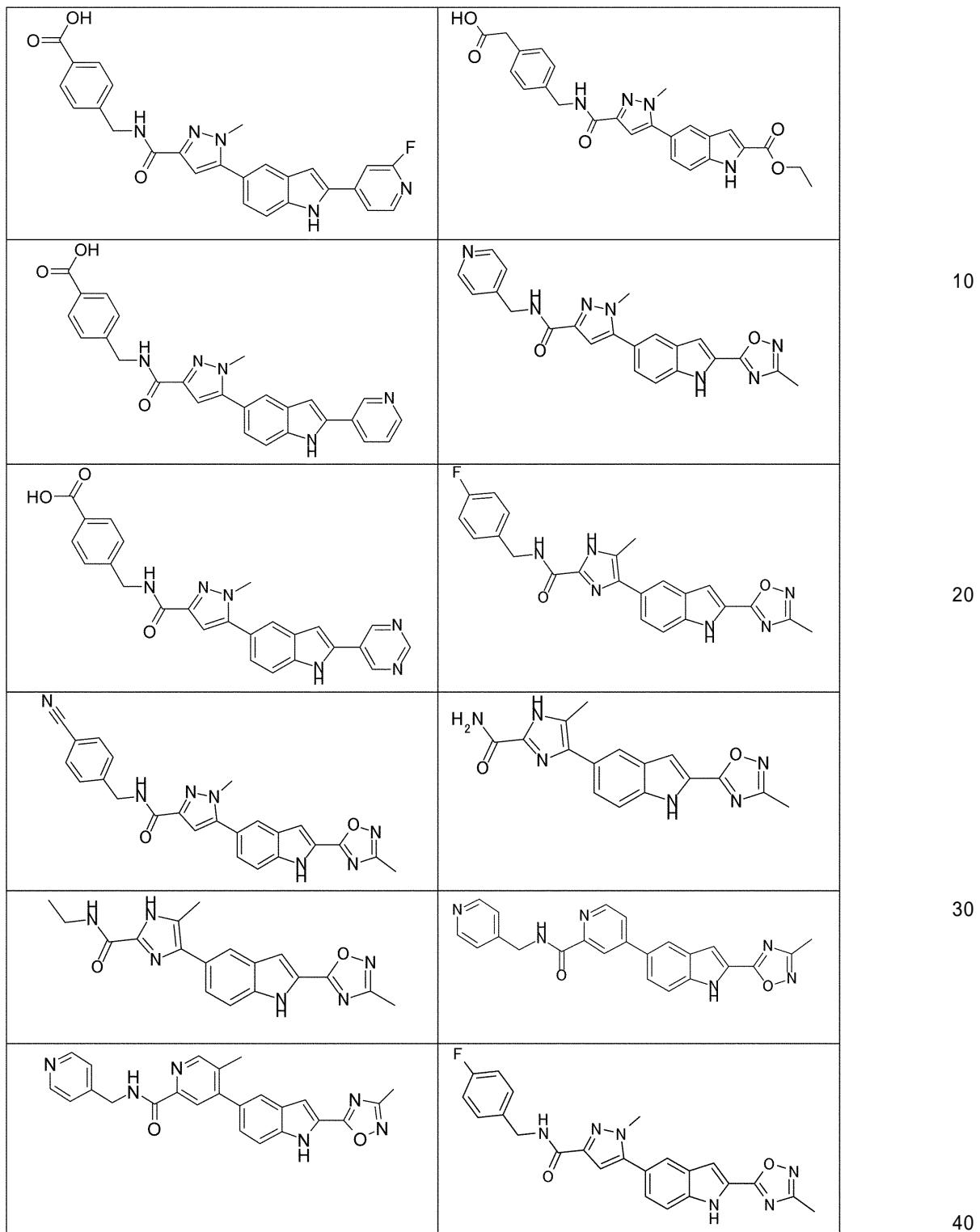
 $R_1$  が、 $C_{1\sim5}$ アルコキシカルボニル-である、請求項7に記載の化合物。

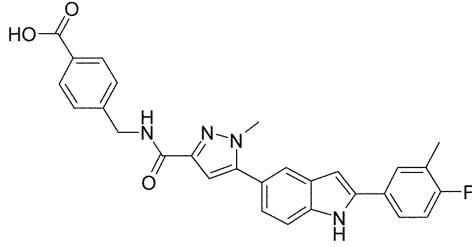
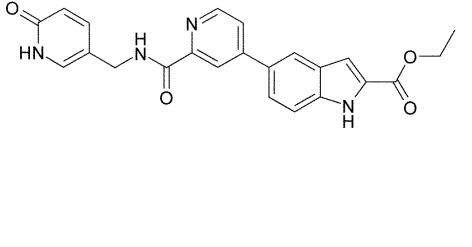
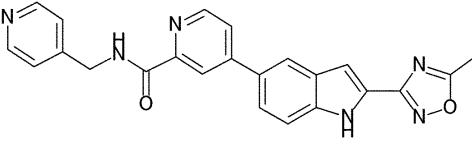
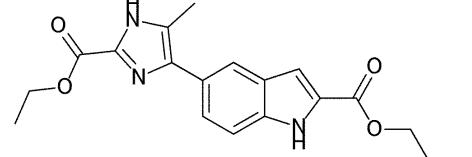
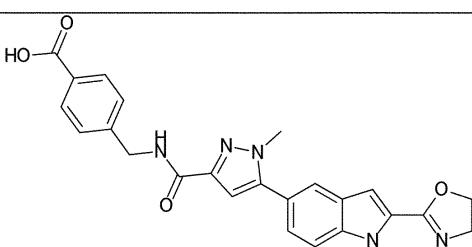
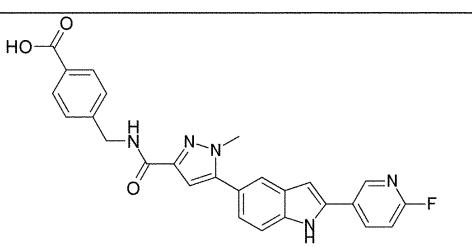
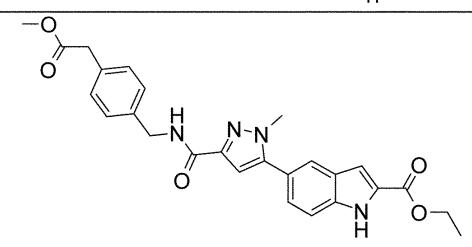
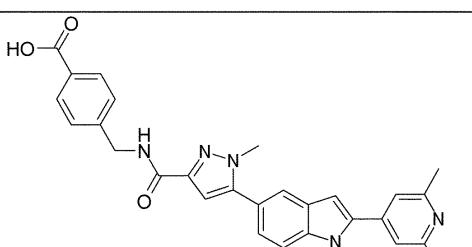
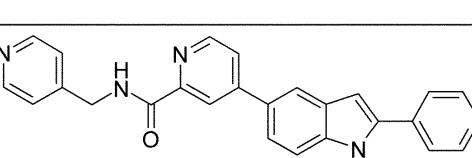
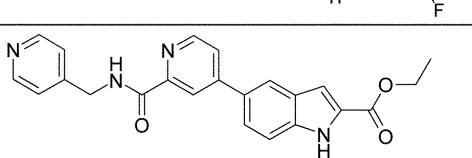
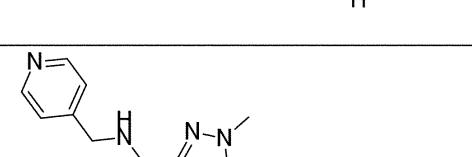
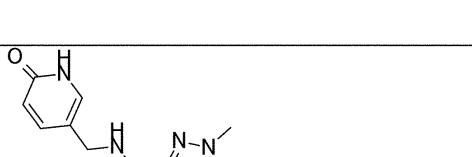
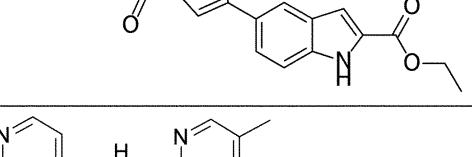
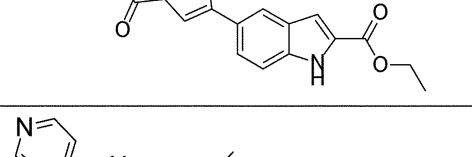
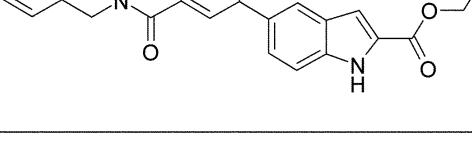
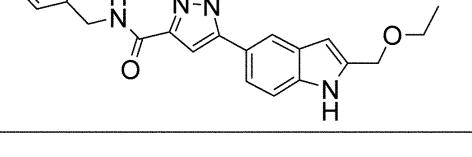
【請求項9】

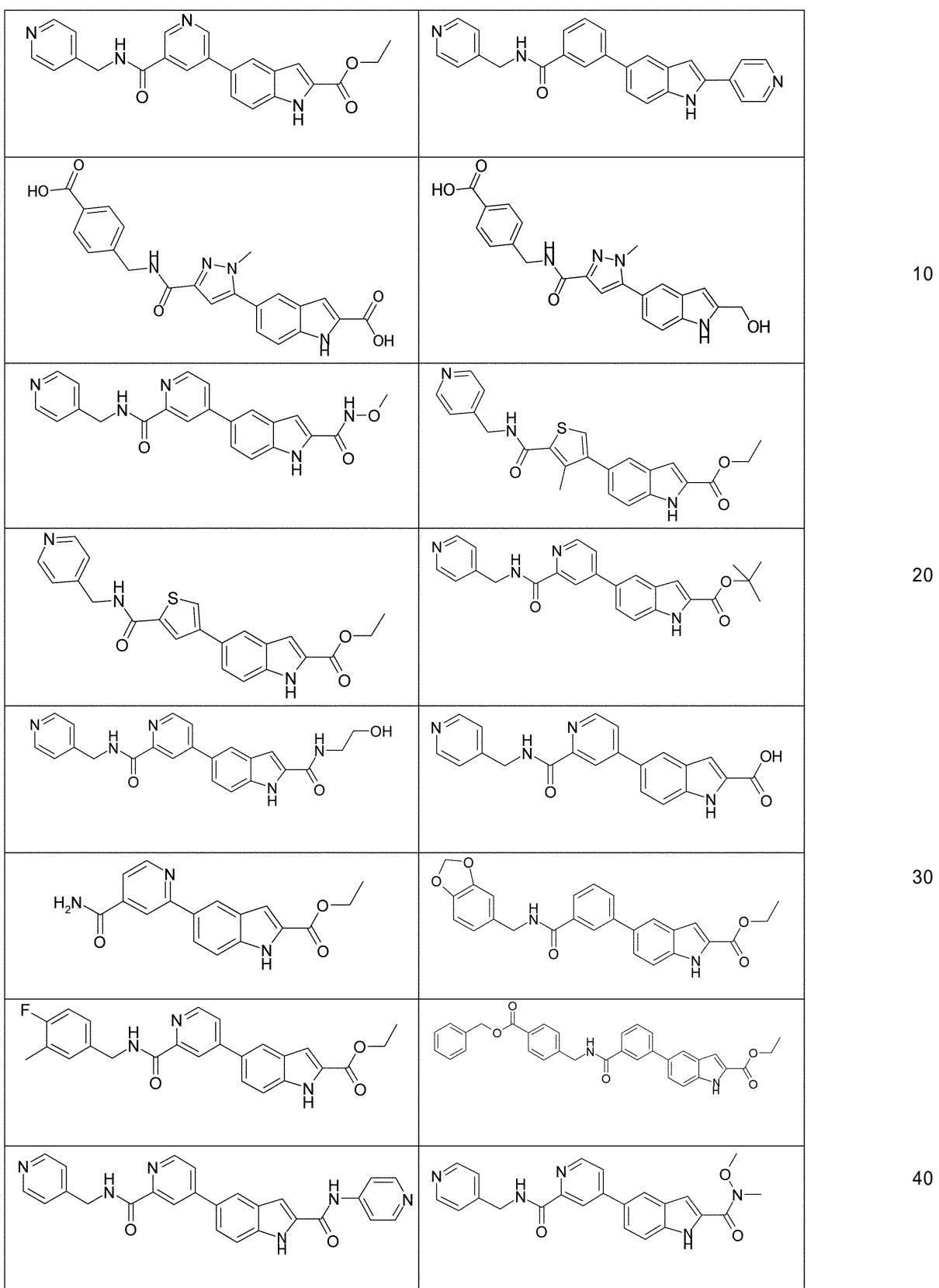
以下：

【表 4】

		10
		20
		30
		40
		
		

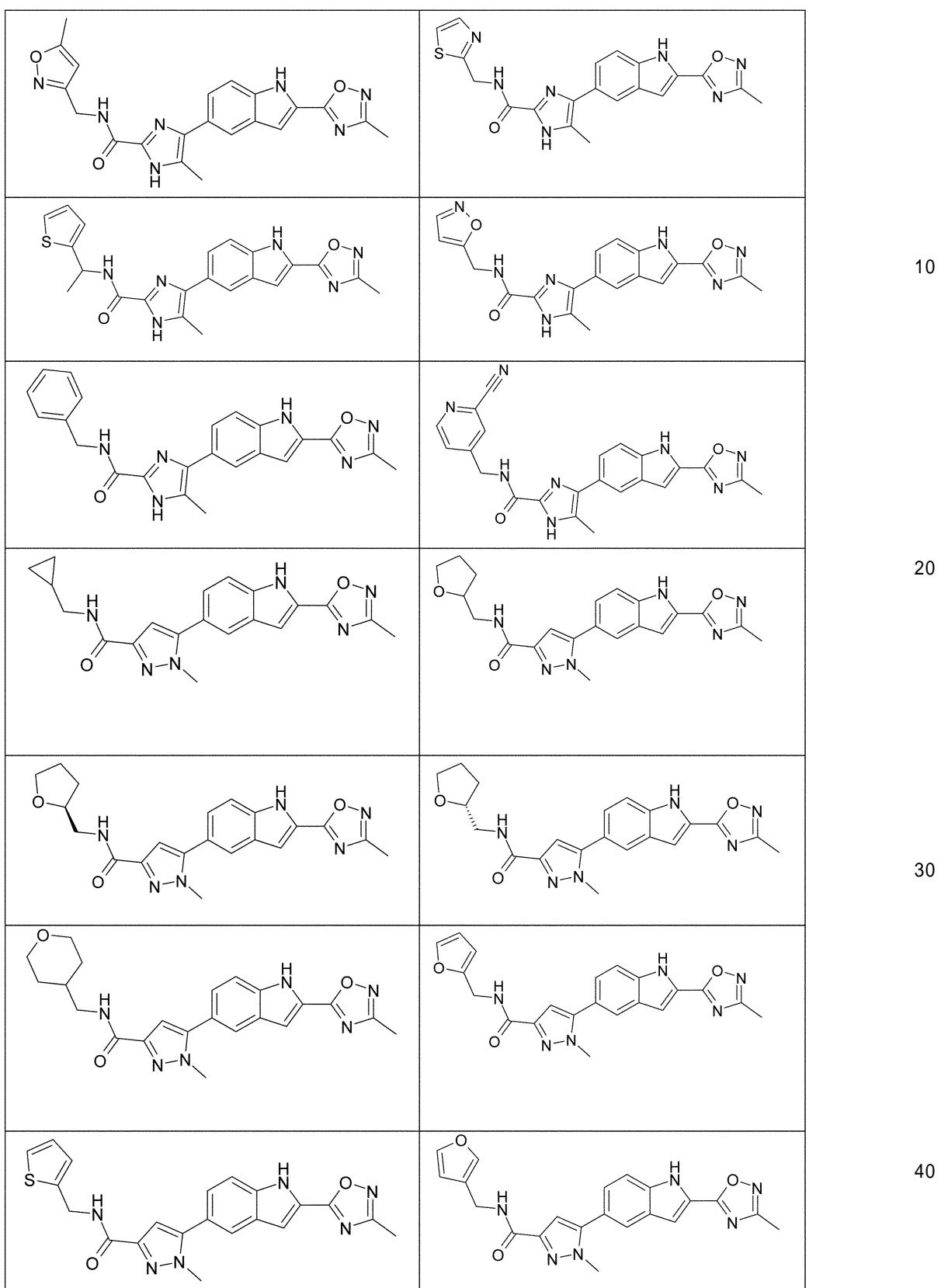


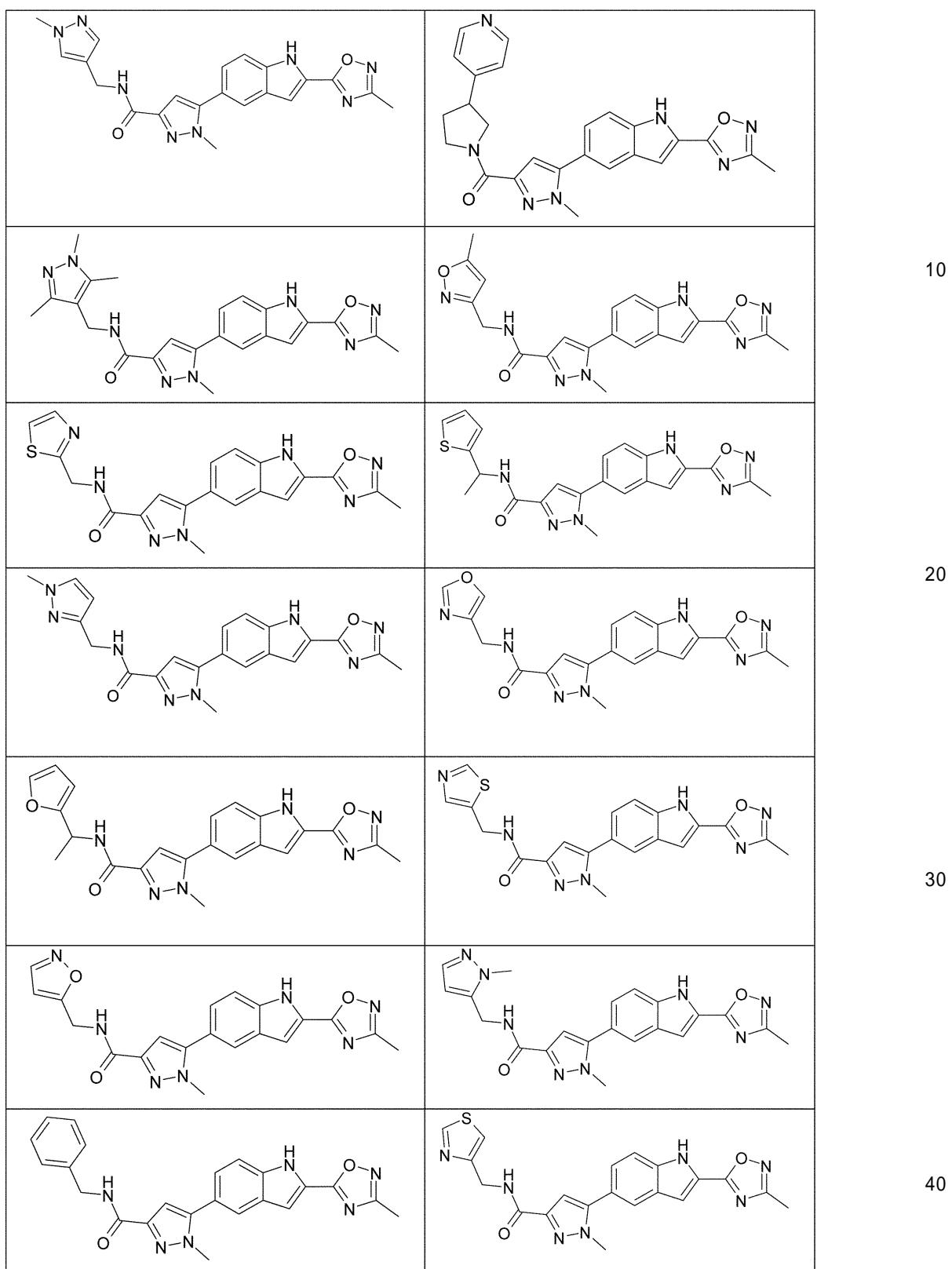
		10
		
		
		20
		
		30
		
		40



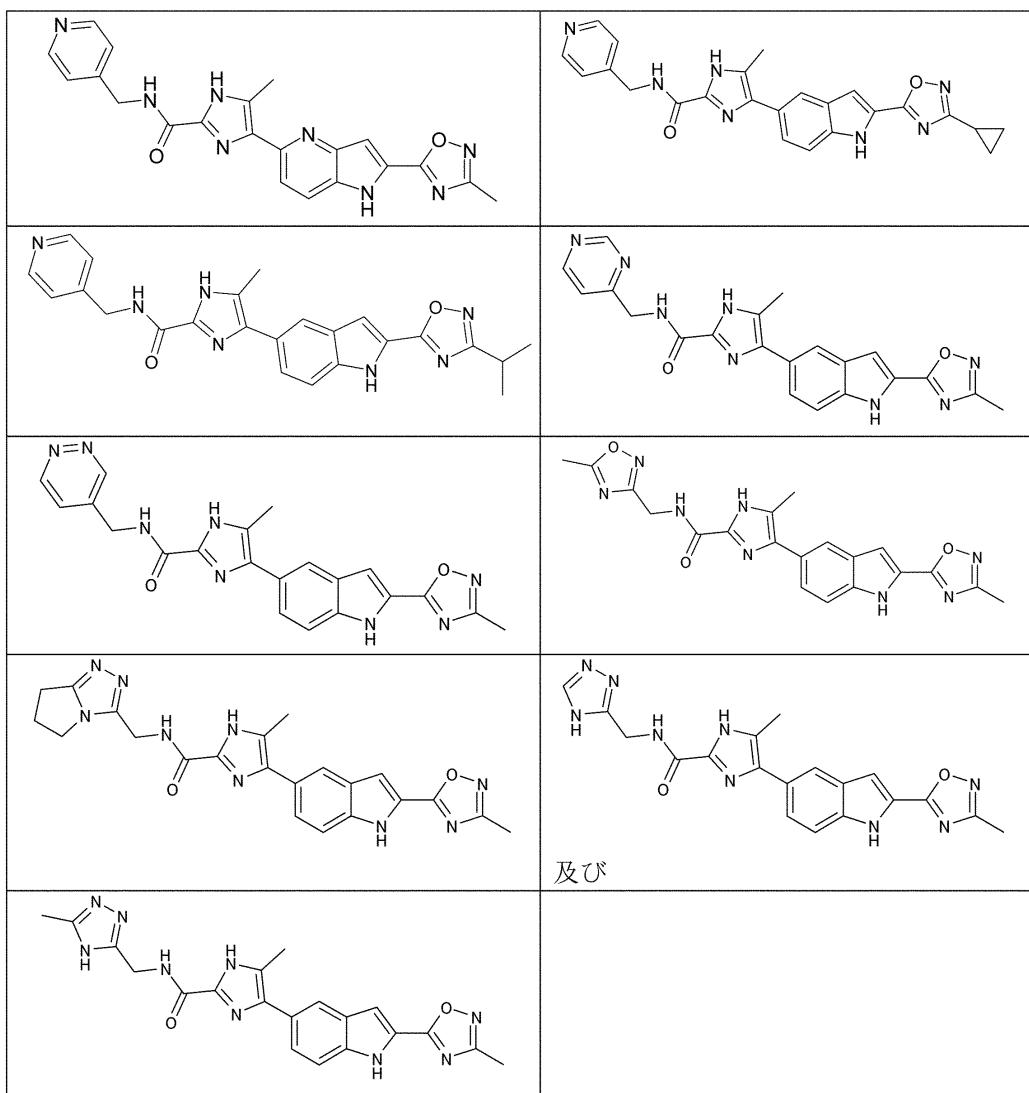
		10
		20
		30
		40

		10
		20
		30
		40





		10
		20
		30
		40



より選択される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 10】

治療有効量の請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物ならびに 1 種以上の薬学的に許容しうる担体及び / 又は補助剤を含む医薬組成物。

【請求項 11】

関節リウマチ、変形性関節症、骨粗鬆症、歯周炎、アテローム性動脈硬化、鬱血性心不全、多発性硬化症及び腫瘍転移より選択される疾患を処置するための、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

出願データ

この出願は、2008年10月17日に出願された米国仮出願番号第61/106,207号の利益を請求する。

【0002】

発明の背景

1. 技術分野

本発明は、MMP-13 メタロプロテアーゼ阻害化合物に関する。

10

20

30

40

50

**【 0 0 0 3 】****2 . 背景情報**

マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP) は、亜鉛依存性エンドペプチダーゼである。 MMP は、細胞外基質タンパク質を分解するように機能し、細胞表面受容体、成長因子、細胞接着分子、サイトカイン及びケモカイン、ならびに他の MMP 及び関連していないプロテアーゼの開裂に関与する。 MMP はまた、増殖、移動 ( 接着 / 分散 ) 、分化、血管形成、アポトーシス及び宿主防衛などの細胞プロセスに対して主要な役割を果たすと考えられている。 (Hu J. et al. Nat. Rev. Drug Discov. 2007, 6:480-498; Ramnath N. and Creaven P. J. Curr. Onco. Rep. 2004, 6:96-102) 。したがって、 MMP は、関節リウマチ、変形性関節症、骨粗鬆症、歯周炎、アテローム性動脈硬化、鬱血性心不全、多発性硬化症及び腫瘍転移を含む治療疾患の標的である。  
10

**【 0 0 0 4 】**

哺乳動物の MMP ファミリーは、 20 を超えるメンバーを含み、それらは、共通の構造的特質：プロペプチドドメイン、触媒ドメイン及び C - 末端ヘモペキシン様ドメイン (MMP - 7 及び MMP - 26 を除く) を共有する。健康及び疾患における MMP の機能は、多様な方法で調節される。 MMP は、プロペプチドドメインが細胞外プロテイナーゼにより開裂されるとき、又はタンパク質 - タンパク質相互作用により不安定化されるときに活性化する不活性前駆タンパク質として分泌される。 MMP の活性はまた、 MMP の触媒部位に結合するメタロプロテイナーゼの組織阻害剤 (TIMP) により調節される。 MMP の產生はまた、時間的に制限され、かつ空間的に限定される特異的シグナルにより、転写の段階で調節される。 (Parks W. C. et al Nat. Rev. Immunol. 2004 4:617-629)。  
20

**【 0 0 0 5 】**

MMP - 1 (コラゲナーゼ 1 )、MMP - 8 (コラゲナーゼ 2 )、MMP - 13 (コラゲナーゼ 3 ) 及びより最近では MMP - 14 を含むマトリックスメタロプロテイナーゼファミリーのコラゲナーゼサブセットは、I、II、III、V 及び X 型コラーゲンの最初の開裂に触媒作用を及ぼす (Parks W. C. et al Nat. Rev. Immunol. 2004, 4:617-629)。 MMP - 13 は、I 型及び III 型コラーゲンより効率的に、II 型コラーゲンを開裂し、纖維状コラーゲンに加えて、多様な細胞外基質タンパク質を開裂することができる (Leeman M. F. et al Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2003, 37: 149-166)。 MMP - 13 は、RA 及び変形性関節症 (OA) に関連する II 型コラーゲン分解、関節軟骨退化におけるコミットステップ (committed step) ならびに進行性関節損傷の最も効果的な触媒である。 II 型コラーゲンの場合 (関節軟骨の 90 ~ 95 %) 、三重らせんは、 MMP - 1 及び MMP - 8 よりも少なくとも一桁早く、位置 G775 / L776 で、 MMP - 13 により開裂される (Billinghurst, R. C. et al. J. Clin. Invest. 1997, 99, 1534-1545)。 MMP - 13 による位置 G775 / L776 での II 型コラーゲン三重らせんの開裂は、分子の最初のアンフォールディングを誘発し、 MMP ファミリーの更なるメンバーによる触媒的分解を受けやすくなる。関節リウマチ (RA) 及び変形性関節症 (OA) 病理と関連する滑膜纖維芽細胞及び軟骨細胞中の MMP - 13 の発現の増加と相まった、 II 型コラーゲン分解に対する MMP - 13 の優れた触媒効率は、 MMP - 13 が、 RA 及び OA と関連する軟骨退化におけるコミットステップに対する触媒作用に関与することと一致する (Mitechell, P.G. et al. J. Clin. Invest. 1996, 97, 761-768; Moore, B.A. et al, Biochim. Biophys. Acta 2000, 1502, 307-318)。  
30  
40

**【 0 0 0 6 】**

更に、マウス膝軟骨細胞及び滑膜細胞における MMP - 13 の一時的なアデノウィルス発現は、炎症性細胞の動員及び炎症性サイトカイン mRNA の上方制御を含む、一時的な関節炎の状態を誘発する (Oronen, K. et al. Ann. Rheum. Dis., 2004, 63, 656-664)。軟骨中に恒常的に活性形態のヒト MMP - 13 を有するトランスジェニックマウスは、 II 型コラーゲンの開裂が増加し、それにより、顕著な軟骨退化及び滑膜過形成を伴う変形性関節症様表現型に至ることを示す (Neuhold, L. A. et al J. Clin. Invest. 2001, 107, 35-44)。これらのインビオの実証研究が、 RA 及び OA 病因における MMP - 13 の役  
50

割を更に支持する。

【0007】

発明の簡単な概要

本発明の化合物がMMP-13の阻害剤であることが見出された。

【0008】

したがって、MMP-13の阻害剤である本明細書で下記に記載の式Iの化合物及び組成物を提供することが本発明の目的である。

【0009】

MMP-13の阻害剤である式Iの化合物を使用及び製造する方法を提供することが本発明の更なる目的である。

10

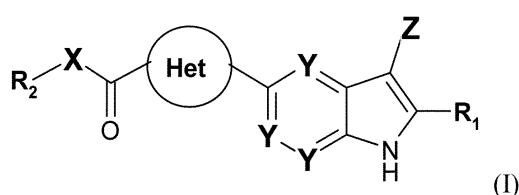
【0010】

発明の詳細な説明

最も広範な一般的実施態様において、式(I)：

【0011】

【化1】



20

[式中、

Hetは、フェニル、ヘテロアリール及びヘテロサイクル（それぞれ、1～3個のC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アシル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アシルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシル又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択される環であり；

Xは、-O-又は-N(R<sub>3</sub>)-であり；

Yは、N又はCであり、

Zは、H又はFであり、

30

R<sub>1</sub>は、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルコキシ C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルコキシカルボニル-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、HOOC(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、ヒドロキシ C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル、-C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>及びAr<sub>1</sub>より選択され；

R<sub>2</sub>は、水素、Ar<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、ヘテロサイクル、又はC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキルより選択され；

R<sub>3</sub>は、水素及びC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキルより選択され；

各R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、独立して、水素、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アシル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルコキシ、ヒドロキシル、カルボサイクル-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、ヘテロアリール-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-及びヘテロサイクル-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-より選択され；

Ar<sub>1</sub>は、カルボサイクル、ヘテロアリール及びヘテロサイクル（ここで、Ar<sub>1</sub>は、1～3個のC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アシル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アシルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシル又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択され；

40

Ar<sub>2</sub>は、カルボサイクル、ヘテロアリール及びヘテロサイクル（ここで、Ar<sub>2</sub>は、1～3個のヘテロアリール、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルコキシ-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルコキシカルボニル-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、カルボキシ-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アシル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アシルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、スルホニル、スルホキシド、チオ、オキソ又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択され；

各nは、独立して、0～2である]で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩が提供される。

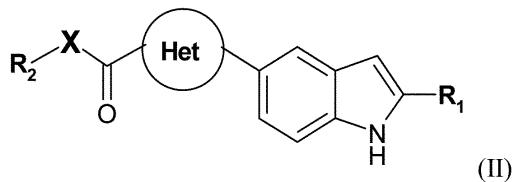
50

## 【0012】

もう一つの実施態様において、直前に記載の実施態様に従った式(II)：

## 【0013】

## 【化2】



10

[式中、

Xは、-N(R<sub>3</sub>)<sub>n</sub>であり；

Hetは、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル及びピラジニル（それぞれ、1～3個のC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アシリル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アシルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシル又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択される環であり；

R<sub>1</sub>は、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルコキシC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルコキシカルボニル-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-及びAr<sub>1</sub>より選択され；

20

R<sub>2</sub>は、Ar<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、ヘテロサイクル、又はC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキルより選択され；

Ar<sub>1</sub>は、フェニル、オキサゾリル、4,5-ジヒドロ-オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル及びピラジニル（ここで、Ar<sub>1</sub>は、1～3個のC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アシリル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アシルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシル又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択され；

Ar<sub>2</sub>は、フェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、フラニル、チオフェニル、トリアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル及びピラジニル（ここで、Ar<sub>2</sub>は、1～3個のC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルコキシ-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルコキシカルボニル-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、カルボキシ-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アシリル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アシルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択される]で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩が提供される。

30

## 【0014】

別の実施態様において、式(I)又は式(II)：

[式中、

Hetは、フェニル、ヘテロアリール及びヘテロサイクル（それぞれ、1～3個のC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アシリル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アシルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシル又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択される環であり；

40

Xは、-O-又は-N(R<sub>3</sub>)<sub>n</sub>であり；

R<sub>1</sub>は、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルコキシC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルコキシカルボニル-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、HO-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、ヒドロキシC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル、-C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>及びAr<sub>1</sub>より選択され；

R<sub>2</sub>は、水素、Ar<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロサイクル、又はC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキルより選択され；

R<sub>3</sub>は、水素及びC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキルより選択され；

各R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、独立して、水素、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アシリル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ア

50

ルコキシ、ヒドロキシル、カルボサイクル - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 、ヘテロアリール - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 及びヘテロサイクル - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - より選択され；

Ar<sub>1</sub> は、カルボサイクル、ヘテロアリール及びヘテロサイクル（ここで、Ar<sub>1</sub> は、1 ~ 3 個のC<sub>1</sub> ~ 5 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ 5 アシル、C<sub>1</sub> ~ 5 アシルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシル又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択され；

Ar<sub>2</sub> は、カルボサイクル、ヘテロアリール及びヘテロサイクル（ここで、Ar<sub>2</sub> は、1 ~ 3 個のヘテロアリール、C<sub>1</sub> ~ 5 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシ - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 、C<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシカルボニル - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 、カルボキシ - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 、C<sub>1</sub> ~ 5 アシル、C<sub>1</sub> ~ 5 アシルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、スルホニル、スルホキシド、チオ、オキソ又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択され；

各nは、独立して、0 ~ 2である]で示される化合物が提供される。

### 【0015】

別の実施態様において、直前に記載の実施態様に従った式(I)又は式(II)：

[式中、

Xは、-N(R<sub>3</sub>) - であり；

Hetは、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル及びピラジニル（それぞれ、1 ~ 3 個のC<sub>1</sub> ~ 5 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ 5 アシル、C<sub>1</sub> ~ 5 アシルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシル又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択される環であり；

R<sub>1</sub>は、C<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシC<sub>1</sub> ~ 5 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシカルボニル - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 及びAr<sub>1</sub>より選択され；

R<sub>2</sub>は、Ar<sub>2</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - より選択され；

Ar<sub>1</sub>は、フェニル、オキサゾリル、4,5-ジヒドロ-オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル及びピラジニル（ここで、Ar<sub>1</sub>は、1 ~ 3 個のC<sub>1</sub> ~ 5 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ 5 アシル、C<sub>1</sub> ~ 5 アシルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシル又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択され；

Ar<sub>2</sub>は、フェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル及びピラジニル（ここで、Ar<sub>2</sub>は、1 ~ 3 個のC<sub>1</sub> ~ 5 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシ - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 、C<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシカルボニル - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 、カルボキシ - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 、C<sub>1</sub> ~ 5 アシル、C<sub>1</sub> ~ 5 アシルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択される]で示される化合物が提供される。

### 【0016】

別の実施態様において、直前に記載の実施態様に従った式(I)又は式(II)：

[式中、

Hetは、ピラゾリル、イミダゾリル及びピリジニル（それぞれ、1 ~ 3 個のC<sub>1</sub> ~ 5 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ 5 アシル、C<sub>1</sub> ~ 5 アシルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシル又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択される環であり；

Ar<sub>1</sub>は、フェニル、オキサゾリル、4,5-ジヒドロ-オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル及びピリミジニル（ここで、Ar<sub>1</sub>は、1 ~ 2 個のC<sub>1</sub> ~ 5 アルキル又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択され；

Ar<sub>2</sub>は、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル及びピラジニル（ここで、Ar<sub>2</sub>は、1 ~ 3 個のC<sub>1</sub> ~ 5 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシカルボニル、カルボキシ、又はハロゲンにより場合により置換されている）より選択され

10

20

30

40

50

る]で示される化合物が提供される。

**【0017】**

別の実施態様において、直前に記載の実施態様に従った式(I)又は式(II)：

[式中、

H<sub>et</sub>は、ピラゾリル、イミダゾリル及びピリジニル(それぞれ、C<sub>1</sub>~5アルキル、C<sub>1</sub>~5アルコキシ又はハロゲンにより場合により置換されている)より選択される環であり；

R<sub>1</sub>は、C<sub>1</sub>~2アルコキシC<sub>1</sub>~2アルキル、C<sub>1</sub>~2アルコキカルボニル及びAr<sub>1</sub>より選択され；

R<sub>2</sub>は、Ar<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-より選択され；

Ar<sub>1</sub>は、フェニル、4,5-ジヒドロ-オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル及びピリミジニル(ここで、Ar<sub>1</sub>は、1~2個のC<sub>1</sub>~3アルキル又はハロゲンにより場合により置換されている)より選択され；

Ar<sub>2</sub>は、フェニル及びピリジニル(ここで、Ar<sub>2</sub>は、1~2個のC<sub>1</sub>~5アルキル、C<sub>1</sub>~5アルコキシ、C<sub>1</sub>~5アルコキカルボニル、ヒドロキシリル、オキソ、カルボキシ、又はハロゲンにより場合により置換されている)より選択される]で示される化合物が提供される。

**【0018】**

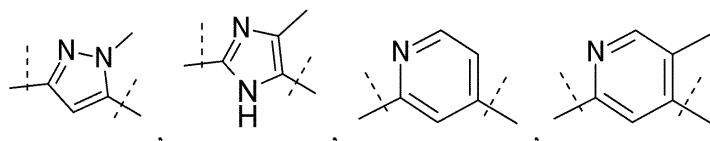
別の実施態様において、直前に記載の実施態様に従った式(I)又は式(II)：

[式中、

H<sub>et</sub>は、

**【0019】**

**【化3】**

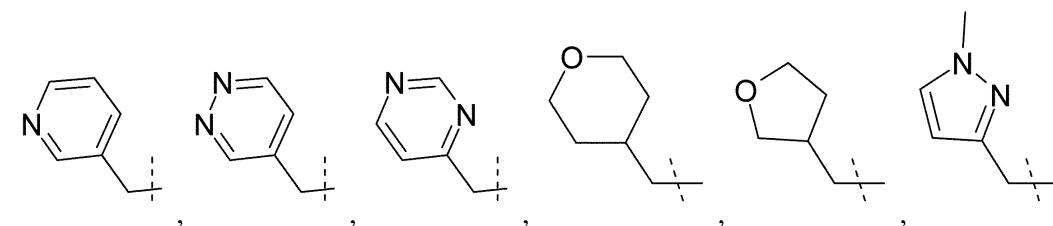
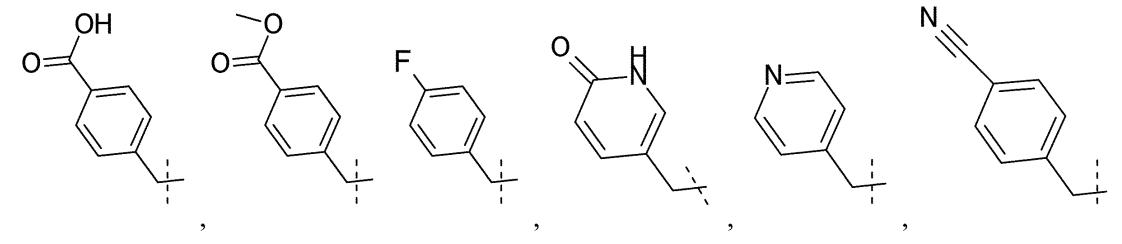


より選択され、

R<sub>2</sub>は、

**【0020】**

**【化4】**



より選択され、

R<sub>1</sub>は、

**【0021】**

10

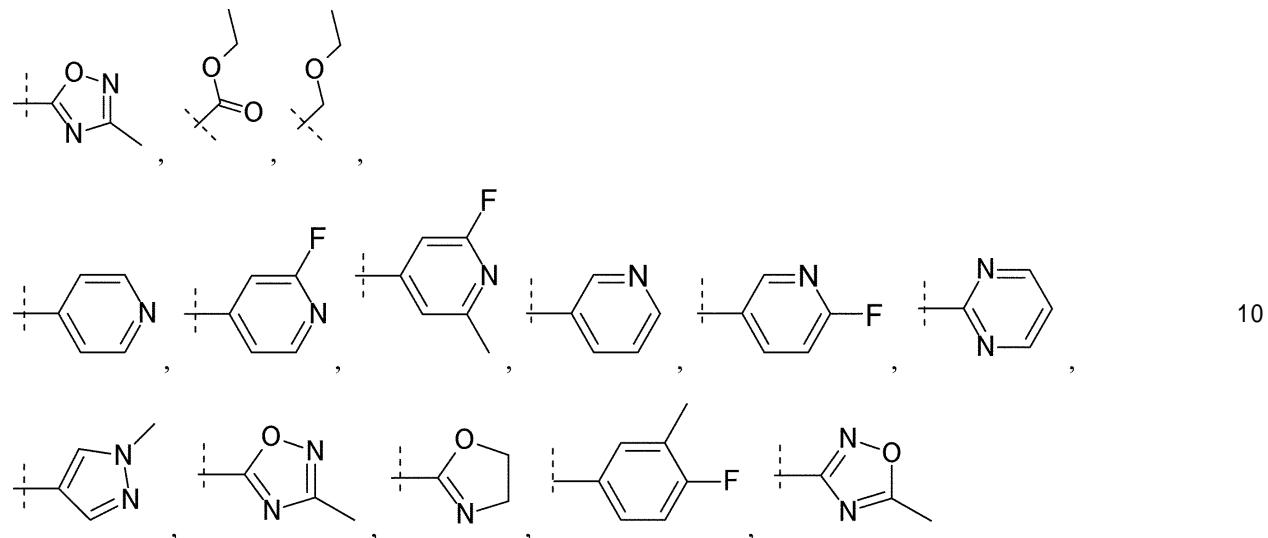
20

30

40

50

【化 5】



より選択される]で示される化合物が提供される。

【 0 0 2 2 】

別の実施態様において、第一の一般的な実施態様に従った式（Ⅰ）又は式（Ⅱ）：

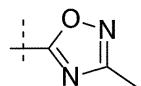
[式中、

$R_2$  は、水素又は  $C_{1-4}$  アルキルであり；

R<sub>1</sub> は、C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルコキシ C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルコキカルボニル - 及び

【 0 0 2 3 】

【化 6】



より選択される]で示される化合物が提供される。

30

【 0 0 2 4 】

別の実施態様において、直前に記載の実施態様に従った式（Ⅰ）又は式（Ⅱ）：

[式中、

Xは、-O-であり；

R<sub>1</sub> は、C<sub>1-5</sub> アルコキシカルボニル - である] で示される化合物が提供される。

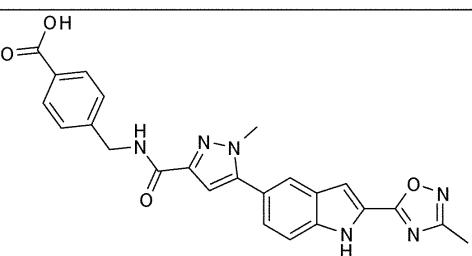
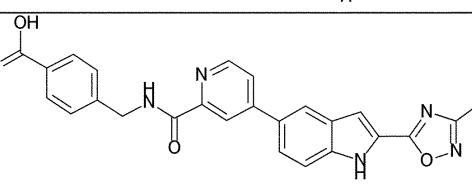
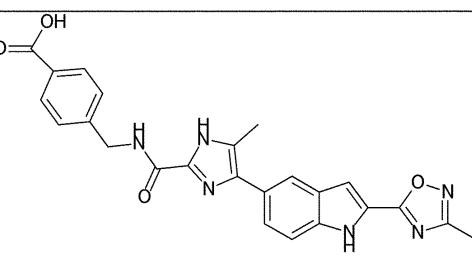
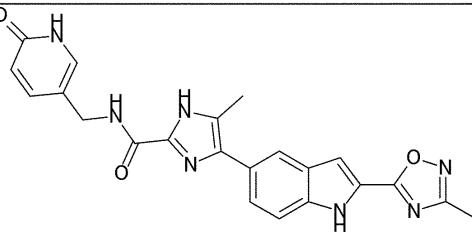
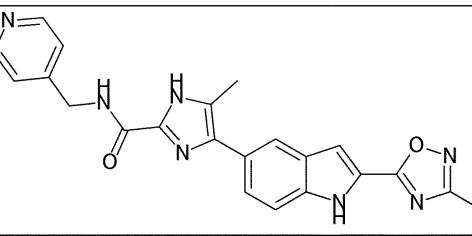
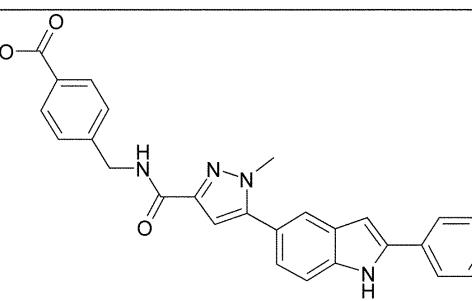
【 0 0 2 5 】

別の実施態様において、本発明は、一般スキーム、実施例及び当技術分野で既知の方法に鑑みて製造することができる表Ⅰ中の化合物：

【 0 0 2 6 】

【表1】

表I

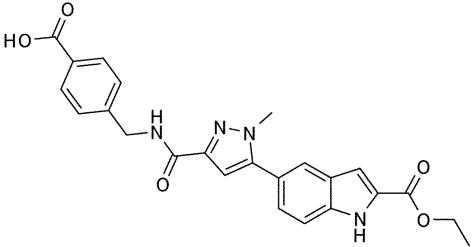
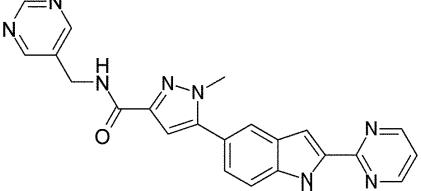
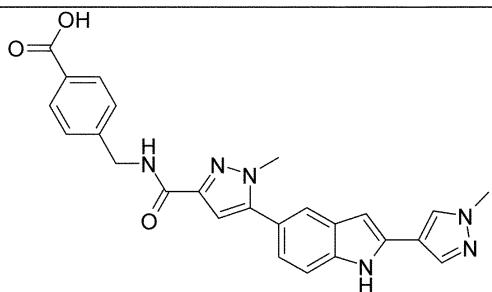
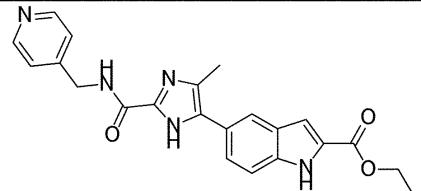
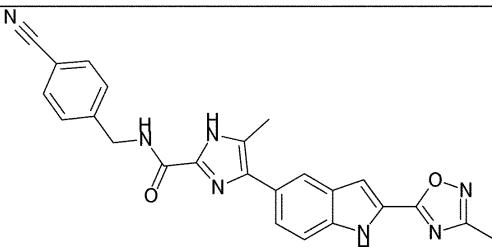
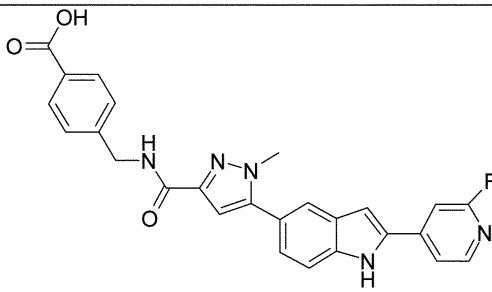
	<p>4-[({1-メチル-5-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボニル}-アミノ)-メチル]-安息香酸</p>
	<p>4-[({4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピリジン-2-カルボニル}-アミノ)-メチル]-安息香酸</p>
	<p>4-[({5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボニル}-アミノ)-メチル]-安息香酸</p>
	<p>5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルメチル)-アミド</p>
	<p>5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(ピリジン-4-イルメチル)-アミド</p>
	<p>5-[2-(4-カルボキシベンジルカルバモイル)-ピリジン-4-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル</p>
	<p>4-[({[1-メチル-5-(2-ピリジン-4-イル-1H-インドール-5-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-メチル]-安息香酸</p>

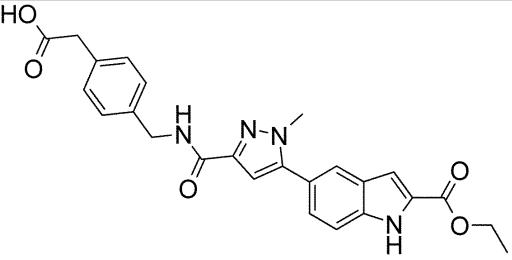
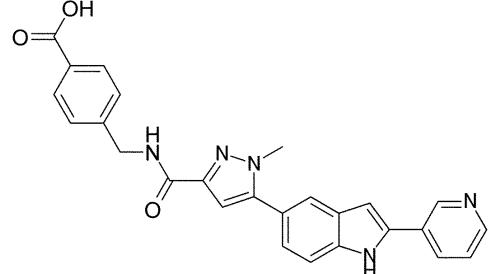
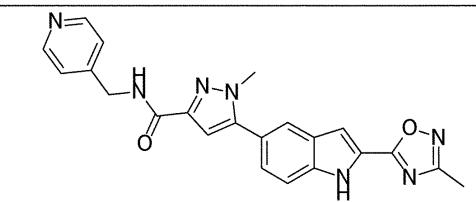
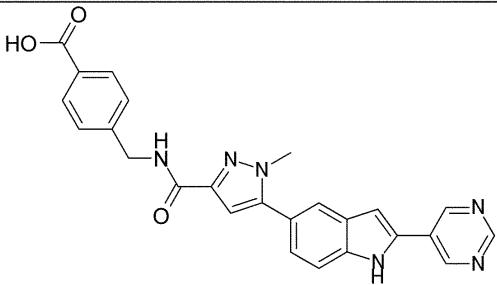
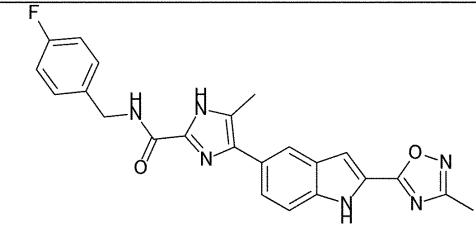
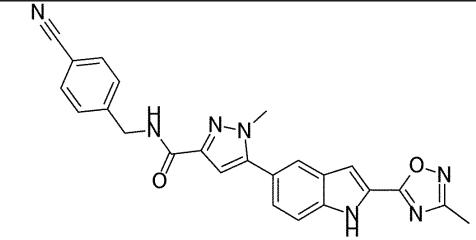
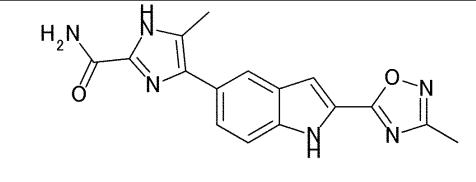
10

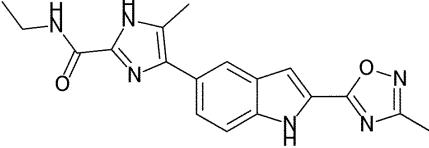
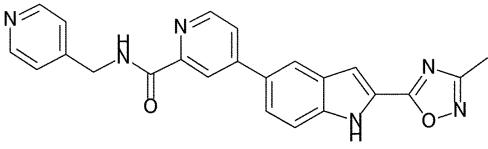
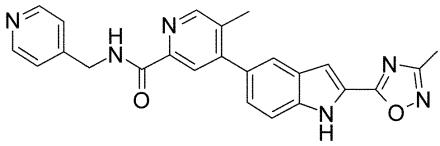
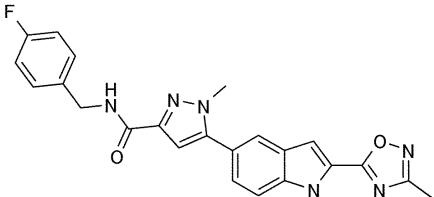
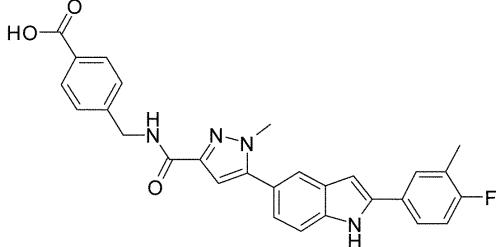
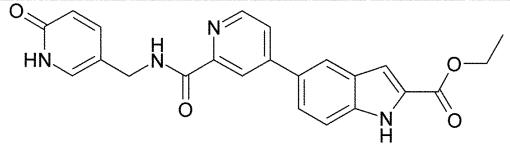
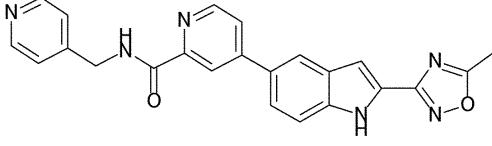
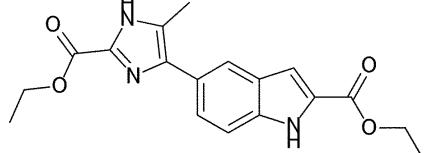
20

30

40

	5 - [5 - (4 -カルボキシベンジルカルバモイル) -2 -メチル-2 H -ピラゾール-3 -イル] -1 H -インドール-2 -カルボン酸エチルエステル	
	4 - ( { [1 -メチル-5 - (2 -ピリミジン-2 -イル-1 H -インドール-5 -イル) -1 H -ピラゾール-3 -カルボニル] -アミノ} -メチル) -安息香酸	10
	4 - [ ( { 1 -メチル-5 - [2 - (1 -メチル-1 H -ピラゾール-4 -イル) -1 H -インドール-5 -イル] -1 H -ピラゾール-3 -カルボニル} -アミノ) -メチル] -安息香酸	20
	5 - { 5 -メチル-2 - [ (ピリジン-4 -イルメチル) -カルバモイル] -3 H -イミダゾール-4 -イル} -1 H -インドール-2 -カルボン酸エチルエステル	
	5 -メチル-4 - [2 - (3 -メチル-1, 2, 4 -オキサジアゾール-5 -イル) -1 H -インドール-5 -イル] -1 H -イミダゾール-2 -カルボン酸 4 -シアノ-ベンジルアミド	30
	4 - [ ( { 5 - [2 - (2 -フルオロ-ピリジン-4 -イル) -1 H -インドール-5 -イル] -1 -メチル-1 H -ピラゾール-3 -カルボニル} -アミノ) -メチル] -安息香酸	40

	5-[5-(4-carboxybenzylcarbamoyl)-2-methyl-2H-pyrazole-3-yl]-1H-indole-2-carbonic acid ethyl ester
	4-{[1-methyl-5-[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1H-indole-5-yl]-1H-pyrazole-3-yl]amino}-2-methylbutanoic acid 10
	1-methyl-5-[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1H-indole-5-yl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (4-methylpyridin-4-ylmethyl)amide 20
	4-{[1-methyl-5-[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1H-indole-5-yl]-1H-pyrazole-3-yl]amino}-2-methylbutanoic acid
	5-methyl-4-[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1H-indole-5-yl]-1H-imidazole-2-carboxylic acid 4-fluorobenzyl ester 30
	1-methyl-5-[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1H-indole-5-yl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid 4-(cyanomethyl)benzyl ester 40
	5-methyl-4-[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1H-indole-5-yl]-1H-imidazole-2-carboxylic acid 4-(aminomethyl)benzyl ester

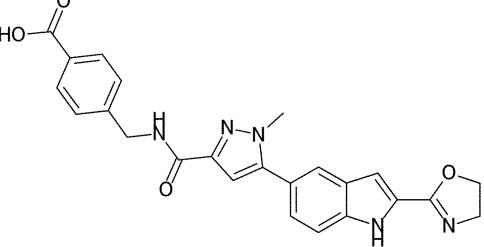
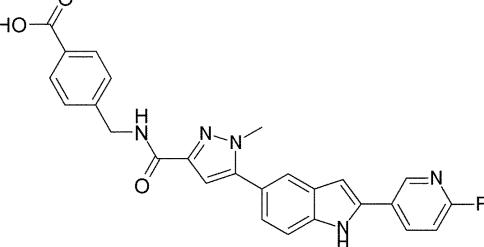
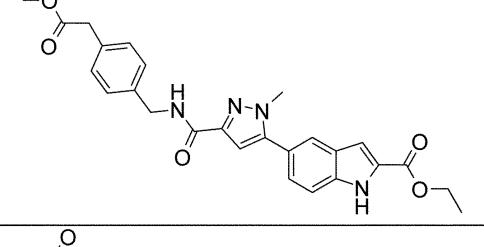
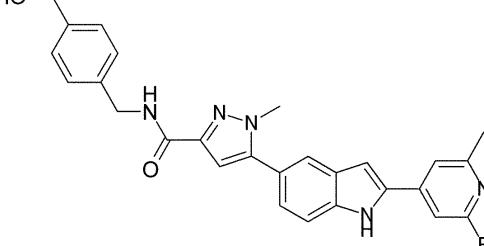
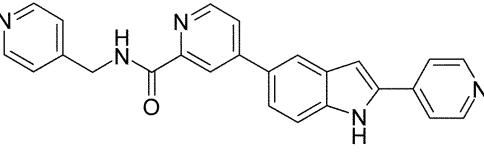
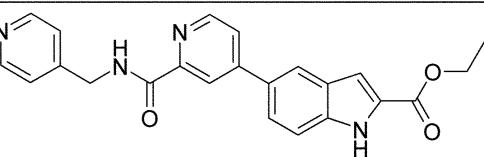
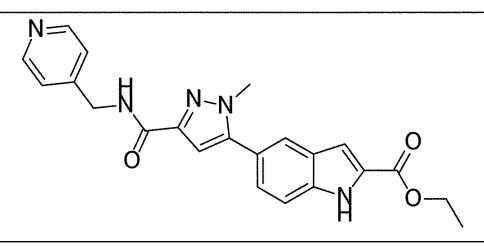
	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチルアミド
	4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピリジン-2-カルボン酸(ピリジン-4-イルメチル)-アミド
	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピリジン-2-カルボン酸(ピリジン-4-イルメチル)-アミド
	1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 4-フルオロローベンジルアミド
	4-[{(5-[2-(4-フルオロフェニルアミノ)-1H-インドール-5-yl]-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ}メチル]-安息香酸
	5-{2-[{(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-イルメチル)アミノ]-1H-インドール-5-イル}-1H-ピラゾール-2-カルボン酸エチルエステル
	4-[2-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピリジン-2-カルボン酸(ピリジン-4-イルメチル)-アミド
	5-(2-エトキシカルボニル-5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

10

20

30

40

	4-[{5-[2-(4,5-dihydro-4-oxo-5-oxohydroxyphenyl)-1H-indole-5-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-3-yl}-amino]-methyl]cyclopentanecarboxylic acid
	4-[{5-[2-(6-fluoro-3-pyridyl)-1H-indole-5-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-3-yl}-amino]-methyl]cyclopentanecarboxylic acid
	5-[5-{2-[{2-(4-methoxyphenyl)-1H-indole-2-yl}-amino]-1H-pyrazole-3-yl}-2-methyl-2H-pyrazole-3-yl]-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester
	4-[{5-[2-(2-fluoro-6-methyl-3-pyridyl)-1H-indole-5-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-3-yl}-amino]-methyl]cyclopentanecarboxylic acid
	4-(2-pyridylmethyl)-N-(2-(2-pyridylmethyl)-1H-indole-5-yl)-N-(2-pyridylmethyl)pyridine-4-carboxamide
	5-{2-[{2-(4-methylpyridyl)-1H-indole-2-yl}-amino]-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester}
	5-{2-[{2-(4-methylpyridyl)-1H-indole-2-yl}-amino]-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester}

10

20

30

40

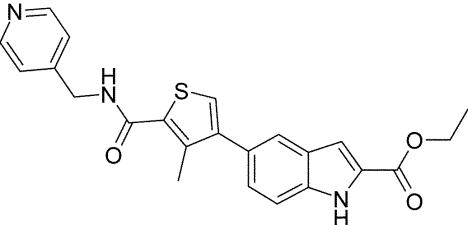
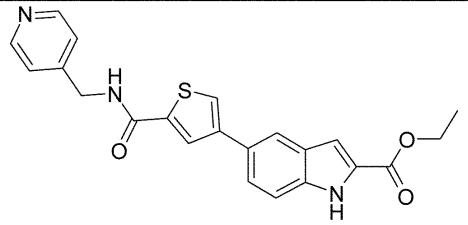
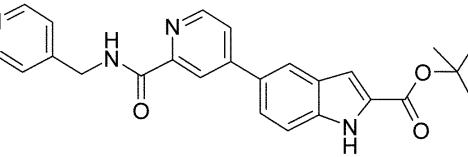
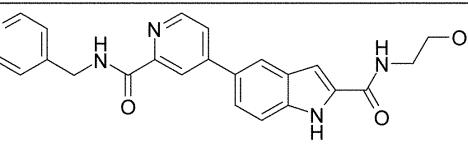
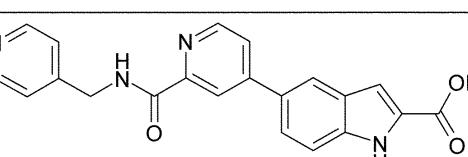
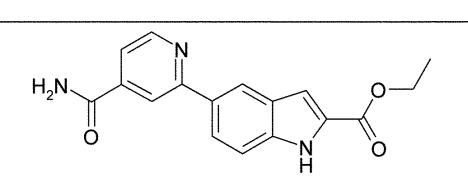
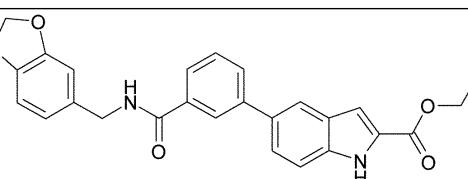
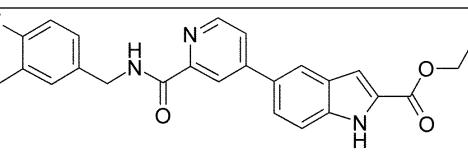
	5-{2-methyl-5-[(6-oxo-1,6-dihydro-2H-pyridin-3-yl)methyl]amino]-3-methyl-2H-indole-2-carbonyl}methyl ester
	5-{5-methyl-2-[(4-methylpyridin-4-yl)methyl]amino}-1H-indole-2-carbonyl methyl ester
	4-(5-((2-ethoxyimethyl)-1H-indole-2-carbonyl)oxy)pyridine
	5-((4-ethoxyimethyl)-1H-indole-2-carbonyl)pyridine
	3-(2-pyridin-4-ylmethyl)-N-(2-pyridin-4-ylmethyl)-1H-indole-2-carbonyl methyl ester
	5-{5-((4-carboxybenzyl)carbamoyl)-1H-indole-2-carbonyl}methyl ester
	4-(5-((2-hydroxybenzyl)carbamoyl)-1H-indole-2-carbonyl)butanoic acid
	5-{2-[(4-methylpyridin-4-yl)methyl]amino}-1H-indole-2-carbonyl methyl ester

10

20

30

40

	5-{4-methyl-5-[{(4-methylpyridin-4-yl)methyl}carbamoyl]thiophen-3-yl}-1H-indole-2-carbonic acid ethyl ester
	5-{5-[{(4-methylpyridin-4-yl)methyl}carbamoyl]thiophen-3-yl}-1H-indole-2-carbonic acid ethyl ester
	5-{2-[{(4-methylpyridin-4-yl)methyl}carbamoyl]pyridin-4-yl}-1H-indole-2-carbonic acid tert-butyl ester
	5-{2-[{(4-methylpyridin-4-yl)methyl}carbamoyl]pyridin-4-yl}-1H-indole-2-carboxylic acid (2-hydroxyethyl) amide
	5-{2-[{(4-methylpyridin-4-yl)methyl}carbamoyl]pyridin-4-yl}-1H-indole-2-carboxylic acid
	5-(4-carbamoylpyridin-2-yl)-1H-indole-2-carbonic acid ethyl ester
	5-{3-[{(1,3-benzodioxol-5-yl)methyl}carbamoyl]phenyl}-1H-indole-2-carbonic acid ethyl ester
	5-[2-(4-fluorophenyl)-3-methylbenzyl carbamoyl]pyridin-4-yl-1H-indole-2-carbonic acid ethyl ester

10

20

30

40

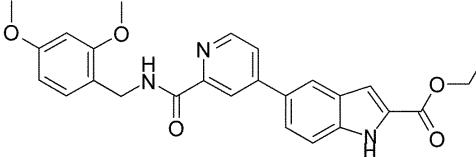
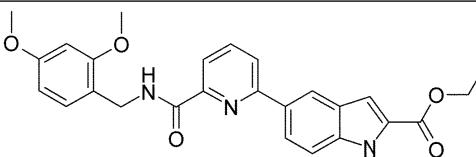
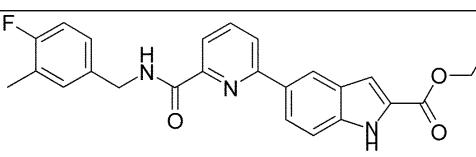
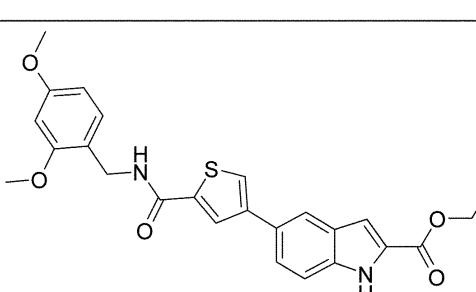
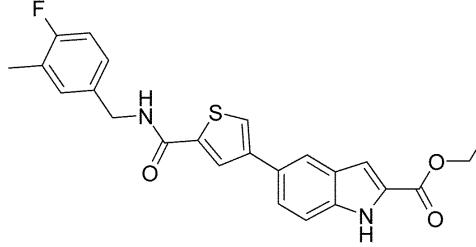
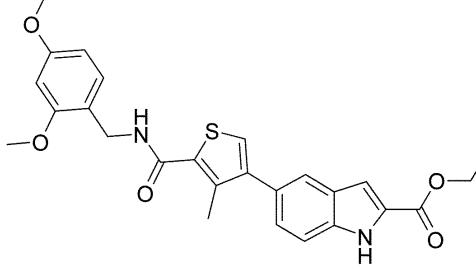
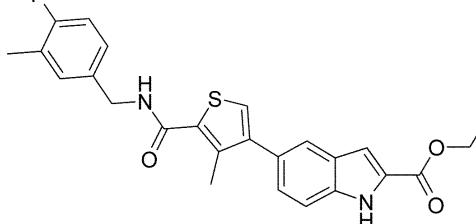
	5-[2-[4-(ベンジルオキシカルボニル)-ベンジルカルバモイル]-ピリジン-4-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル
	5-{2-[{(ピリジン-4-イルメチル) カルバモイル} 一ピリジン-4-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸 ピリジン-4-イルアミド}
	5-{2-[{(ピリジン-4-イルメチル) カルバモイル} 一ピリジン-4-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸 メトキシメチルアミド}
	4-( { [5-(1H-インドール-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニル] -アミノ } -メチル ) -安息香酸
	5-{2-[{(ピリジン-4-イルメチル) カルバモイル} 一ピリジン-4-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸エチルアミド}
	5-(1H-インドール-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルメチル) -アミド
	5-[5-(2,4-ジメトキシベンジルカルバモイル)-ピリジン-3-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル
	5-[5-(4-フルオロ-3-メチルベンジルカルバモイル)-ピリジン-3-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

10

20

30

40

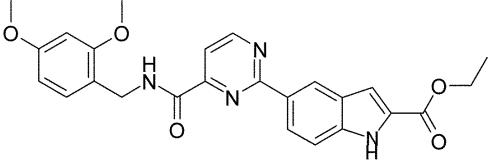
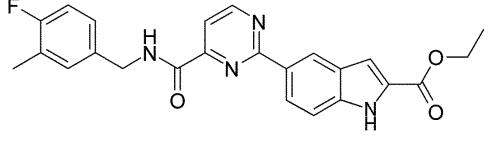
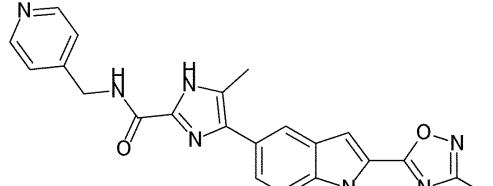
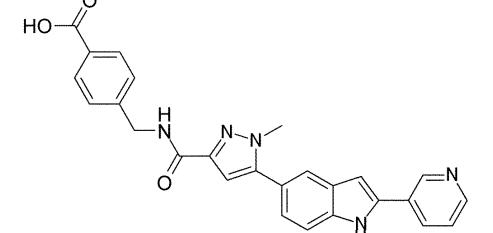
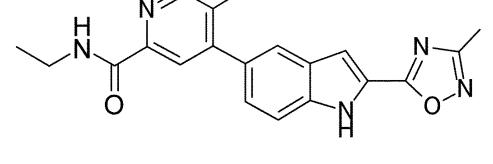
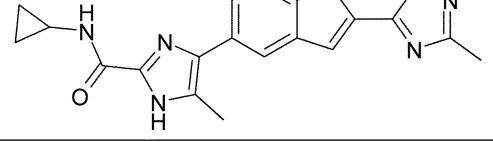
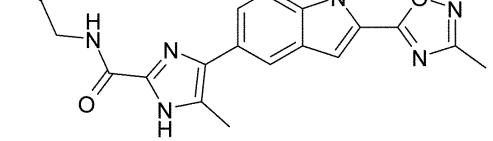
	5-[2-(2,4-dimethylbenzylcarbamoyl)-4-pyridinylmethyl]indole-2-carbonate ethyl ester
	5-[6-(2,4-dimethylbenzylcarbamoyl)-2-pyridinylmethyl]indole-2-carbonate ethyl ester
	5-[6-(4-fluoro-3-methylbenzylcarbamoyl)-2-pyridinylmethyl]indole-2-carbonate ethyl ester
	5-[5-(2,4-dimethylbenzylcarbamoyl)-3-chlorophenylmethyl]indole-2-carbonate ethyl ester
	5-[5-(4-fluoro-3-methylbenzylcarbamoyl)-3-chlorophenylmethyl]indole-2-carbonate ethyl ester
	5-[5-(2,4-dimethylbenzylcarbamoyl)-4-methylchlophenylmethyl]indole-2-carbonate ethyl ester
	5-[5-(4-fluoro-3-methylbenzylcarbamoyl)-4-methylchlophenylmethyl]indole-2-carbonate ethyl ester

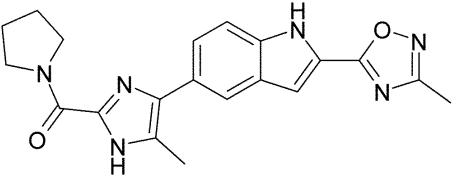
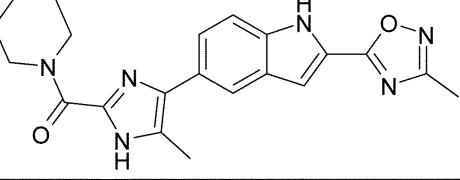
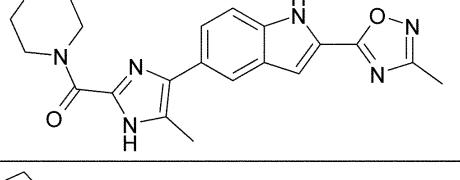
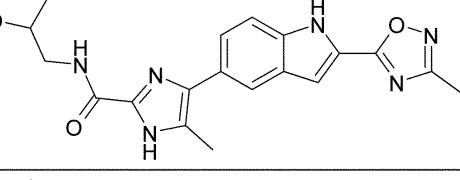
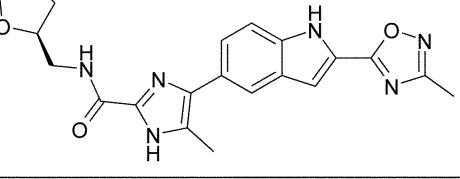
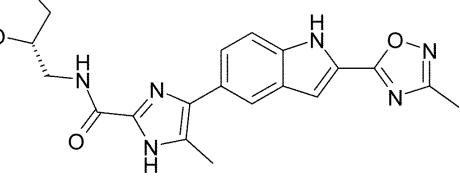
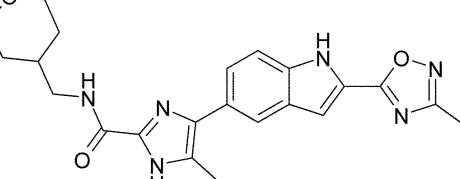
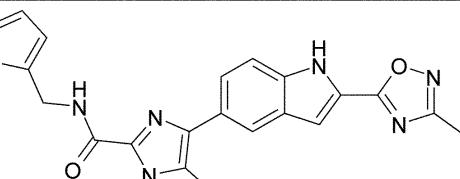
10

20

30

40

	5-[4-(2,4-dimethoxyethylamino)-2-methyl-4-oxo-4H-imidazol-2-yl]-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester	
	5-[4-(4-fluorobenzylamino)-2-methyl-4-oxo-4H-imidazol-2-yl]-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester	10
	5-methyl-4-[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1H-indole-2-carboxylic acid (4-methyl-1H-pyridin-2-yl)methyl ester	
	4-{[1-(4-hydroxybenzylamino)-2-methyl-4-oxo-4H-imidazol-2-yl]methyl}-2-methyl-4-oxo-4H-imidazol-2-ylmethanone	20
	4-{[5-methyl-4-[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1H-indole-2-carboxylic acid (4-methyl-1H-pyridin-2-yl)methyl ester]methyl}benzoic acid	
	5-methyl-4-[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester	30
	N-cyclopropyl-4-{[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1H-indole-2-carboxylic acid (4-methyl-1H-pyridin-2-yl)methyl ester]methyl}benzene	
	N-(cyclopropylmethyl)-4-{[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1H-indole-2-carboxylic acid (4-methyl-1H-pyridin-2-yl)methyl ester]methyl}benzene	40

	{ 5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2-二メチルアツリジン-2-イル)-5-イル]-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-イル} (ピロリジン-1-イル) メタノン
	{ 5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2-二メチルアツリジン-2-イル)-5-イル]-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-イル} (ピペリジン-1-イル) メタノン
	{ 5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2-二メチルアツリジン-2-イル)-5-イル]-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-イル} (モルホリン-4-イル) メタノン
	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2-二メチルアツリジン-2-イル)-5-イル]-1H-インドール-5-イル]-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド
	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2-二メチルアツリジン-2-イル)-5-イル]-1H-インドール-5-イル]-N-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド
	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2-二メチルアツリジン-2-イル)-5-イル]-1H-インドール-5-イル]-N-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド
	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2-二メチルアツリジン-2-イル)-5-イル]-1H-インドール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラジン-4-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド
	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2-二メチルアツリジン-2-イル)-5-イル]-1H-インドール-5-イル]-N-(チオフェン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド

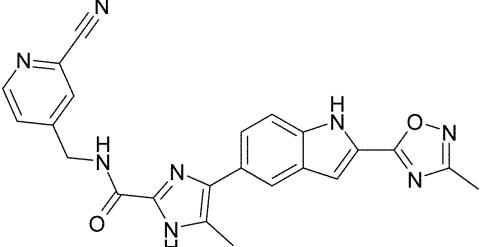
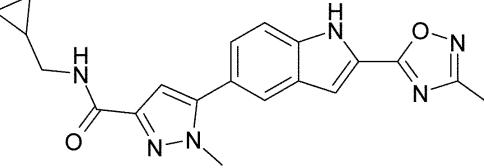
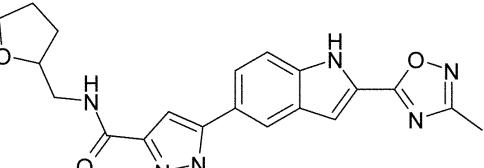
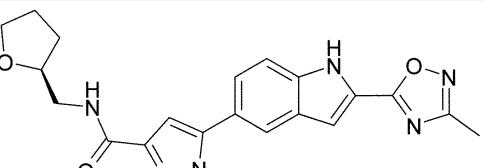
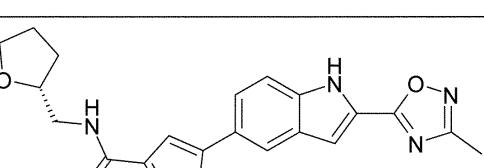
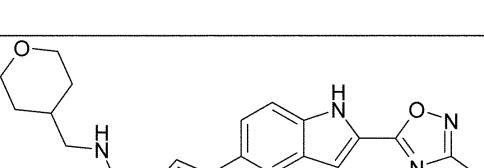
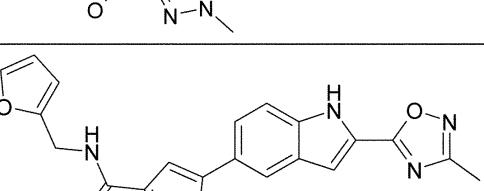
10

20

30

40

	N- (フラン-3-イルメチル) - 5-メチル-4- [2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 1 H-インドール-5-イル] - 1 H-イミダゾール-2-カルボキサミド
	5-メチル-4- [2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 1 H-インドール-5-イル] - N- [(1-メチル-1 H-ピラゾール-4-イル) メチル] - 1 H-イミダゾール-2-カルボキサミド 10
	5-メチル-N- [(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) メチル] - 4- [2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 1 H-インドール-5-イル] - 1 H-イミダゾール-2-カルボキサミド
	5-メチル-4- [2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 1 H-インドール-5-イル] - N- (1, 3-チアゾール-2-イルメチル) - 1 H-イミダゾール-2-カルボキサミド 20
	5-メチル-4- [2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 1 H-インドール-5-イル] - N- [1- (チオフェン-2-イル) エチル] - 1 H-イミダゾール-2-カルボキサミド
	N- (イソオキサゾール-5-イルメチル) - 5-メチル-4- [2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 1 H-インドール-5-イル] - 1 H-イミダゾール-2-カルボキサミド 30
	N-ベンジル-5-メチル-4- [2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 1 H-インドール-5-イル] - 1 H-イミダゾール-2-カルボキサミド 40

	<p>N- [ (2-シアノピリジン-4-イル) メチル] -5-メチル-4- [2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -1 H-インドール-5-イル] -1 H-イミダゾール-2-カルボキサミド</p>
	<p>N- (シクロプロピルメチル) -1-メチル-5- [2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -1 H-インドール-5-イル] -1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド</p>
	<p>1-メチル-5- [2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -1 H-インドール-5-イル] -N- (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) -1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド</p>
	<p>1-メチル-5- [2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -1 H-インドール-5-イル] -N- [(2 S) -テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド</p>
	<p>1-メチル-5- [2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -1 H-インドール-5-イル] -N- [(2 R) -テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド</p>
	<p>1-メチル-5- [2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -1 H-インドール-5-イル] -N- (テトラヒドロ-2 H-ピラノ-4-イルメチル) -1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド</p>
	<p>N- (フラン-2-イルメチル) -1-メチル-5- [2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -1 H-インドール-5-イル] -1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド</p>

10

20

30

40

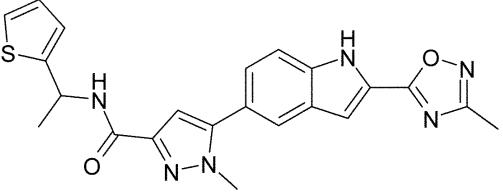
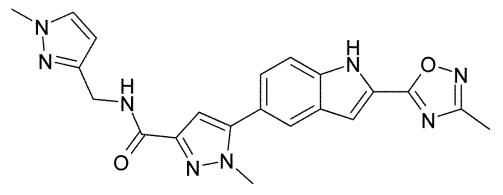
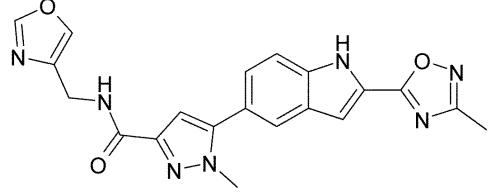
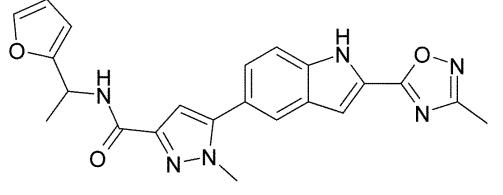
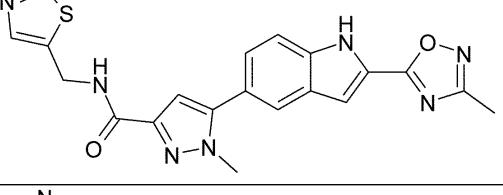
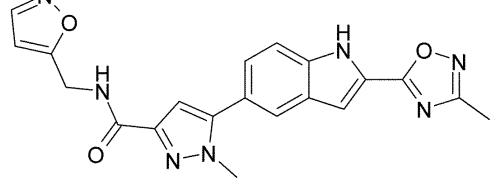
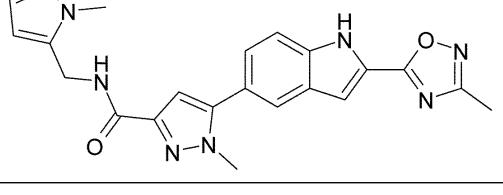
	1-メチル-5-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(チオフェン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド
	N-(フラン-3-イルメチル)-1-メチル-5-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド
	1-メチル-5-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド
	{1-メチル-5-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3-イル} [3-(ビリジン-4-イル)ピロリジン-1-イル] メタノン
	1-メチル-5-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-[(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド
	1-メチル-N-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル]-5-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド
	1-メチル-5-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(1,3-チアゾール-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

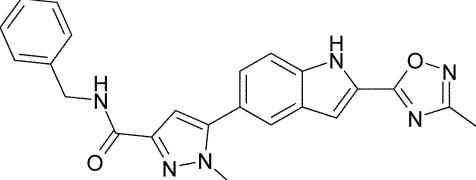
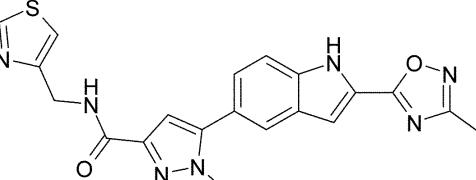
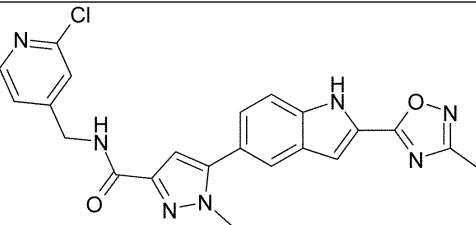
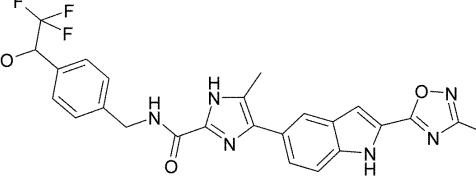
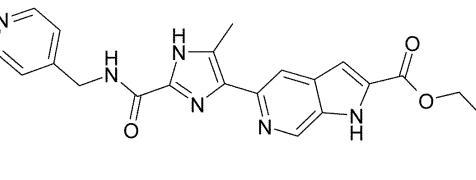
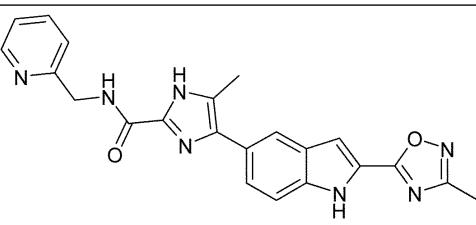
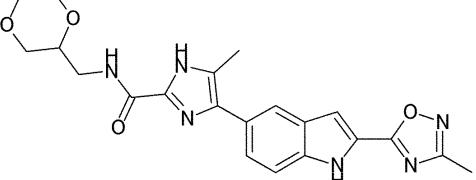
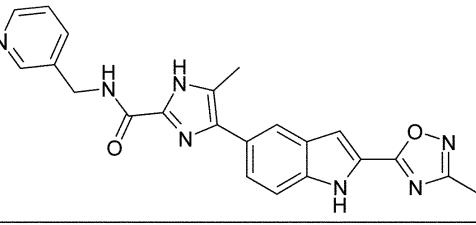
10

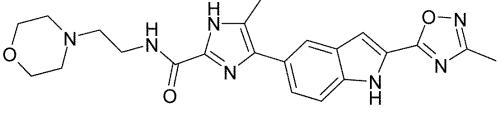
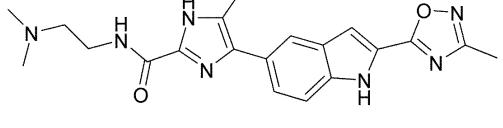
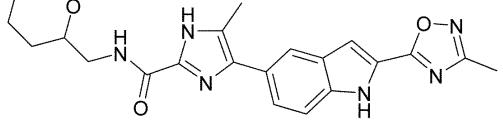
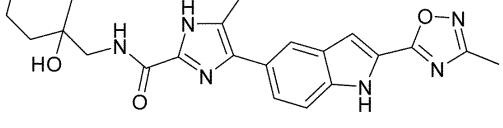
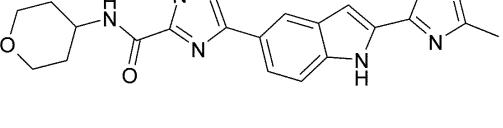
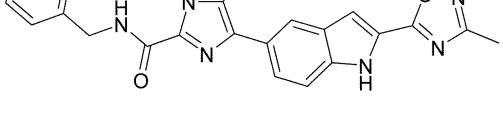
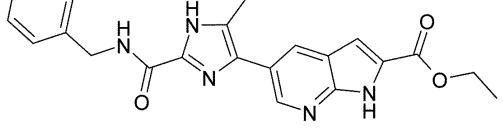
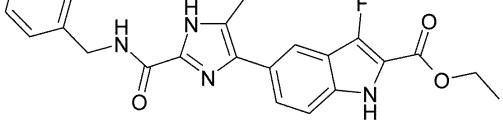
20

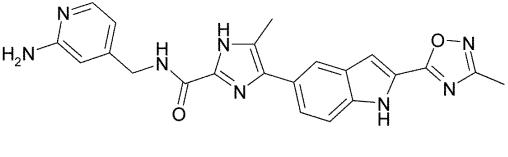
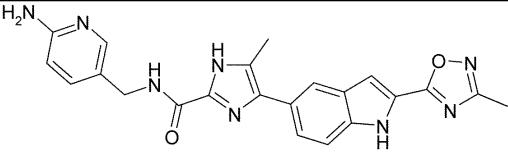
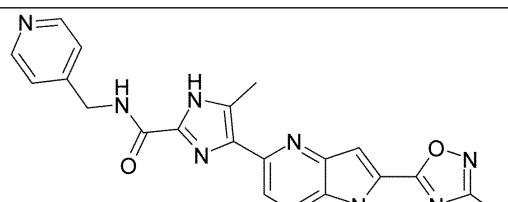
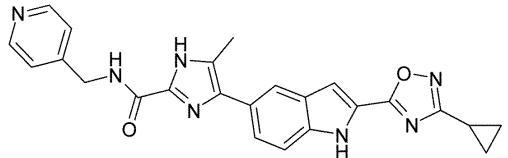
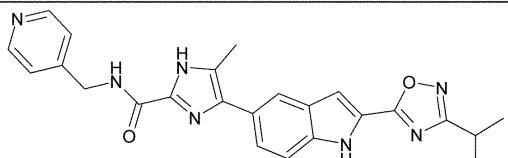
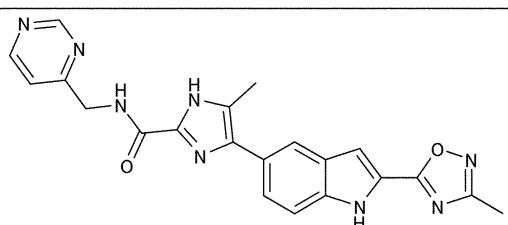
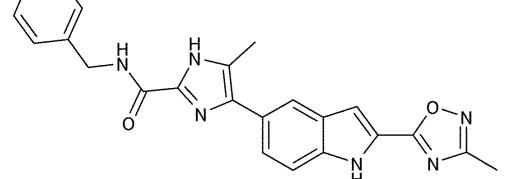
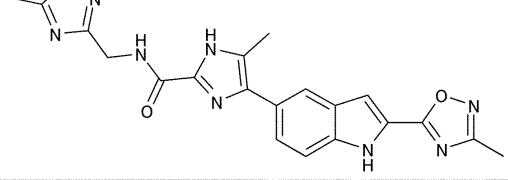
30

40

	1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-イン ドール-5-イル]-N-[1-(チオフェン- 2-イル)エチル]-1H-ピラゾール-3- カルボキサミド	
	1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H- インドール-5-イル]-N-[ (1-メチル- 1H-ピラゾール-3-イル) メチル]-1H- ピラゾール-3-カルボキサミド	10
	1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-イン ドール-5-イル]-N- (1, 3-オキサゾー ル-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3- カルボキサミド	
	N- [1-(フラン-2-イル)エチル]-1- メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4- オキサジアゾール-5-イル)-1H-イン ドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3- カルボキサミド	20
	1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-イン ドール-5-イル]-N- (1, 3-チアゾール -5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3- カルボキサミド	30
	N- (イソオキサゾール-5-イルメチル)-1- メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4- オキサジアゾール-5-イル)-1H-イン ドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3- カルボキサミド	
	1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-イン ドール-5-イル]-N- [(1-メチル- 1H-ピラゾール-5-イル) メチル]-1H- ピラゾール-3-カルボキサミド	40

	N-ベンジル-1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	
	1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(1, 3-チアゾール-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	10
	N-[2-(クロロピリジン-4-イル)メチル]-1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	
	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ベンジルアミド	20
	5-{5-メチル-2-[ピリジン-4-イルメチル]-カルバモイル}-1H-イミダゾール-4-イル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル	
	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)-アミド	30
	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(1, 4-ジオキサン-2-イルメチル)-アミド	
	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)-アミド	40

	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (2-モルホリン-4-イルエチル)-アミド	
	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (2-ジメチルアミノエチル)-アミド	10
	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (テトラヒドロピラン-2-イルメチル)-アミド	
	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イルメチル)-アミド	20
	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (テトラヒドロピラン-4-イル)-アミド	
	5-ブロモ-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (ピリジン-4-イルメチル)-アミド	30
	5-{5-メチル-2-[ (ピリジン-4-イルメチル)-カルバモイル]-3H-イミダゾール-4-イル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル	
	3-フルオロ-5-{5-メチル-2-[ (ピリジン-4-イルメチル)-カルバモイル]-3H-イミダゾール-4-イル}-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル	40

	4-メチル-5-[2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(2-アミノ-ピリジン-4-イルメチル)-アミド	
	4-メチル-5-[2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(6-アミノ-ピリジン-3-イルメチル)-アミド	10
	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ビクロロ[3,2-b]ピリジン-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(ピリジン-4-イルメチル)-アミド	
	4-[2-(3-シクロプロピルピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-5-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(ピリジン-4-イルメチル)-アミド	20
	4-[2-(3-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-5-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(ピリジン-4-イルメチル)-アミド	
	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(ピリミジン-4-イルメチル)-アミド	30
	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(ピリダジン-4-イルメチル)-アミド	
	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメチル)-アミド	40

	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2-ジヒドロ-4H-ピラジン-1-イル)-5-オキサゾリル-5-イル]-1H-インドール-5-カルボン酸 (6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2, 1-c]トリアゾール-3-イルメチル) -アミド
	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2-ジヒドロ-4H-ピラジン-1-イル)-5-オキサゾリル-5-イル]-1H-インドール-5-カルボン酸 (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルメチル) -アミド
	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2-ジヒドロ-4H-ピラジン-1-イル)-5-オキサゾリル-5-イル]-1H-インドール-5-カルボン酸 (5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルメチル) -アミド

又はその薬学的に許容しうる塩を提供する。

20

【0027】

以下は、好ましい MMP-13 阻害剤である：

【0028】

10

【表2】

表II

名称	MMP13 IC <sub>50</sub> nM	
4-{[(1-メチル-5-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3-イル]カルボニル)アミノ]メチル}安息香酸	0.2	10
4-{[(4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]ピリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]メチル}安息香酸	0.2	
4-{[(5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]ピリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]メチル}安息香酸	0.2	20
4-{[(5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]カルボニル)アミノ]メチル}安息香酸	0.2	
5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-[(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	0.2	30
5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	0.4	
5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	0.4	40
5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(ピリミジン-4-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	0.6	

5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	0.6	
N-(イソオキサゾール-5-イルメチル)-5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	0.7	10
4-{[(4-[2-(エトキシカルボニル)-1H-インドール-5-イル]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}メチル]安息香酸	0.7	
4-{[(1-メチル-5-(2-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]カルボニル}アミノ]メチル]安息香酸	0.8	20
4-{[(1-メチル-5-(2-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]カルボニル}アミノ]メチル]安息香酸	0.8	
4-{[(5-[2-(エトキシカルボニル)-1H-インドール-5-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルボニル]アミノ]メチル]安息香酸	0.8	30
5-メチル-N-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル]-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	0.9	
5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-[(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	0.9	40
N-[(2-シアノピリジン-4-イル)メチル]-5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	0.95	

5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	1.1	
5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(ピリダジン-4-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	1.2	10
N-[ (2-アミノピリジン-4-イル) メチル] -4-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	1.3	
4-{[(1-メチル-5-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}カルボニル)アミノ]メチル}安息香酸	1.5	20
4-[{[(1-メチル-5-(2-ピリミジン-2-イル-1H-インドール-5-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)カルボニル]アミノ]メチル}安息香酸	1.6	
N-(1, 4-ジオキサン-2-イルメチル)-5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	1.9	30
N-(4-シアノベンジル)-5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	2	
5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(2-チエニルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	2	40
5-{4-メチル-2-[ (ピリジン-4-イルメチル) カルバモイル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1H-インドール-2-カルボン酸エチル	2	

N—ベンジル—5—メチル—4—[2—(3—メチル—1, 2, 4—オキサジアゾール—5—イル) —1H—インドール—5—イル] —1H—イミダゾール—2—カルボキサミド	2	
5—メチル—4—[2—(3—メチル—1, 2, 4—オキサジアゾール—5—イル) —1H—インドール—5—イル] —N—(1, 3—チアゾール—2—イルメチル) —1H—イミダゾール—2—カルボキサミド	2	10
N—[(6—アミノピリジン—3—イル) メチル] —4—メチル—5—[2—(3—メチル—1, 2, 4—オキサジアゾール—5—イル) —1H—インドール—5—イル] —1H—イミダゾール—2—カルボキサミド	2	
4—{[(5—[2—(2—フルオロピリジン—4—イル) —1H—インドール—5—イル] —1—メチル—1H—ピラゾール—3—イル} カルボニル) アミノ] メチル} 安息香酸	2	20
5—メチル—4—[2—(3—メチル—1, 2, 4—オキサジアゾール—5—イル) —1H—インドール—5—イル] —N—(ピリジン—2—イルメチル) —1H—イミダゾール—2—カルボキサミド	3	
(4—{[(5—[2—(エトキシカルボニル) —1H—インドール—5—イル] —1—メチル—1H—ピラゾール—3—イル} カルボニル) アミノ] メチル} フェニル) 酢酸	3	30
5—メチル—4—[2—(3—メチル—1, 2, 4—オキサジアゾール—5—イル) —1H—インドール—5—イル] —N—(テトラヒドロフラン—2—イルメチル) —1H—イミダゾール—2—カルボキサミド	3	
4—{[(1—メチル—5—(2—ピリジン—3—イル—1H—インドール—5—イル) —1H—ピラゾール—3—イル) カルボニル] アミノ} メチル] 安息香酸	3	40
N—(3—フリルメチル) —5—メチル—4—[2—(3—メチル—1, 2, 4—オキサジアゾール—5—イル) —1H—インドール—5—イル] —1H—イミダゾール—2—カルボキサミド	3	

1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	4	
N-(6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2, 1-c][1, 2, 4]トリアゾール-3-イルメチル)-5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	4	10
5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	4	
N-[(2-クロロピリジン-4-イル)メチル]-1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	4	20
5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	5	
5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	5	30
5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラジン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	5	
4-[({[1-メチル-5-(2-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-5-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]カルボニル}アミノ)メチル]安息香酸	5	40
N-(4-フルオロベンジル)-5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	6	

4-[2-(3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-5-メチル-N-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	6	
N-[4-(ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]-5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	6	10
5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	6	
3-フルオロ-5-{5-メチル-2-[ピリジン-4-イルメチル]カルバモイル}-1H-イミダゾール-4-イル}-1H-インドール-2-カルボン酸エチル	7	20
5-{5-メチル-2-[ピリジン-4-イルメチル]カルバモイル}-1H-イミダゾール-4-イル}-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸エチル	7	
N-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	8	30
1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	10	
1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(1, 3-チアゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	10	40
N-(4-シアノベンジル)-1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	10	

5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	10	
N-エチル-5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	10	10
4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(ピリジン-4-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド	12	
5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(ピリジン-4-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド	14	20
5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-[1-(2-チエニル)エチル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	15	
5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-[ (5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	17	30
4-[2-(3-イソプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-5-メチル-N-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	18	
5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-[4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	18	40
N-(イソオキサゾール-5-イルメチル)-1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	19	

5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-5-イル]-N-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	20	
1-メチル-N-[ (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) メチル]-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	24	10
N-シクロプロピル-5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	26	
N-ベンジル-1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	26	20
N-(4-フルオロベンジル)-1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	26	
N-(2-フリルメチル)-1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	27	30
4-{[(5-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1H-インドール-5-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルボニル]アミノ}メチル}安息香酸	30	
5-(2-{[(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]カルバモイル}ピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル	35	40
4-[2-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(ピリジン-4-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド	38	

5 - [2 - (エトキシカルボニル) - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル	39	
4 - { [ ( { 5 - [2 - (4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} カルボニル) アミノ] メチル} 安息香酸	43	10
1 - メチル - 5 - [2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル] - N - (2 - チエニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド	44	
N - (3 - フリルメチル) - 1 - メチル - 5 - [2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド	45	20
4 - { [ ( { 5 - [2 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} カルボニル) アミノ] メチル} 安息香酸	48	
5 - {4 - メチル - 2 - [(ピリジン - 4 - イルメチル) カルバモイル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル} - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - カルボン酸エチル	49	30
5 - (3 - { [4 - (2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) ベンジル] カルバモイル} - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル	51	
4 - [ ( { [5 - (2 - シアノ - 1 H - インドール - 5 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル) アミノ] メチル] 安息香酸	52	40
4 - { [ ( { 5 - [2 - (2 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} カルボニル) アミノ] メチル} 安息香酸	53	

4 - (2-ピリジン-4-イル-1H-インドール-5-イル) -N-(ピリジン-4-イルメチル) ピリジン-2-カルボキサミド	62	
2 - (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -5-[5-メチル-2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)-1H-イミダゾール-4-イル] -1H-インドール	64	10
1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル] -N-(1, 3-チアゾール-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	73	
4 - { [ ( { 4 - [ 1 - (4-フルオロ-3-メチルベンジル) -1H-ピラゾール-4-イル] -5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル} カルボニル) アミノ] メチル} 安息香酸	88	20
5 - { 2 - [ (ピリジン-4-イルメチル) カルバモイル] ピリジン-4-イル} -1H-インドール-2-カルボン酸エチル	94	
1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル] -N-(1, 3-チアゾール-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	94	30
5 - { 5-メチル-2-[ (ピリジン-4-イルメチル) カルバモイル] -1H-イミダゾール-4-イル} -1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸エチル	95	
5 - { 1-メチル-3-[ (ピリジン-4-イルメチル) カルバモイル] -1H-ピラゾール-5-イル} -1H-インドール-2-カルボン酸エチル	97	40
5-メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル] -N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	106	

2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-5-[5-メチル-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-1H-インドール	113	
1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラゾン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	116	10
5-(1-メチル-3-{[(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]カルバモイル}-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル	125	
1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	125	20
4-{[(4-[1-(4-フルオロー-3-メチルベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}メチル}安息香酸	130	
5-{5-メチル-2-[(ピリジン-4-イルメチル)カルバモイル]ピリジン-4-イル}-1H-インドール-2-カルボン酸エチル	155	30
1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	185	
1-メチル-5-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル	190	40

## 【0029】

本出願中の明細書上記に開示する全ての化合物において、命名法が構造と矛盾する場合には、化合物は構造により定義されることが理解される。

## 【0030】

本発明はまた、活性物質として、1個以上の本発明の化合物、又はその薬学的に許容しうる誘導体を、場合により従来の賦形剤及び/又は担体と合わせて含有する医薬製剤に関する。

## 【0031】

本発明の化合物はまた、その同位体標識形態を含む。本発明の組み合わせの活性剤の同

位体標識形態は、前記活性剤の1個以上の原子が、自然界に通常見出される前記原子の原子質量又は原子数と異なる原子量又は原子数を有する1個又は複数の原子により置き換えられているという事実を除けば、前記活性剤と同一である。容易に商業的に入手可能であり、かつ確立した手順に従って本発明の組み合わせの活性剤中に組み入れることができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体、例えば、それぞれ、<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、及び<sup>36</sup>Cが含まれる。1個以上の上記同位体及び/又は他の原子の他の同位体を含有する、本発明の組み合わせの活性剤、そのプロドラッグ、又は薬学的に許容しうる塩は、本発明の範囲内にあることが意図される。

## 【0032】

10

本発明は、ラセミ化合物及びラセミ混合物、単一の鏡像異性体、ジアステレオマー混合物、ならびに個々のジアステレオマーとして生じうる1個以上の不斉炭素原子を含む上述の任意の化合物の使用を包含する。異性体は、鏡像異性体及びジアステレオマーとして定義する。これらの化合物の全てのこのような異性体型は、明白に本発明に包含される。各ステレオジェニック(stereogenic)炭素は、R又はS配置、あるいはその配置の組み合わせで存在してよい。

## 【0033】

本発明の化合物の幾つかは、1個より多い互変異性体形態で存在することができる。本発明は、全てのこのような互変異性体を使用する方法を包含する。

## 【0034】

20

本明細書で使用される全ての用語は、他に述べない限り、当技術分野で既知の通常の意味で理解される。例えば、「C<sub>1</sub> - <sub>4</sub>アルコキシ」は、末端に酸素を有するC<sub>1</sub> - <sub>4</sub>アルキル、例えば、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、ブトキシである。全てのアルキル、アルケニル及びアルキニル基は、構造的に可能な場合、かつ他に示さない限り、分岐又は非分岐鎖であると理解するものとする。他により具体的な定義は、以下のとおりである。

## 【0035】

カルボサイクルは、3 ~ 12個の炭素原子を含む炭化水素環を包含する。これらのカルボサイクルは、芳香族又は非芳香族環系のいずれであってもよい。非芳香族環系は、モノ-又はポリ不飽和であってもよい。好ましいカルボサイクルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシリル、シクロヘキセニル、シクロヘプタニル、シクロヘプテニル、フェニル、インダニル、インデニル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、デカヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル及びベンゾシクロヘプテニルが含まれるが、これらに限定されない。シクロアルキルについての特定の用語、例えば、シクロブタニル及びシクロブチルは、互換可能に使用される。

30

## 【0036】

40

用語「ヘテロサイクル」は、安定な非芳香族4 ~ 8員(但し、好ましくは、5又は6員)単環式、あるいは非芳香族8 ~ 11員二環式又はスピロ環式ヘテロサイクル基(飽和でも不飽和でもよい)を表す。各ヘテロサイクルは、炭素原子ならびに、窒素、酸素及び硫黄より選択される1個以上の、好ましくは1 ~ 4個のヘテロ原子からなる。ヘテロサイクルは、任意の環原子と結合していてもよく、これにより安定な構造の生成がもたらされる。

## 【0037】

用語「ヘテロアリール」は、芳香族5 ~ 8員単環式、あるいは8 ~ 11員二環式環(N、O及びSなどの1 ~ 4個のヘテロ原子を含む)を意味するものと理解される。

## 【0038】

40

他に述べない限り、ヘテロサイクル及びヘテロアリールには、例えば、アゼチジニル、フラニル、ピラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロピラニル、ジオキサンニル、テトラヒドロフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ピロリジノ

50

ン、イミダゾリル、チエニル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオモルホリニル、 $1,1\text{-ジオキソ}-1^6$ -チオモルホリニル、モルホリニル、ピリジニル、ピリジノン、 $1\text{-オキシ-}$ ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ブリニル、キノリニル、ジヒドロ-2H-キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、インドリル、インドリノン、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル及びベンゾジオキソリルが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0039】

本明細書で使用される用語「ヘテロ原子」は、炭素以外の原子、例えば、O、N、S及びPを意味するものと理解される。

10

#### 【0040】

全てのアルキル基又は炭素鎖において、1個以上の炭素原子は、場合により、ヘテロ原子：O、S又はNにより置き換えられることができ、Nが置換されていない場合、それはNHであるものと理解され、ヘテロ原子が、分岐又は非分岐の炭素鎖内の末端炭素原子又は内部炭素原子のいずれかと置き換わってもよいものとも理解される。そのような基は、本明細書に上述のとおり、オキソなどの基により置換されることができ、その結果、定義、例えば：アルコキシカルボニル、アシル、アミド及びチオキソ（これらに限定されない）がもたらされる。

#### 【0041】

本明細書で使用される用語「アリール」は、本明細書で定義される芳香族炭素環又はヘテロアリールを意味するものと理解される。各アリール又はヘテロアリールは、他に示さない限り、その部分又は完全水素化誘導体を含む。例えば、キノリニルは、デカヒドロキノリニル及びテトラヒドロキノリニルを含んでもよく、ナフチルは、テトラヒドラナフチルなどのその水素化誘導体を含んでもよい。本明細書に記載するアリール及びヘテロアリール化合物の他の部分又は完全水素化誘導体は、当技術分野で通常の技術を有する者に明らかであろう。

20

#### 【0042】

本明細書で使用されるとき、「窒素」及び「硫黄」には、窒素及び硫黄の任意の酸化型、ならびに任意の塩基性窒素の四級化形態が含まれる。例えば、 $-S-C_{1-6}$ アルキル基に関しては、他に示さない限り、これは、 $-S(O)-C_{1-6}$ アルキル及び $-S(O)_{2-C_{1-6}}$ アルキルを含むものと理解される。

30

#### 【0043】

用語「アルキル」は、1~10個の炭素原子を含有する飽和脂肪族基、あるいは2~12個の炭素原子を含有するモノ-又はポリ不飽和の脂肪族炭化水素基を表す。モノ-又はポリ不飽和の脂肪族炭化水素基は、それぞれ、少なくとも1個の二重又は三重結合を含む。「アルキル」は、分岐及び非分岐鎖アルキル基の両方を表す。「アルキ(alk)」又は「アルキル」接頭辞を使用する任意の組み合わせの用語は、「アルキル」の上記定義による類縁体を表すことは理解されるべきである。例えば、「アルコキシ」、「アルキルチオ」などの用語は、酸素又は硫黄原子を介して第2の基に結合しているアルキル基を表す。「アルカノイル」（又はアシル）は、カルボニル基（C=O）に結合しているアルキル基を表す。

40

#### 【0044】

本明細書で使用される用語「ハロゲン」は、臭素、塩素、フッ素又はヨウ素、好ましくはフッ素を意味するものと理解される。定義「ハロゲン化」、「部分的又は完全ハロゲン化」；部分的又は完全フッ素化；「1個以上のハロゲン原子による置換」には、例えば、1個以上の炭素原子上のモノ、ジ又はトリハロ誘導体が含まれる。アルキルに関しては、非限定的な例は、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CF_3$ などであろう。

#### 【0045】

本明細書に記載の各アルキル（あるいは「アルキ」又は「アルキル」接頭辞を使用する任意の用語）、カルボサイクル、ヘテロサイクル又はヘテロアリール、あるいはそれらの

50

類縁体は、場合により、部分的に又は完全にハロゲン化されているものと理解する。

**【0046】**

本発明の化合物は、当業者により理解されるように、「化学的に安定である」ことが意図されているものののみである。例えば、「ダングリング原子価 (dangling valency)」、又は「カルボアニオン」を有するような化合物は、本明細書で開示する本発明の方法により意図される化合物ではない。

**【0047】**

本発明は、本発明の化合物の薬学的に許容しうる誘導体を含む。「薬学的に許容しうる誘導体」とは、任意の薬学的に許容しうる塩又はエステル、あるいは任意の他の化合物(患者に投与すると、(直接的又は間接的に)本発明に有用な化合物を提供することができる)、あるいはその薬理学的に活性な代謝産物又は薬理学的に活性な残留物を表す。薬理学的に活性な代謝産物は、酵素的又は化学的に代謝されうる任意の本発明の化合物を意味するものと理解される。これには、例えば、ヒドロキシル化又は酸化された本発明の誘導体化合物が含まれる。

10

**【0048】**

薬学的に許容しうる塩には、薬学的に許容しうる無機及び有機の酸及び塩基から誘導されるものが含まれる。好適な酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-硫酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-硫酸及びベンゼンスルホン酸が含まれる。他の酸、例えば、シュウ酸は、それら自体薬学的に許容しうるものではないが、化合物及びその薬学的に許容しうる酸付加塩を得るうえで中間体として有用な塩の調製に用いられる。適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属(例えば、ナトリウム)、アルカリ土類金属(例えば、マグネシウム)、アンモニウム及びN-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)<sub>4</sub><sup>+</sup>塩が含まれる。

20

**【0049】**

加えて、本発明の範囲内には、式(I)の化合物のプロドラッグの使用がある。プロドラッグには、単純な化学転換により、本発明の化合物を生成するように改変されるこれらの化合物が含まれる。単純な化学転換には、加水分解、酸化及び還元が含まれる。具体的には、プロドラッグが患者に投与されるとき、プロドラッグは、本明細書上記に開示されている化合物に転換されて、それにより、所望の薬理学的效果を与えうる。

30

**【0050】**

本発明の化合物は、下記に記載の一般的合成方法(これもまた、本発明の一部分を構成する)を使用して製造しうる。

**【0051】**

一般的合成方法

本発明はまた、式(I)の化合物の製造方法を提供する。全てのスキームにおいて、他に示さない限り、下記の式中のR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、X及び「H e t」は、本明細書で上述の発明の式(I)中のR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、X及び「H e t」の意味を有するものとし、全てのスキームにおいて、式(I)についての合成は、等しく式(II)に適用される。

**【0052】**

40

最適な反応条件及び反応時間は、使用する特定の反応物に応じて変化しうる。他に示さない限り、溶媒、温度、圧力、及び他の反応条件は、当技術分野で通常の技術を有する者により容易に選択しうる。具体的な手順は、合成例のセクションで与えられる。典型的には、反応の進行は、所望であれば、薄層クロマトグラフィー(TLC)により監視され、中間体及び生成物は、シリカゲルのクロマトグラフィーにより、及び/又は、再結晶化により精製しうる。

**【0053】**

本発明の化合物の調製に使用される適切に置換された出発物質及び中間体は、市販であるか、又は文献において当業者に既知の方法により容易に調製され、下記の合成例において説明される。

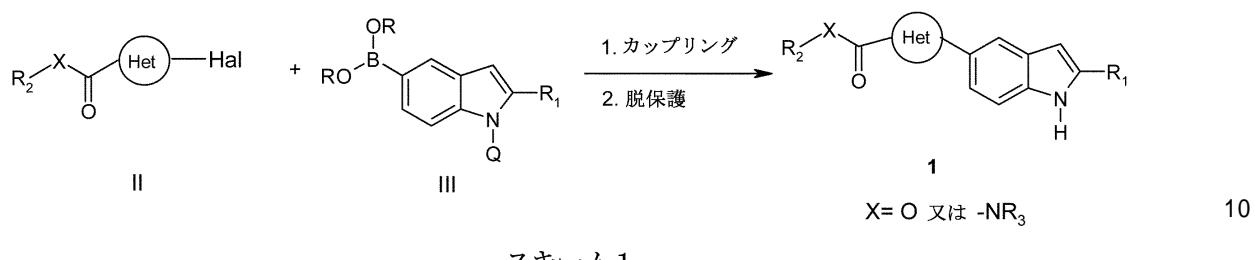
50

## 【0054】

式(I)の化合物は、スキーム1、2又は3に概説する方法により合成してもよい。

## 【0055】

## 【化7】



## 【0056】

スキーム1に説明するように、好適な溶媒中、好適な触媒の存在下での、式(II)のハロゲン化物の、式(III)のインドール-ボロン酸/エステルとの鈴木カップリングにより、対応するカップリングされた生成物を得る。標準的な反応条件下での、このカップリングされた生成物のインドール窒素の脱保護により、式(I)の化合物を得る。Qは、BOCなどのアミン保護基である。

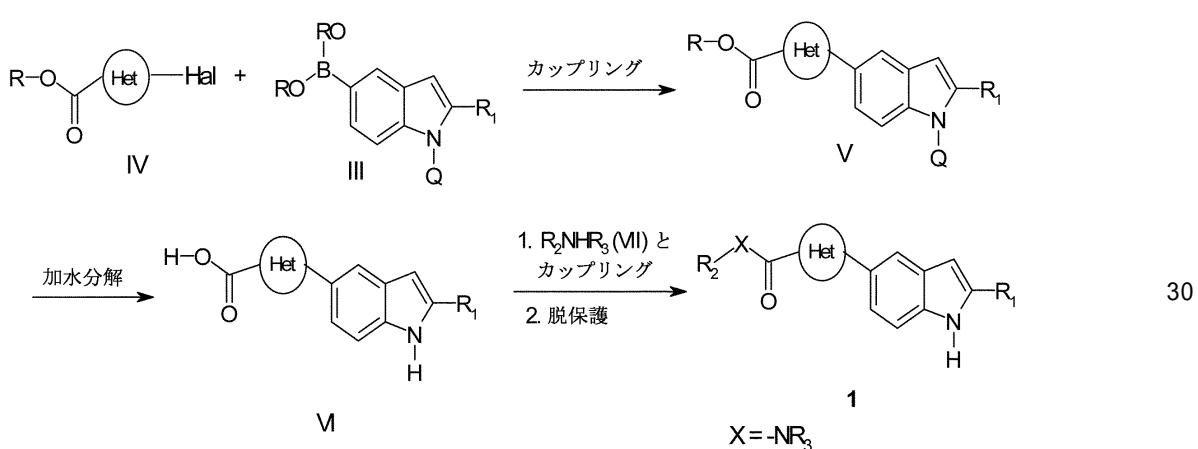
## 【0057】

式(I)の化合物はまた、スキーム2に示す方法により製造しうる。

20

## 【0058】

## 【化8】



スキーム2

## 【0059】

スキーム2に示すように、好適な溶媒中、好適な触媒の存在下での、式(IV)(ここで、Rは、メチル又はエチルなどの低級アルキル基である)のハロゲン化物の、式(III)のインドール-ボロン酸/エステルとの鈴木カップリングにより、対応する式(V)のカップリングされた生成物を得る。好適な反応条件下での、式(V)の化合物のエステル基の加水分解により、式(VI)の対応する酸を得る。標準的なカップリング条件下での、式(VI)の酸のと式(VII)のアミンとの反応、それに続く標準的な条件下での、インドール窒素上の保護基の除去により、式(I)の化合物を得る。Qは、BOCなどのアミン保護基である。

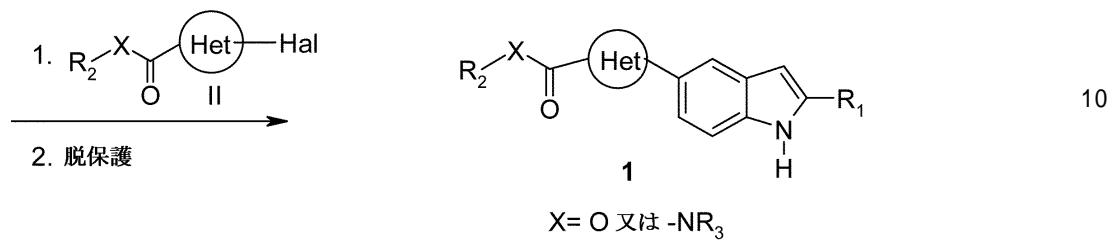
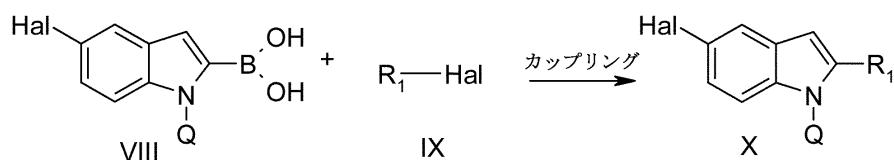
40

## 【0060】

式(I)の化合物はまた、スキーム3に示す方法により製造してもよい。

## 【0061】

## 【化9】



スキーム3

## 【0062】

スキーム3に説明するように、標準的な鈴木カップリング条件下での、式(VIII)(H a 1 = Br又はI)のインドールボロン酸と、式(IX)のハロゲン化物とのカップリングにより、式(X)のカップリングされた生成物を得る。好適な溶媒中、好適な触媒及び好適な塩基の存在下での、式(X)の中間体と、式(II)のハロゲン化物とのカップリングにより、対応するカップリングされた生成物を得て、それを、標準的な条件下で、脱保護して、式(I)の化合物を得る。Qは、BOCなどのアミン保護基である。

20

## 【0063】

当技術分野で既知であり、下記の実施例に説明されている方法による式(I)の初期生成物の更なる修飾を用いて、本発明の更なる化合物を調製してもよい。

## 【0064】

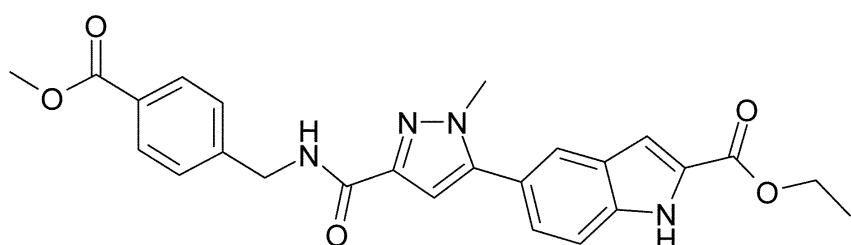
実施例1：

5-[5-[4-(メトキシカルボニルメチル-ベンジルカルバモイル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

## 【0065】

30

## 【化10】



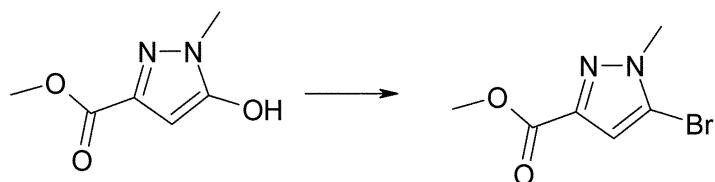
## 【0066】

工程1.

40

## 【0067】

## 【化11】



## 【0068】

アセトニトリル(200ml)中の5-ヒドロキシ-1-メチル-3-ピラゾールカルボ

50

ン酸メチル (Sucrow, W.; Auffenberg-Weddinge, K.; Grosz, K. P.; Bredthauer, G.; Pickardt, J. *Chemische Berichte* 1983, 116(4), 1525-30., 10 g、6.4 mmol) の溶液に、P O B r<sub>3</sub> (9.5 g、32.2 mmol) を加え、得られた混合物を、密閉したフラスコ中、80°で15時間加熱した。15時間後、反応混合物を、室温に冷まし、冷却した(0°)飽和重炭酸ナトリウム水溶液に加えた。添加後、生成物を、酢酸エチル中に抽出した(3×)。合わせた有機層を、活性炭で脱色し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で蒸発させて、生成物を、褐色の油状物として得て、これを、放置して凝固させた。11.5 g、(72%)、L C / M S E S I m/z (M + H)<sup>+</sup> = 220.2。

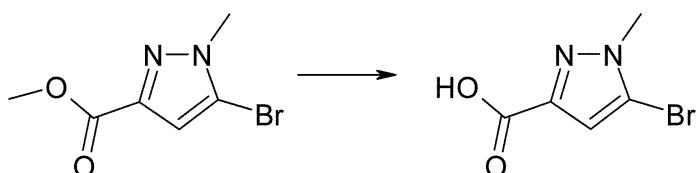
## 【0069】

工程2.

10

## 【0070】

## 【化12】



## 【0071】

1,4ジオキサン(41ml)中の5-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル(5.6 g、253.5 mmol)の溶液に、LiOH(32ml、4N)の水溶液を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次に水を加え、ジオキサンを真空下で蒸発させた。残留溶液をジクロロメタンで洗浄し(2×)、次にHCl(12N)でpH2に酸性化した。生成物を酢酸エチルで抽出し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で蒸発させて、標記化合物を白色の固体として得た。4.2 g、(80%)、L C / M S E S I m/z (M + H)<sup>+</sup> = 206.5。

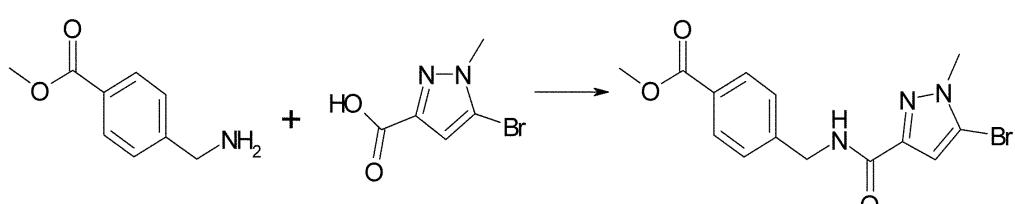
20

## 【0072】

工程3.

## 【0073】

## 【化13】



30

## 【0074】

N,Nジメチルホルムアミド(200ml)中の5-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(7.25 g、35 mmol)の溶液に、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)(15 g、39 mmol)を加えた。反応混合物を、1/2時間攪拌した。4-アミノメチル-安息香酸メチルエステル(7.8 g、39 mmol)を加え、反応物を24時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルに抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で蒸発させて、油状物を得た。油状物を酢酸エチルに取り、希酸(0.5M HCl、2×)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(3×)及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で蒸発させて、標記化合物を得た。12.1 g、(95%)、L C / M S E S I m/z (M + H)<sup>+</sup> = 353.7。

40

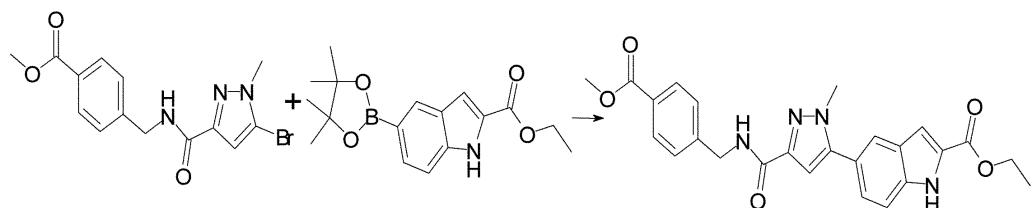
## 【0075】

工程4.

## 【0076】

50

## 【化14】



## 【0077】

テトラヒドロフラン(3ml)中の4-[5-(5-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニル)-アミノ]-メチル]-安息香酸メチルエステル(30mg、0.08mmol)の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>)(5mg、0.003mmol)及び1H-インドール-2-カルボン酸、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-エチルエステル(28mg、0.09mmol)、続いてNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(2M、0.6ml)を加えた。混合物を4時間加熱還流し、次に水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空下で濃縮し、逆相HPLCで精製して、標記化合物を得た。38mg、(77%)、LC/MS ESI m/z (M+H)<sup>+</sup> = 461.1。

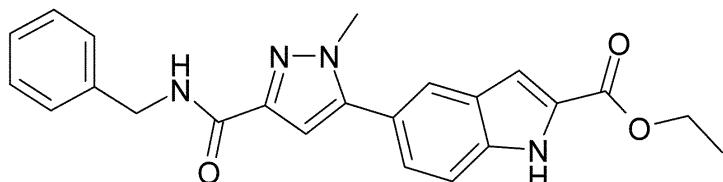
## 【0078】

実施例2：

## 【0079】

## 【化15】

20



## 【0080】

5-{2-メチル-5-[ (ピリジン-4-イルメチル)-カルバモイル]-2H-ピラゾール-3-イル}-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエ斯特ル

30

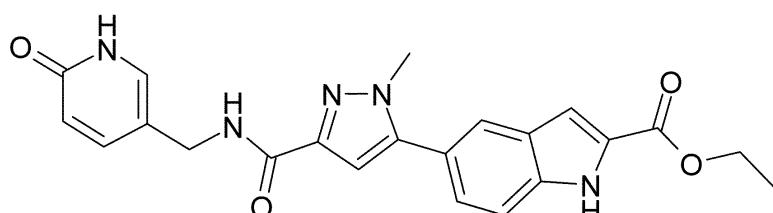
実施例1と同様にして合成した。17mg、11%、LC/MS ESI m/z (M+H)<sup>+</sup> = 403.5。

## 【0081】

実施例3：

## 【0082】

## 【化16】



40

## 【0083】

5-{2-メチル-5-[ (6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イルメチル)-カルバモイル]-2H-ピラゾール-3-イル}-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエ斯特ル

実施例1と同様にして合成した。9mg、47%、LC/MS ESI m/z (M+H)<sup>+</sup> = 420.3。

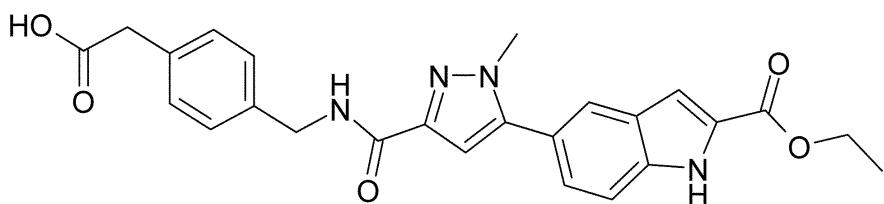
## 【0084】

50

実施例 4 :

【0085】

【化17】



【0086】

10

5 - [ 5 - ( 4 - カルボキシメチル - ベンジルカルバモイル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

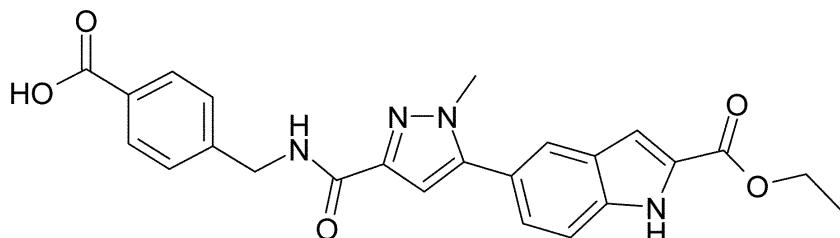
実施例 1 と同様にして合成した。22mg、10.7%、LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 461.3。

【0087】

実施例 5 :

【0088】

【化18】



【0089】

20

5 - [ 5 - ( 4 - カルボキシ - ベンジルカルバモイル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

実施例 1 と同様にして合成した。13mg、52%、LC/MS ESI m/z 446.5 (M+H)+ = 447.3。

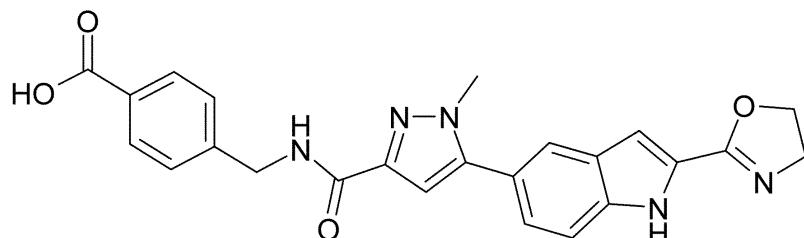
30

【0090】

実施例 6 :

【0091】

【化19】



40

【0092】

4 - [ ( { 5 - [ 2 - ( 4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾール 2 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル } - アミノ ) - メチル ] - 安息香酸

実施例 1 と同様にして合成した。5mg、12%、LC/MS ESI m/z 444.1 (M+H)+ = 444.4。

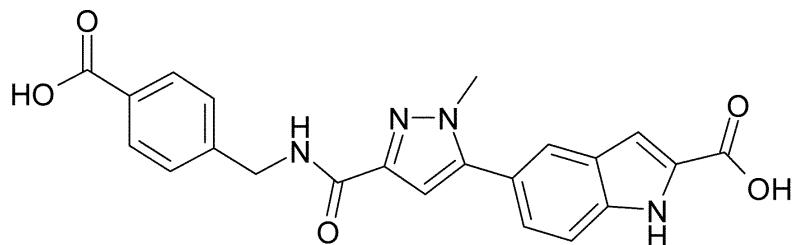
【0093】

実施例 7 :

【0094】

50

## 【化20】



## 【0095】

5-[5-[4-カルボキシ-ベンジルカルバモイル]-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸 10

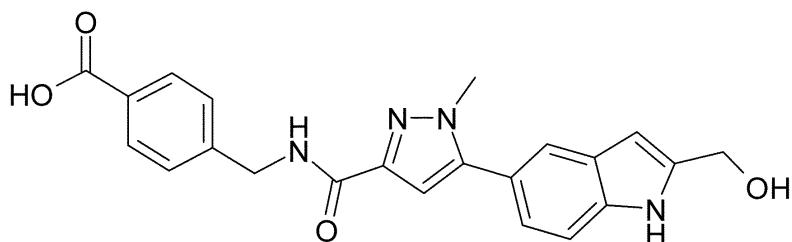
実施例1と同様にして合成した。22mg、5%、LC/MS ESI m/z 419.6 418.4 ( $M + H$ )<sup>+</sup> = 419.3。

## 【0096】

実施例8：

## 【0097】

## 【化21】



20

## 【0098】

4-{[5-[2-ヒドロキシメチル-1H-インドール-5-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-メチル)-安息香酸

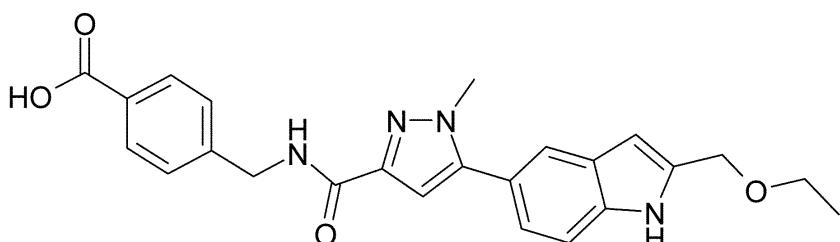
実施例1と同様にして合成した。33mg、14% LC/MS ESI m/z ( $M + H$ )<sup>+</sup> = 405.9。 30

## 【0099】

実施例9：

## 【0100】

## 【化22】



40

## 【0101】

4-{[5-[2-エトキシメチル-1H-インドール-5-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-メチル)-安息香酸

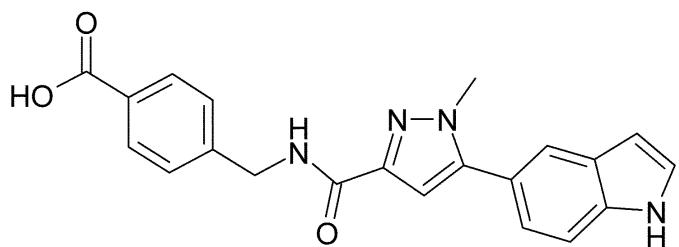
実施例1と同様にして合成した。13mg、31% LC/MS ESI m/z ( $M + H$ )<sup>+</sup> = 433.6。 40

## 【0102】

実施例10：

## 【0103】

## 【化23】



## 【0104】

4 - ( { [ 5 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - メチル ) - 安息香酸

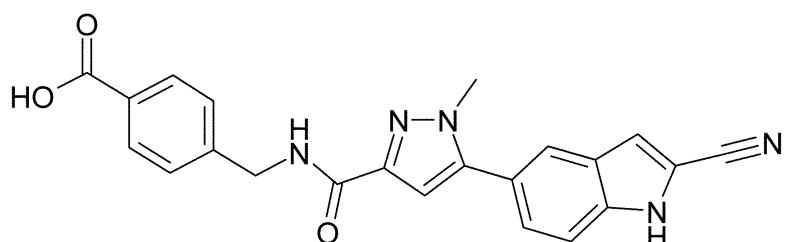
実施例1と同様にして合成した。9mg、18% LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 375.3。

## 【0105】

実施例11：

## 【0106】

## 【化24】



20

## 【0107】

4 - ( { [ 5 - ( 2 - シアノ - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - メチル ) - 安息香酸

実施例1と同様にして合成した。7mg 6% LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 400.2。

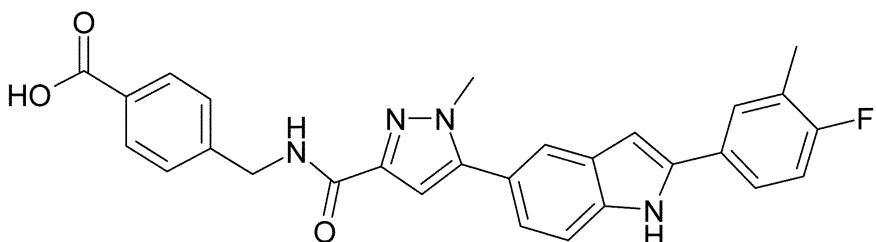
## 【0108】

30

実施例12：

## 【0109】

## 【化25】



40

## 【0110】

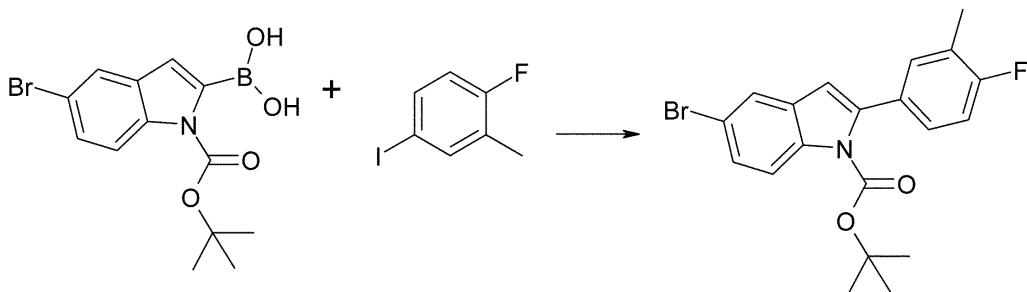
4 - [ ( { 5 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル } - アミノ ) - メチル ] - 安息香酸

## 【0111】

工程1.

## 【0112】

## 【化26】



## 【0113】

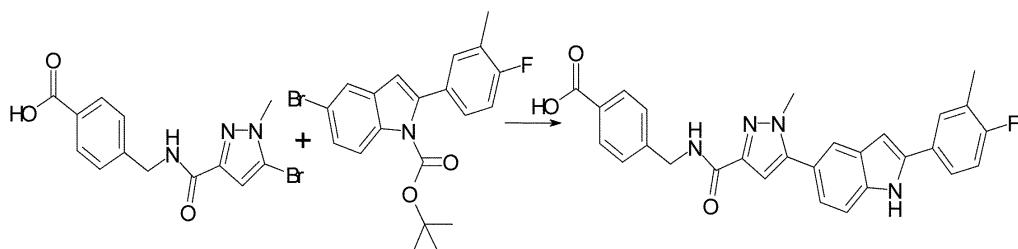
マイクロ波バイアルに、4 - フルオロ 3 - メチルヨードベンゼン (450 mg、1 . 9 mmol)、5 - ブロモ 1 (tert - プチルカルバミル) 2 - インドールボロン酸 (645 mg、1 . 9 mmol)、(ビス (ジ - t - プチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (200 mg、0 . 24 mmol)、N , Nジメチルホルムアミド (8 ml) 及び炭酸ナトリウム水溶液 (2 M、4 . 24 mmol) を入れた。反応管を、窒素でフラッシュし、密閉し、ポルテックス混合した。反応混合物をマイクロ波により 100 度 30 分間加熱した。反応混合物を、酢酸エチル (20 ml) で希釈し、セライトで濾過した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空下で蒸発させ、溶離剤としてヘキサン / 酢酸エチルを用いてシリカで精製した。260 mg、(23%)、LC / MS ESI m/z (M + H)<sup>+</sup> = 407 . 3。

## 【0114】

工程2

## 【0115】

## 【化27】



## 【0116】

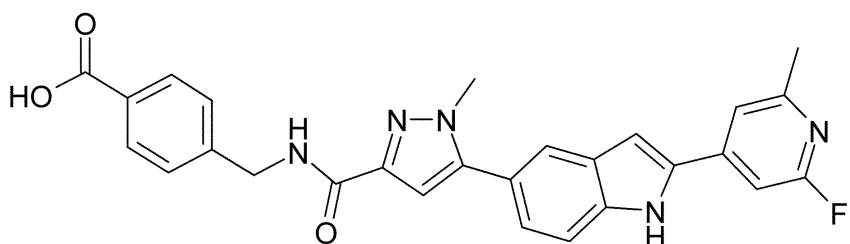
無水 1 , 4 - ジオキサン (250 μL) 中のビス (ピナコラト) ジボロン (94 mg、0 . 327 mmol)、5 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) - インドール - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル (75 mg、0 . 18 mmol)、及び酢酸カリウム (55 mg、55 mmol) の溶液に、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) 錯体とジクロロメタン (1 : 1) (PdCl<sub>2</sub> (dppf) \* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (45 mg、0 . 06 mmol) を加えた。反応混合物を、窒素下、100 度 2 時間加熱還流した。窒素下、4 - { [ (5 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - 安息香酸を、N , Nジメチルホルムアミド (1 ml) 中に加え、続いて Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (1 ml、2 N) 及び更なる触媒 (20 mg) を加えた。反応混合物を、85 度 8 時間加熱した。反応混合物を、酢酸エチル 20 ml で希釈し、セライトのプラグに通し、水で洗浄した。水層を蒸発させ、TFA / DCM (1 : 1、5 ml) に取り、30 分間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残留物を逆相 HPLC で精製して、標記化合物を得た。20 mg、(48%) LC / MS ESI m/z (M + H)<sup>+</sup> = 484 . 5。

## 【0117】

実施例13：

【0118】

【化28】



【0119】

10

4 - [ ( { 5 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - 6 - メチル - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル } - アミノ ) - メチル ] - 安息香酸

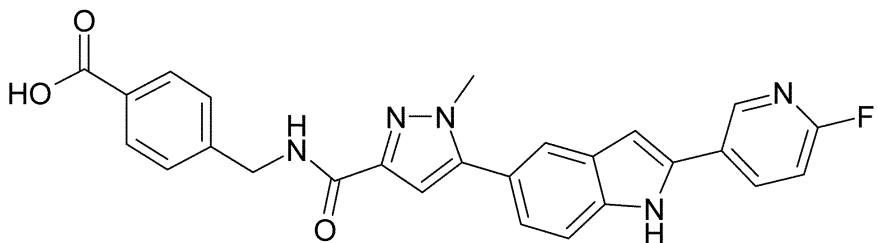
実施例 12 と同様にして合成した。12mg、29% LC / MS ESI m/z (M + H) + = 484.6。

【0120】

実施例 14 :

【0121】

【化29】



【0122】

20

4 - [ ( { 5 - [ 2 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル } - アミノ ) - メチル ] - 安息香酸

30

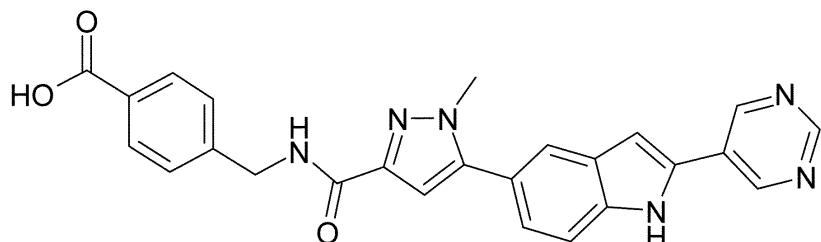
実施例 12 と同様にして合成した。24mg、26% 収率 LC / MS ESI m/z (M + H) + = 470.4。

【0123】

実施例 15 :

【0124】

【化30】



【0125】

40

4 - ( { [ 1 - メチル - 5 - ( 2 - ピリミジン - 5 - イル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - メチル ) - 安息香酸

実施例 12 と同様にして合成した。10mg、22.1% LC / MS ESI m/z (M + H) + = 453.4。

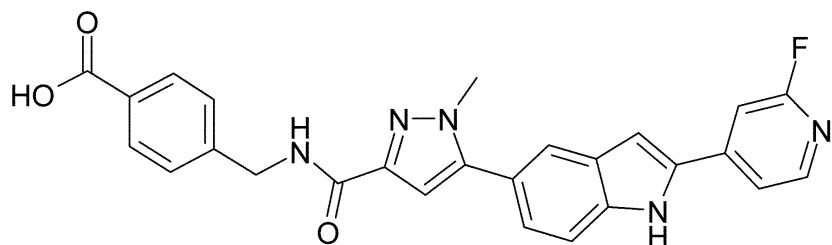
【0126】

50

実施例 16 :

【0127】

【化31】



10

【0128】

4 - [ ( { 5 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル } - アミノ ) - メチル ] - 安息香酸

実施例 12 と同様にして合成した。8 mg、9 % 収率 LC / MS ESI m/z (M + H) + = 470.6。

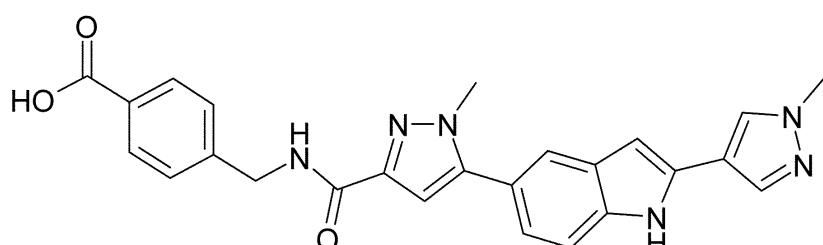
【0129】

実施例 17 :

【0130】

【化32】

20



【0131】

4 - [ ( { 1 - メチル - 5 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル } - アミノ ) - メチル ] - 安息香酸

30

実施例 12 と同様にして合成した。6 mg、18 % 収率 LC / MS ESI m/z (M + H) + = 455.4。

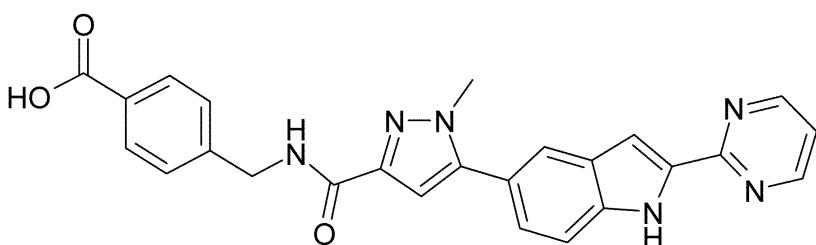
【0132】

実施例 18 :

【0133】

【化33】

40



【0134】

4 - ( { [ 1 - メチル - 5 - ( 2 - ピリミジン - 2 - イル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - メチル ) - 安息香酸

実施例 12 と同様にして合成した。10 mg、45 % LC / MS ESI m/z (M + H) + = 453.4。

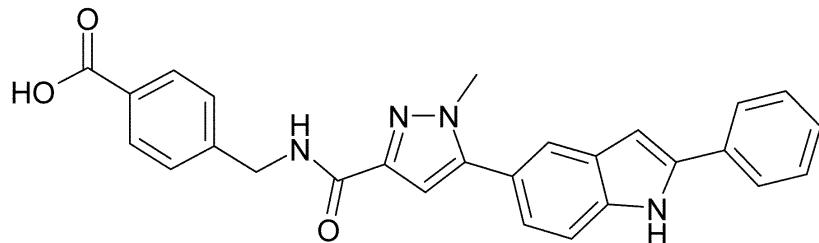
50

【0135】

実施例19:

【0136】

【化34】



10

【0137】

4 - ( { [ 1 - メチル - 5 - ( 2 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - インドール - 5 - イル )  
- 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - メチル ) - 安息香酸

実施例12と同様にして合成した。20mg、29%収率 LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 451.5。

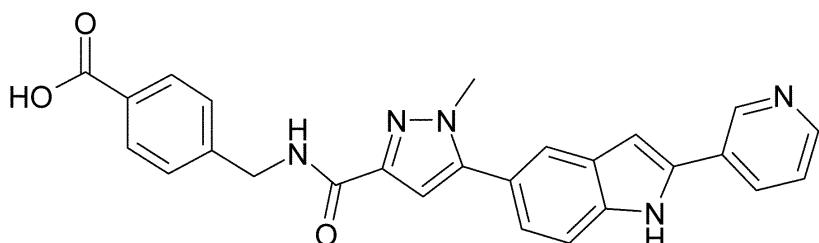
【0138】

実施例20:

【0139】

【化35】

20



【0140】

4 - ( { [ 1 - メチル - 5 - ( 2 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - インドール - 5 - イル )  
- 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - メチル ) - 安息香酸

30

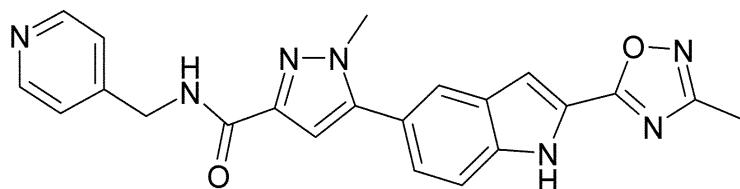
実施例12と同様にして合成した。25mg、28%収率 LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 452.4。

【0141】

実施例21:

【0142】

【化36】



40

【0143】

1 - メチル - 5 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1  
H - インドール - 5 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( ピリジン - 4 - イル  
メチル ) - アミド

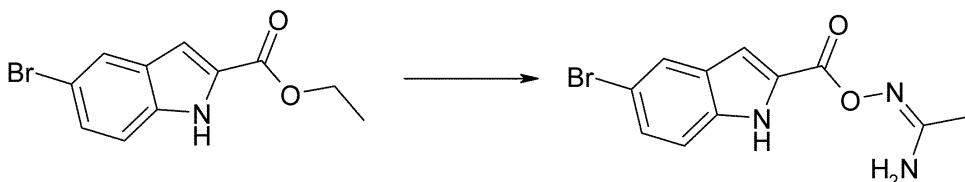
【0144】

工程1:

【0145】

50

## 【化37】



## 【0146】

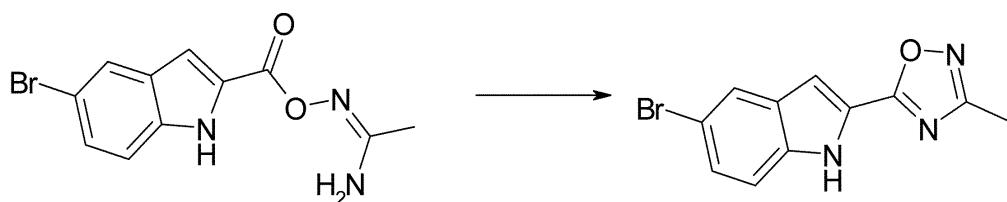
T H F ( 3 7 m l ) 中の 5 - ブロモ 2 - インドールカルボン酸 ( 5 g 、 2 1 mmol ) の溶液に、カルボニルジイミダゾール ( 3 . 6 g 、 2 2 mmol ) を加えた。混合物を、室温で 1 5 分間攪拌した。次に、アセトアミドオキシム ( 1 . 9 g 、 2 5 mmol ) を加え、混合物を 2 時間攪拌した。そのテトラヒドロフランを真空中で蒸発させ、得られた残留物を酢酸エチルに取り、H C l 水溶液 ( 1 N 、 5 0 m l ) で洗浄した。有機層をブライン ( 5 0 m l ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、標記化合物を得た。 3 . 5 2 ( 5 6 % ) L C / M S E S I m / z ( M + H ) + = 2 9 6 . 2 。 10

## 【0147】

工程 2 :

## 【0148】

## 【化38】



20

## 【0149】

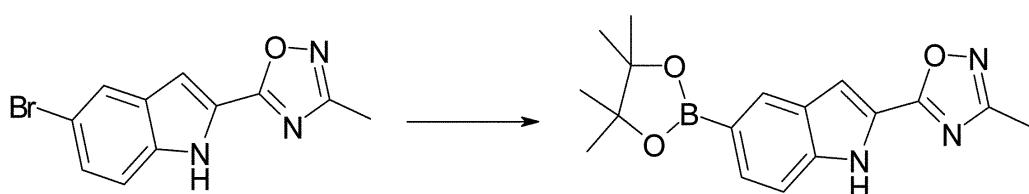
テトラヒドロフラン ( 1 5 m l ) 中のエステル ( 5 . 0 8 g 、 1 7 mmol ) の懸濁液を、マイクロ波反応器中、 1 5 0 で 2 0 分間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を、少量の酢酸エチルで粉碎した。固体を、真空filtrationにより回収して、 5 - ブロモ - 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール ( 2 . 2 1 g ) を得た。濾液を真空中で蒸発させ、得られた油状物を、溶離剤としてヘキサン 酢酸エチルを用いてシリカで精製して、標記化合物を得た。 4 . 9 0 g ( 8 9 % ) 、 L C / M S E S I m / z ( M + H ) + = 2 7 8 . 3 。 30

## 【0150】

工程 3 .

## 【0151】

## 【化39】



40

## 【0152】

反応フラスコに、 5 - ブロモ - 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール ( 1 5 g 、 5 5 mmol ) 、ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 1 8 g 、 7 1 mmol ) 、トリシクロヘキシルホスフィン ( 1 . 5 g 、 5 . 5 mmol ) 、酢酸カリウム ( 9 . 7 g 、 9 9 mmol ) 及び P d 2 ( d b a ) 3 ( 1 . 5 g 、 2 . 6 2 mmol ) を入れた。 1 , 4 - ジオキサン ( 1 2 0 m l ) を加え、反応物を、アルゴン下、 8 5 に 4 時間加熱した。反応混合物を、室温に冷まし、セライトを通して濾過し、セライトを多量の酢酸エチルに取り、洗浄した。濾液を真空中で蒸発させ、得られた油状物を、溶離剤としてヘキサン 酢酸エチルを用いてシリカで精製して、標記化合物を得た。 4 . 9 0 g ( 8 9 % ) 、 L C / M S E S I m / z ( M + H ) + = 2 7 8 . 3 。 50

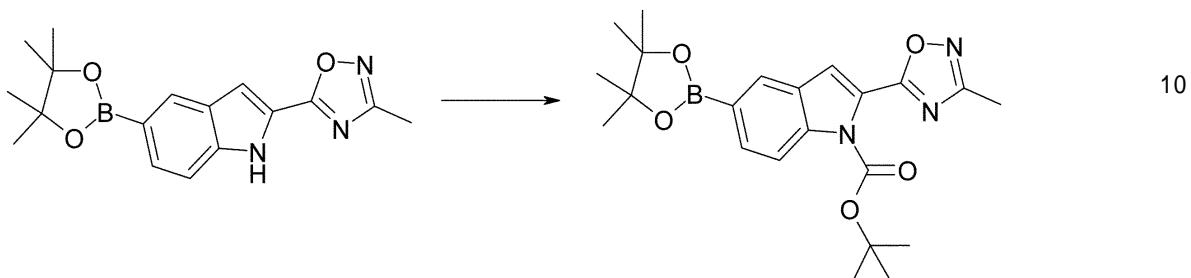
チルで洗浄した。溶媒を、真空下で蒸発させて、黄色の固体を得て、それを、ヘキサン(50ml)で粉碎して、標記化合物を得た。17g、(95%) LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 326.8。

## 【0153】

工程4：

## 【0154】

## 【化40】



## 【0155】

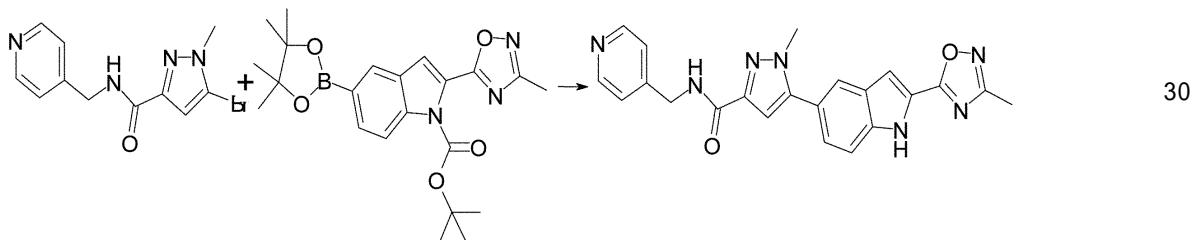
N,Nジメチルホルムアミド(10ml)中の2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール(0.63g)の懸濁液に、ジ-tert-ブチルジカルボナート(500mg、2.2mmol)を加えた。混合物を45分間攪拌し、次に濃縮乾固した。残留物を酢酸エチル(20ml)に溶解し、10%クエン酸溶液(20ml)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、生成物0.79g、(95%)を得て、それを、更に精製しないで使用した。

## 【0156】

工程5：

## 【0157】

## 【化41】



## 【0158】

N,Nジメチルホルムアミド(1.5ml)中の5-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(ピリジン-4-イルメチル)-アミド(90mg、0.3mmol)、及び2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(142mg、0.33mmol)の溶液に、Na2CO3水溶液(0.4ml、0.77mmol)を加えた。混合物をアルゴンで10分間バージした。次に、(ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(40mg、0.06mmol)を加え、反応混合物を密閉管に密閉し、マイクロ波反応器中で、100℃に30分間過熱した。反応混合物を、酢酸エチル(70ml)で希釈し、水(20ml)、ブライン(2×25ml)で洗浄し、Na2SO4で乾燥させ、filtrationし、真空下で濃縮した。逆相LC/MSにより精製して、標記化合物を得た。20mg、(16%)、LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 414.9。

## 【0159】

実施例22：

## 【0160】

10

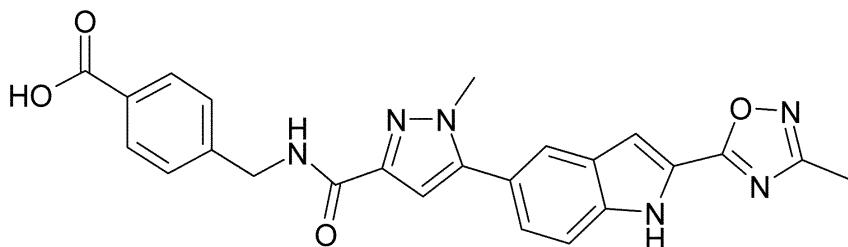
20

30

40

50

## 【化42】



## 【0161】

4 - [ ( { 1 - メチル - 5 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル } - アミノ ) - メチル ] - 安息香酸 10

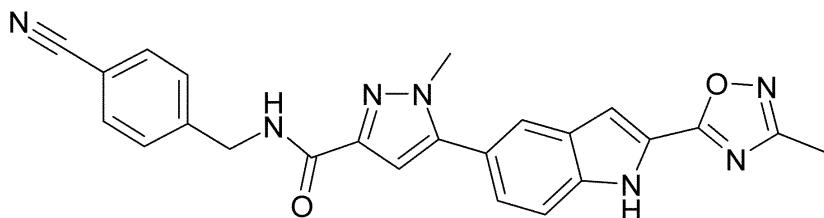
実施例22と同様にして合成した。25mg、23%、LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 458.3。

## 【0162】

実施例23：

## 【0163】

## 【化43】



20

## 【0164】

1 - メチル - 5 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 4 - シアノ - ベンジルアミド

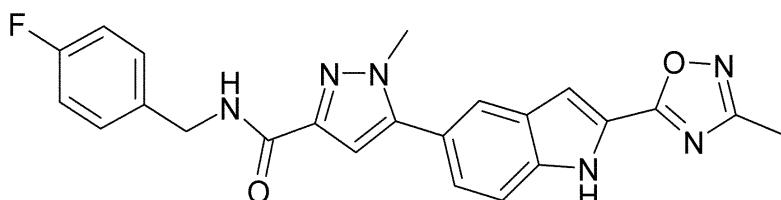
実施例22と同様にして合成した。15mg、15% LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 438.7。 30

## 【0165】

実施例24：

## 【0166】

## 【化44】



40

## 【0167】

1 - メチル - 5 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 4 - フルオロ - ベンジルアミド

実施例22と同様にして合成した。7mg、8% LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 431.36.

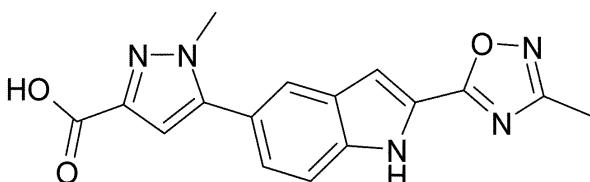
## 【0168】

実施例25：

## 【0169】

50

## 【化45】



## 【0170】

1 - メチル - 5 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

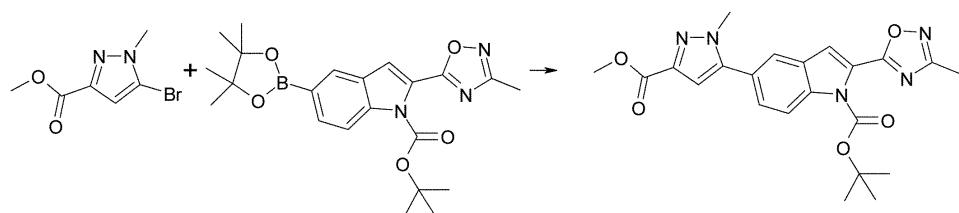
10

## 【0171】

工程1：

## 【0172】

## 【化46】



20

## 【0173】

トルエン ( 60 ml ) 中の 5 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルエステル ( 3 . 1 g、 2.2 mmol ) 及び 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 5 . 8 g、 11 . 9 mmol ) の溶液に、 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 ( 18 ml、 2 N、 36 mmol ) を加えた。混合物をアルゴンで 10 分間バージした。次に、 ( ビス ( ジ - t - ブチル ( 4 - ジメチルアミノフェニル ) ホスフィン ) ジクロロパラジウム ( II ) ( 1 . 6 g、 2 . 4 mmol ) を加え、反応混合物を密閉管に密閉し、油浴中、 110 °C で 12 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。粗生成物を、溶離剤として酢酸エチル / ヘキサンを用いてシリカで精製して、無色の固体を得た。 3 . 7 g、 66 %、 LC / MS ESI m/z ( M + H ) + = 438 . 2 。

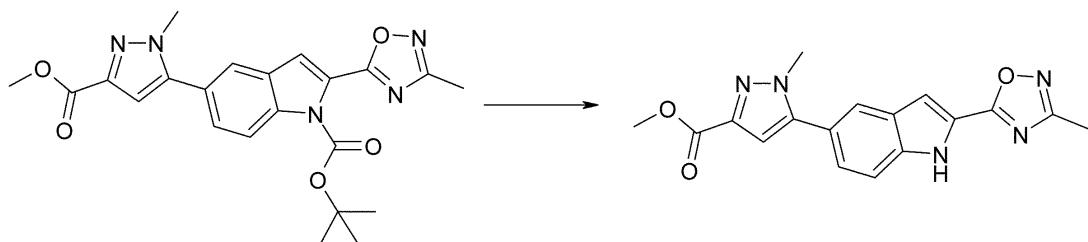
30

## 【0174】

工程2：

## 【0175】

## 【化47】



40

## 【0176】

ジクロロメタン ( 200 ml ) 中の 5 - ( 5 - メトキシカルボニル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 3 . 8 g ) の溶液に、トリフルオロ酢酸 ( 25 ml ) を滴下した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に、溶媒を真空下

50

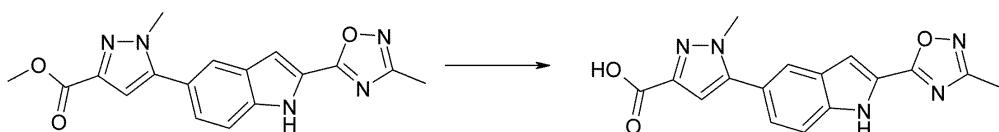
で蒸発させて、固体を得て、それを、更に精製しないで使用した。2.7 g、92%。

【0177】

工程3：

【0178】

【化48】



10

【0179】

テトラヒドロフラン(40ml)及びメタノール(40ml)中の5-(5-メトキシカルボニル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-インドール-1-カルボン酸(2.7g)の攪拌した溶液に、室温で、水中のLiOH(3M、103.3mmol)の溶液を5分間かけて加えた。反応物を30分間攪拌し、有機溶媒を真空下で蒸発させた。反応混合物を、水で希釈し(3×)、ジクロロメタン(100ml)で洗浄した。水層を、HCl(12N)で酸性化し、生成物を酢酸エチル200mlで抽出した(3×)。合わせた酢酸エチル洗液を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で蒸発させて、標記化合物を得た。1.9g、57%。  
LC/MS ESI m/z (M+H)<sup>+</sup> = 324.5。

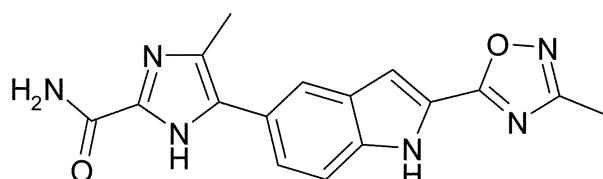
20

【0180】

実施例26：

【0181】

【化49】



30

【0182】

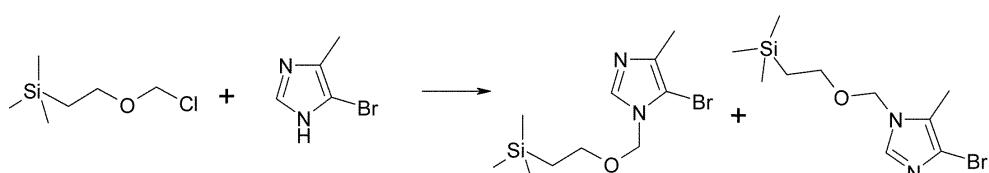
5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸アミド

【0183】

工程1：

【0184】

【化50】



40

【0185】

テトラヒドロフラン(100ml)中のNaH(2.78g、60% 6.9mmol)の懸濁液に、0℃で、乾燥テトラヒドロフラン(100ml)中の3-ブロモ-4-メチルイミダゾール(10.0g、62mmol)の溶液を20分間かけてゆっくりと加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。次に、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(11ml、62mmol)を0℃で加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル(600ml)で希釈し、水(80ml)、ブライン(80ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾

50

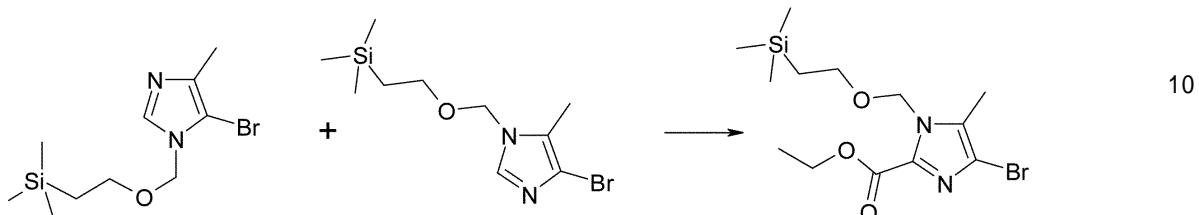
燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、黄色の油状物を得た。LC-MS。生成物を、位置異性体の~1:1混合物として得た。38g、91%、LC/MS ESI m/z (M+H)<sup>+</sup> = 291.4。

## 【0186】

工程2:

## 【0187】

## 【化51】



## 【0188】

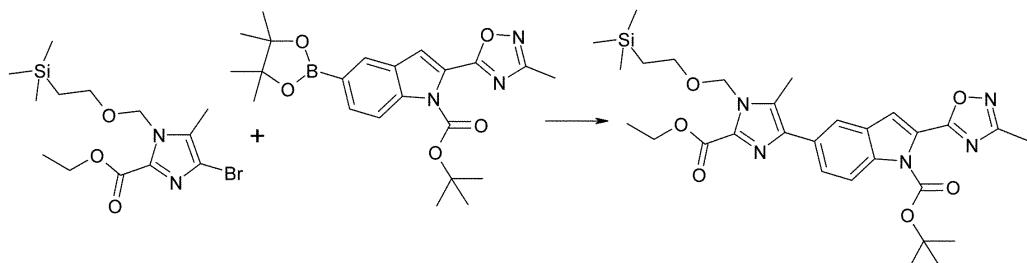
乾燥THF(200mL)中のSEM保護された3-ブロモ4-メチルイミダゾール(20g、37mmol)の溶液に、-78℃で、新たに調製したLDA溶液(n-BuLi 60mL、96mmol)と*i*-Pr<sub>2</sub>NH 15.5mL、101mmol、乾燥THF 50mL中、-10℃で30分間)を加えた。溶液を、-78℃で1時間攪拌し、-78℃で、テトラヒドロフラン50mL中のクロロギ酸エチル(13mL、130mmol)の溶液にカニューレを挿入した。添加後、混合物を、-78℃で30分間攪拌し、その後、それを、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液100mLを加えてクエンチした。反応混合物を、酢酸エチル(1,000mL)で希釈し、水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、溶離剤として酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。10g、40%、LC/MS ESI m/z (M+H)<sup>+</sup> = 363.3。

## 【0189】

工程3:

## 【0190】

## 【化52】



## 【0191】

トルエン(80mL)中の4-ブロモ-5-メチル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチルエステル(6.0g、14.1mmol)及び2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(5.0g、13.7mmol)の溶液に、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(14mL、28mmol)を加えた。混合物をアルゴンで3分間バージした。次に、(ビス(ジ-t-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(1.9g、2.7mmol)を加え、反応混合物を密閉管に密閉し、油浴中、110℃で14時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(500mL)で希釈し、水(60mL)、ブライン(60mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、溶離剤として酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカクロマトグラフィー

40

50

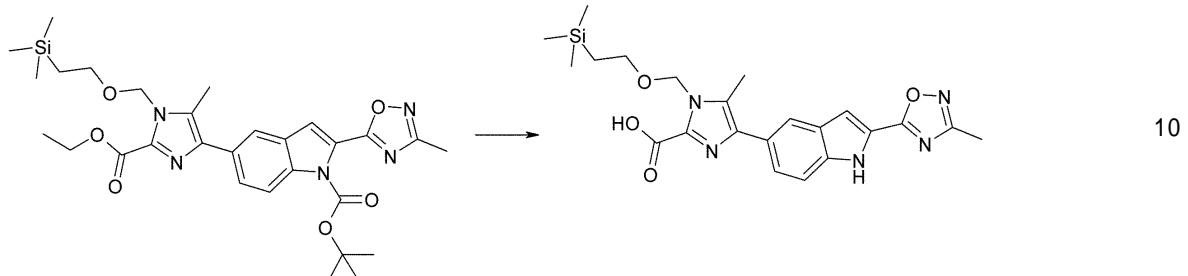
により精製して、標記化合物を得た。5.0 g、62%、LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 582.5。

## 【0192】

工程4：

## 【0193】

## 【化53】



## 【0194】

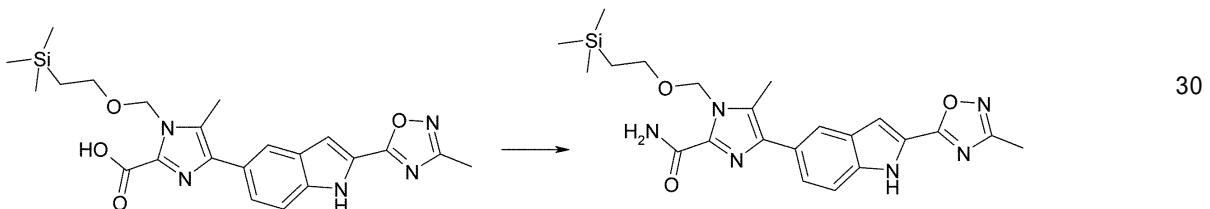
テトラヒドロフラン-メタノール(1:1、50ml)中の5-[2-エトキシカルボニル-5-メチル-1-(2-トリメチルシリラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(4.6 g、8.1 mmol)の溶液に、NaOH水溶液(16ml、1N、16mmol)を加え、混合物を室温で14時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離剤、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中1~25% MeOH)により精製して、所望の化合物を得た。2.4 g、66%、LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 410.2。

## 【0195】

工程5：

## 【0196】

## 【化54】



## 【0197】

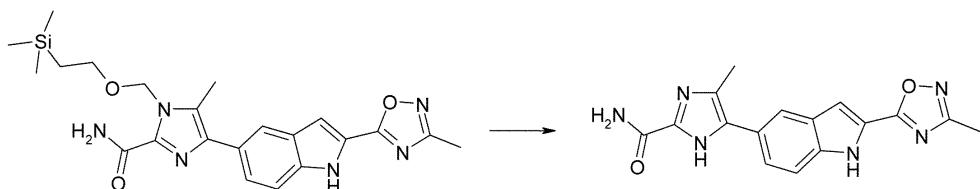
乾燥N,Nジメチルホルムアミド(2ml)中の5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1-(2-トリメチルシリラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(170 mg、0.37 mmol)の溶液に、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(120 mg、0.62 mmol)、続いてN-ヒドロキシベンゾトリアゾール(95 mg、0.62 mmol)を加えた。混合物を、室温で1時間攪拌した。次に、水酸化アンモニウム(1ml、28%、8 mmol)を加え、混合物を一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(70ml)で希釈し、水(15ml)、ブライン(2×15ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、溶離剤としてヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカクロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た。75 mg、44%、LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 453.4。

## 【0198】

工程6：

## 【0199】

## 【化55】



## 【0200】

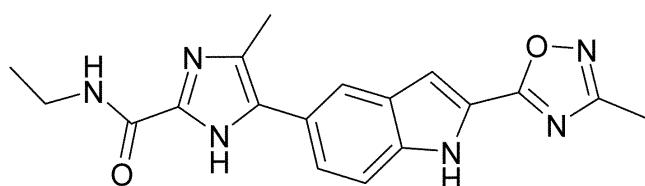
エタノール(2ml)中の5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸アミド(73mg、0.16mmol)の溶液に、HCl水溶液(6N、1ml)を加えた。混合物を100℃で7時間加熱した。混合物を冷却した後、沈殿物を濾過により回収し、水(3ml)中の50%エタノールで洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物をHCl塩として得た。50mg、58%  
LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 324.5。

## 【0201】

実施例27:

## 【0202】

## 【化56】



20

## 【0203】

5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチルアミド

実施例26と同様にして合成した。1.0g、96% LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 351.9。

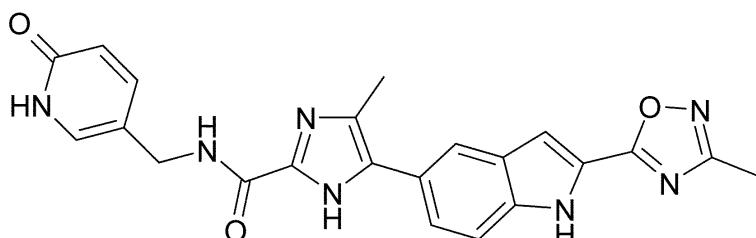
30

## 【0204】

実施例28:

## 【0205】

## 【化57】



40

## 【0206】

5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イルメチル)-アミド

実施例26と同様にして合成した。15mg、35% LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 430.3。

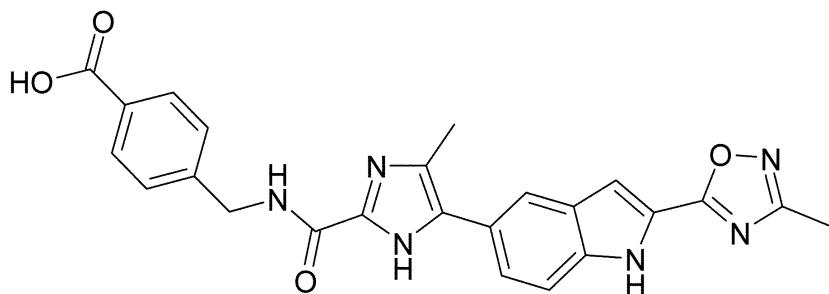
## 【0207】

実施例29:

## 【0208】

50

【化 5 8】



【 0 2 0 9 】

10

4 - [ ( { 5 - メチル - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル } - アミノ ) - メチル ] - 安息香酸

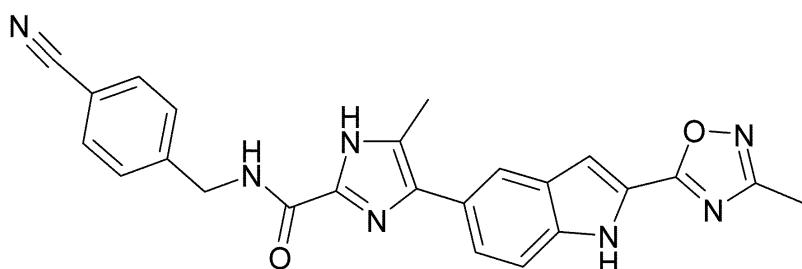
実施例 2 9 と同様にして合成した。 2 3 mg、 6 1 % L C / M S E S I m / z (M + H)<sup>+</sup> = 4 5 7 . 7 。

( 0 2 1 0 )

### 実施例 3 0 :

( 0 2 1 1 )

【化 5 9】



【 0 2 1 2 】

5 - メチル - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 4 - シアノ - ベンジルアミド

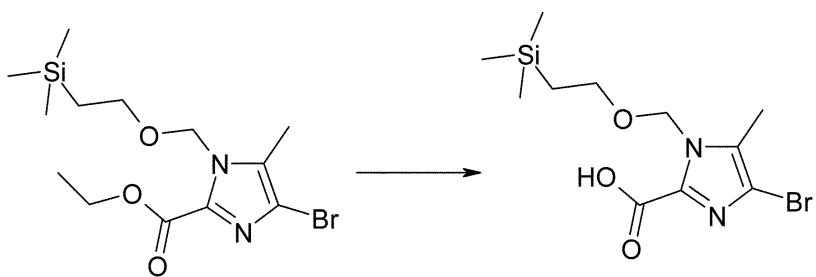
30

【 0 2 1 3 】

## 工程 1 :

〔 0 2 1 4 〕

【化 6 0】



【 0 2 1 5 】

ジオキサン / 水 (3 / 2、100ml) 中の 4 - ブロモ - 5 - メチル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル (3.4g、9.3mmol) の溶液に、LiOH (787mg、18.7mmol) を加え、反応物を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残留物を、溶離剤としてメタノール / ジクロロメタンを用いてシリカで精製して、生成物を白色の固体として得た。2.9g、92%、LC / MS ESI m/z ( $M + H$ )<sup>+</sup> = 451.2。

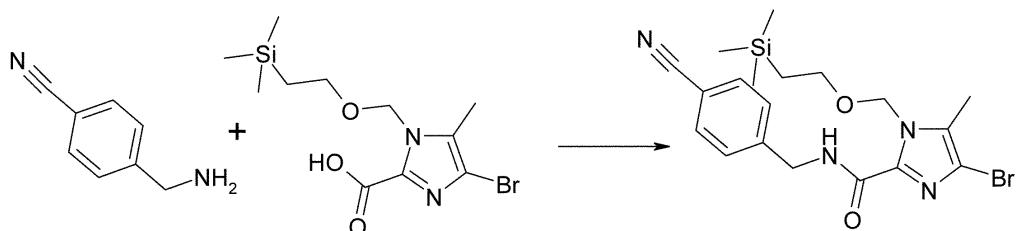
50

## 【0216】

工程2：

## 【0217】

【化61】



## 【0218】

N,Nジメチルホルムアミド(5ml)中の4-ブロモ-5-メチル-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(0.79mmol)をHATU(450mg、1.2mmol)に加え、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(437μL、2.4mmol)を加えた。反応物を1/2時間攪拌した。4-アミノメチル-ベンゾニトリル(200mg、1.2mmol)を0で加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を、溶離剤として酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカで精製して、生成物を得た。300mg、85%、LC/MS ESI m/z (M+H)<sup>+</sup> = 451.2。

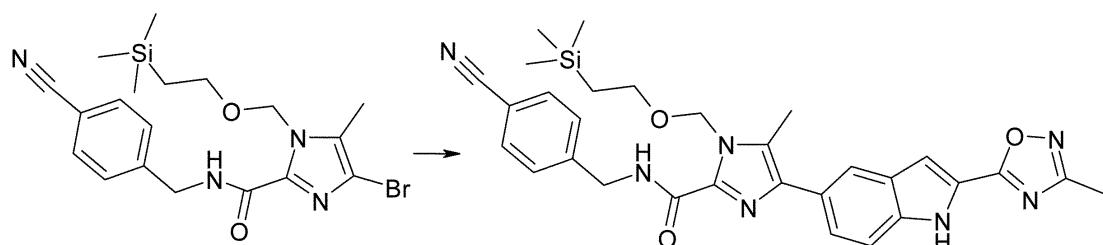
20

## 【0219】

工程3：

## 【0220】

【化62】



## 【0221】

N,Nジメチルホルムアミド(1.5ml)中の4-ブロモ-5-メチル-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸4-シアノ-ベンジルアミド(84mg、0.18mmol)及び2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(79mg、0.19mmol)の溶液に、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(0.2ml、0.4mmol)を加えた。混合物をアルゴンで10分間バージした。(ビス(ジ-t-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(35mg、0.05mmol)を加え、反応混合物を密閉管に密閉し、マイクロ波反応器中、120に30分間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(15ml)で希釈し、水(5ml)、ブライン(5ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、溶離剤として酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカで精製した。100mg、94%、LC/MS ESI m/z (M+H)<sup>+</sup> = 568.4。

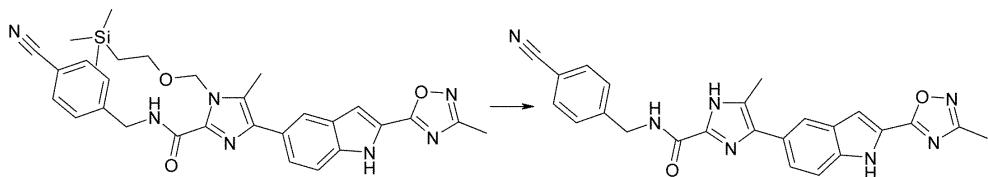
40

## 【0222】

工程4：

## 【0223】

## 【化63】



## 【0224】

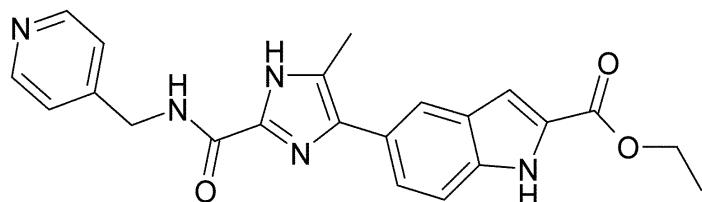
ジオキサン(2.5ml)中の5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸4-シアノ-ベンジルアミド(75mg、0.13mmol)に、HCl水溶液(3M、2.5ml)を加え、混合物を1000で4時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物を、溶離剤として酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカで精製して、生成物を得た。12mg、21%、LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 438.4。

## 【0225】

実施例31：

## 【0226】

## 【化64】



20

## 【0227】

5-{5-メチル-2-[（ピリジン-4-イルメチル）-カルバモイル]-3H-イミダゾール-4-イル}-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

実施例30と同様にして合成した。5.0mg、3.3% LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 404.1。

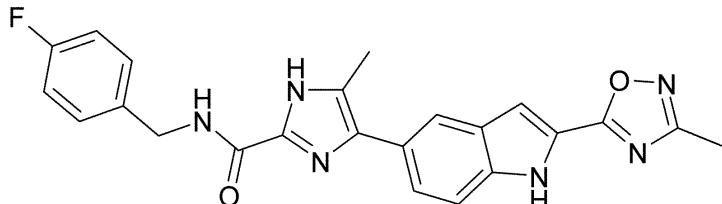
## 【0228】

30

実施例32：

## 【0229】

## 【化65】



40

## 【0230】

5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミド

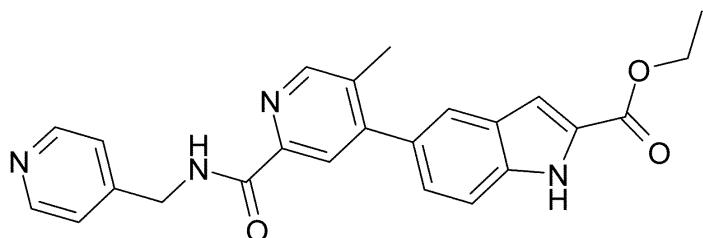
実施例30と同様にして合成した。8.0mg、49% LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 432.2。

## 【0231】

実施例33：

## 【0232】

## 【化66】



## 【0233】

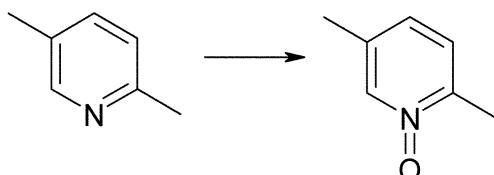
5 - { 5 - メチル - 2 - [ ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - カルバモイル ] - ピリジン - 4 - イル } - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル 10

## 【0234】

工程 1 :

## 【0235】

## 【化67】



20

## 【0236】

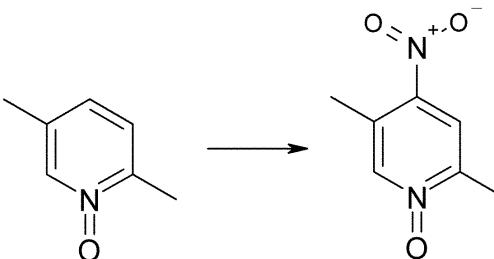
55 ~ 60 で維持した酢酸 (120ml) 中の 2 , 5 - ジメチルピリジン (32g、29.8mmol) に、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (20ml) を 15 分間かけて滴下した。2 時間後、更なる H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (20ml) を加え、加熱を 24 時間続けた。反応混合物を注意深く 85ml に濃縮して、水 (50ml) を加えた。固体 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を加えて、反応混合物を中和した。それを、ジクロロメタン (3 × 150ml) で抽出した。合わせた有機層を、水 (150ml) で洗浄し、回収し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で蒸発させて、固体を得て、それを、更に精製しないで使用した。24g、65%、LC / MS ESI m/z (M + H)<sup>+</sup> = 124.2。 30

## 【0237】

工程 2 :

## 【0238】

## 【化68】



40

## 【0239】

2 , 5 - ジメチルピリジン N - オキシド (20g、16.2mmol) を、ニトロ化混合物 [9.9% HNO<sub>3</sub> (32ml) + 98% 硫酸 (130ml)] の攪拌溶液に、30 分間かけてゆっくりと加えた。温度を 100 に上げ、反応物を 6 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷まし、氷 (2kg) に注ぎ、固体 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を加えて pH 7 に中和した。得られた白色の固体を、エタノールから再結晶化した。20g、73% LC / MS ESI m/z (M + H)<sup>+</sup> = 170.0。

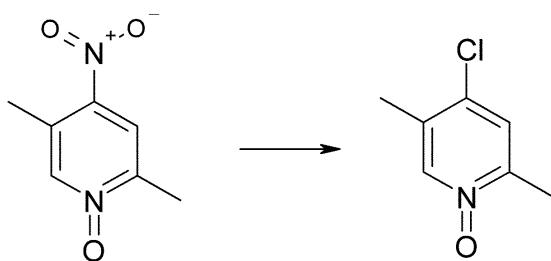
## 【0240】

50

工程 3 :

【0241】

【化69】



10

【0242】

$\text{POCl}_3$  (80ml) を、ジクロロメタン (250ml) 中の 2,5 - ジメチル 4 - ニトロピリジン N - オキシド (20g, 119mmol) の攪拌溶液に 0 $^\circ\text{C}$  で滴下した。反応混合物をゆっくりと室温に温め、28時間攪拌した。反応混合物を碎氷に注ぎ、40% NaOH 水溶液で塩基性化した。混合物を、ジクロロメタン ( $3 \times 200\text{ml}$ ) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、真空下で蒸発させた。粗生成物を、溶離剤としてメタノール / ジクロロメタンを用いてシリカで精製した。18g、47% LC / MS ESI  $m/z$  ( $M + H$ ) $^+ = 158.2$ 。

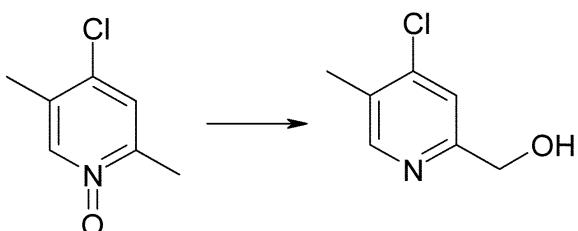
【0243】

20

工程 4 :

【0244】

【化70】



30

【0245】

2,5 - ジメチル - 4 - クロロピリジン N - オキシド (5g, 31mmol) を無水酢酸 (35ml) に溶解し、110 $^\circ\text{C}$  に5時間加熱した。無水酢酸を蒸発させ、得られた暗色の残留物を HCl 水溶液 (2N) に溶解し、90 $^\circ\text{C}$  に2.5時間加熱した。反応混合物を室温に冷まし、固体  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  で pH を 7 ~ 8 に調整した。次に、それをジクロロメタン (40ml, 3×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、回収し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空下で蒸発させた。粗生成物を、溶離剤としてジクロロメタン / メタノールを用いてシリカで精製した。2.2g、46%、LC / MS ESI  $m/z$  ( $M + H$ ) $^+ = 158.2$ 。

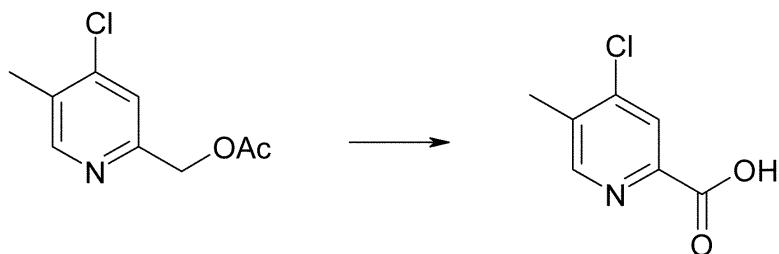
【0246】

40

工程 5 :

【0247】

【化 7 1】



【 0 2 4 8 】

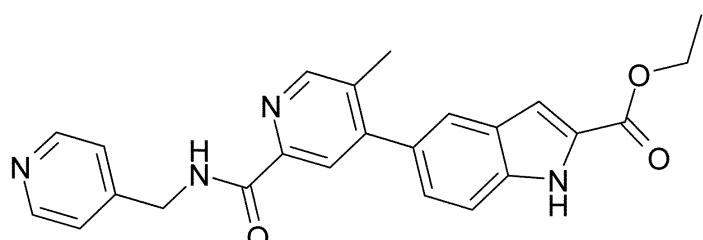
アセトン(80ml)中の酢酸4-クロロ-5-メチル-ピリジン-2-イルメチルエステル(10g、63mmol)の溶液に、0~5で40分間、水(500ml)中の過マンガン酸カリウム(13g、82mmol)を加えた。反応物を55に1時間加熱した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。水層を、2M HCl水溶液を用いて、pH2~3に酸性化した。水層を、ジクロロメタン中の10%メタノール(3×100ml)で抽出した。合わせた有機層を回収し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で蒸発させた。ジクロロメタン+ジエチルエーテル+ヘキサンからの残留物の結晶化により、生成物を得た。5g、46%、LC/MS ESI m/z (M+H)<sup>+</sup> = 172.2。

[ 0 2 4 9 ]

工程 6 :

[ 0 2 5 0 ]

【化 7-2】



[ 0 2 5 1 ]

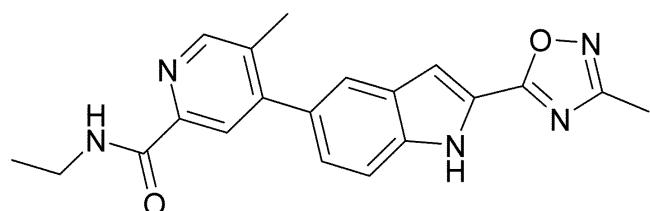
実施例 30 と同様にして合成した。10 mg、53% L C / M S E S I m/z (M + H)<sup>+</sup> = 415.6。

[ 0 2 5 2 ]

寒施例 3 4 :

〔 0 2 5 3 〕

【化 7 3】



【 0 2 5 4 】

5 - メチル - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1  
H - インドール - 5 - イル ] - ピリジン - 2 - カルボン酸エチルアミド

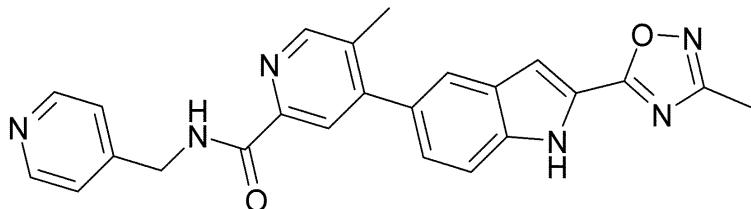
実施例 3 0 と同様にして合成した。20 mg、13%、L C / M S E S I m/z (M + H)<sup>+</sup> = 362.4。

【 0 2 5 5 】

### 实施例 3 5 :

【 0 2 5 6 】

【化 7 4】



10

( 0 2 5 7 )

5 - メチル - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1  
H - インドール - 5 - イル ] - ピリジン - 2 - カルボン酸 ( ピリジン - 4 - イルメチル )  
- アミド

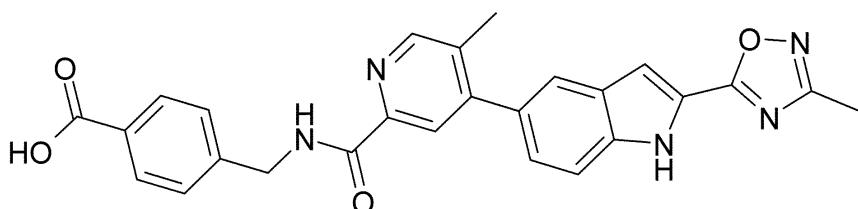
実施例 3 0 と同様にして合成した。 11 mg、 12 %、 L C / M S E S I m/z (M + H)<sup>+</sup> = 425, 4。

[ 0 2 5 8 ]

### 寒施例 3 6 :

[ 0 2 5 9 ]

【化 7 5】



20

[ 0 2 6 0 ]

4 - [ ( { 5 - メチル - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - ピリジン - 2 - カルボニル } - アミノ ) - メチル ] - 安息香酸

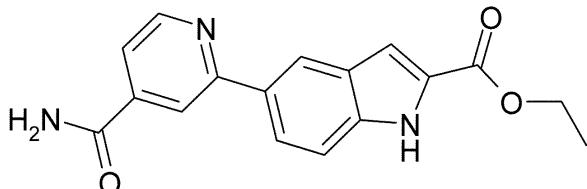
実施例 3 0 と同様にして合成した。 1 2 mg、 2 4 %、 L C / M S E S I m / z (M + H) + = 4 6 8 . 5。

【 0 2 6 1 】

### 実施例 3 7 :

【 0 2 6 2 】

【化 7 6】



40

【 0 2 6 3 】

5 - ( 4 - カルバモイル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

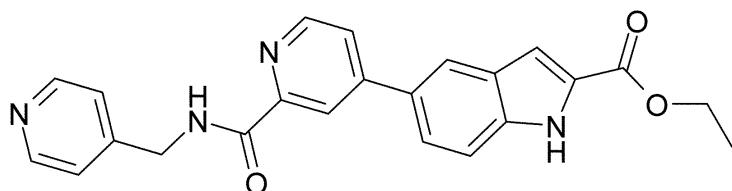
実施例 3 0 と同様にして合成した。 2 2 mg、 2 2 %、 L C / M S E S I m / z (M + H) + = 3 1 0 . 1

【 0 2 6 4 】

実施例 38 :

【0265】

【化77】



【0266】

10

5 - { 2 - [ ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - カルバモイル ] - ピリジン - 4 - イル } - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

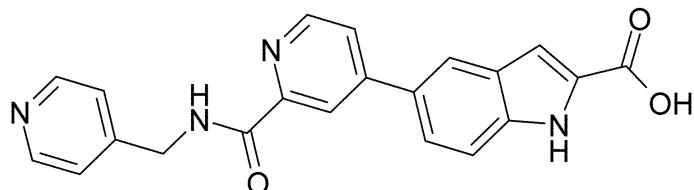
実施例 30 と同様にして合成した。50 mg、77%、LC / MS ESI m/z (M + H) + = 401.3。

【0267】

実施例 39 :

【0268】

【化78】



【0269】

20

5 - { 2 - [ ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - カルバモイル ] - ピリジン - 4 - イル } - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

エタノール (4 ml) 中の 5 - { 2 - [ ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - カルバモイル ] - ピリジン - 4 - イル } - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (160 mg、0.4 mmol) に、水酸化ナトリウム水溶液 (2 N) を加え、混合物を 70 度で 2 時間攪拌した。反応物を冷却し、水 (30 ml) で希釈し、HCl 水溶液 (3 N) で pH 4 ~ 5 に酸性化し、ジクロロメタン (50 ml) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濾過し、真空下で蒸発させて、標記化合物を得た。95 mg、64%、LC / MS ESI m/z (M + H) + = 273.8。

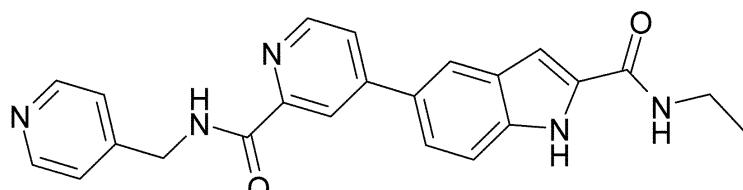
30

【0270】

実施例 40 :

【0271】

【化79】



40

【0272】

5 - { 2 - [ ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - カルバモイル ] - ピリジン - 4 - イル } - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルアミド

N, Nジメチルホルムアミド (1 ml) 中の 5 - { 2 - [ ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - カルバモイル ] - ピリジン - 4 - イル } - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (40 mg、0.1 mmol) の混合物に、HATU (49 mg、0.13 mmol) 、続いて N, N - デイソ

50

プロピルエチルアミン（0.025ml、0.12mmol）を加えた。反応物を1/2時間攪拌した。エチルアミン（64μL、0.13mmol）を加え、反応混合物を24時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水（3×）、炭酸ナトリウム（1×）、及びブライン（1×）で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。粗生成物を、逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。8mg、19%、LC/MS ESI m/z (M+H)<sup>+</sup> = 400.4。

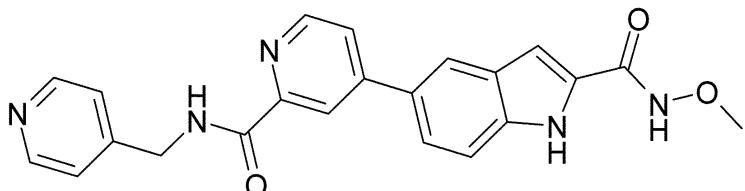
## 【0273】

実施例41：

## 【0274】

## 【化80】

10



## 【0275】

5-{2-[[(4-ethyl-1-piperazinyl)methyl]amino]-4-oxo-2-oxo-1,2-dihydroindole-3-yl}pyridine-2-carboxamide

実施例30と同様にして合成した。17mg、63% LC/MS ESI m/z (M+H)<sup>+</sup> = 402.4。

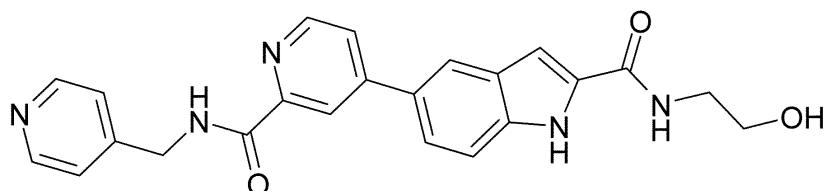
## 【0276】

実施例42：

## 【0277】

## 【化81】

30



## 【0278】

5-{2-[[(4-ethyl-1-piperazinyl)methyl]amino]-4-oxo-2-oxo-1,2-dihydroindole-3-yl}pyridine-2-carboxylic acid (2-hydroxyethyl ester)

実施例30と同様にして合成した。45mg、44% LC/MS ESI m/z (M+H)<sup>+</sup> = 416.4。

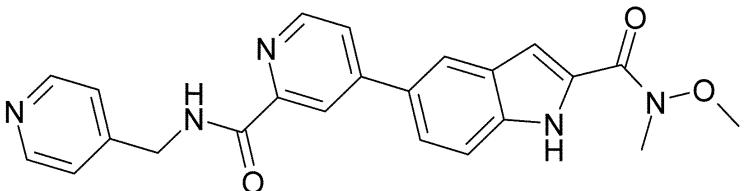
## 【0279】

実施例43：

## 【0280】

## 【化82】

40



## 【0281】

5-{2-[[(4-ethyl-1-piperazinyl)methyl]amino]-4-oxo-2-oxo-1,2-dihydroindole-3-yl}pyridine-2-carboxamide (methyl ester)

実施例30と同様にして合成した。20mg、47% LC/MS ESI m/z (M+H)<sup>+</sup> = 400.4。

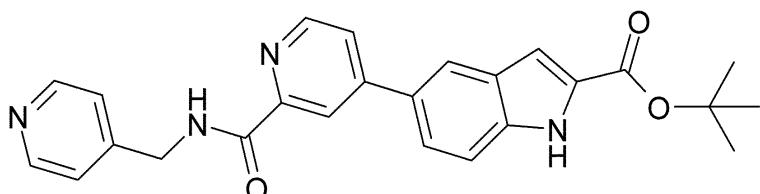
$M + H$ ) + = 416.2。

【0282】

実施例44:

【0283】

【化83】



10

【0284】

5-{2-[[(4-methylpyridin-4-yl)methyl]amino]cyclohex-2-en-1-yl}pyridine-4-carboxylic acid tert-butyl ester  
実施例30と同様にして合成した。10mg、22% LC/MS ESI m/z (

$M + H$ ) + = 429.4。

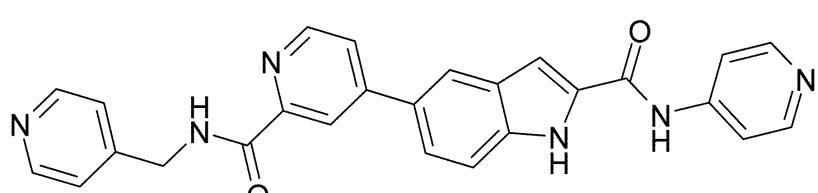
【0285】

実施例45:

【0286】

【化84】

20



【0287】

5-{2-[[(4-methylpyridin-4-yl)methyl]amino]cyclohex-2-en-1-yl}pyridine-4-carboxylic acid 4-(pyridin-4-yl)amide  
実施例30と同様にして合成した。10mg、21% LC/MS ESI m/z (

$M + H$ ) + = 449.3。

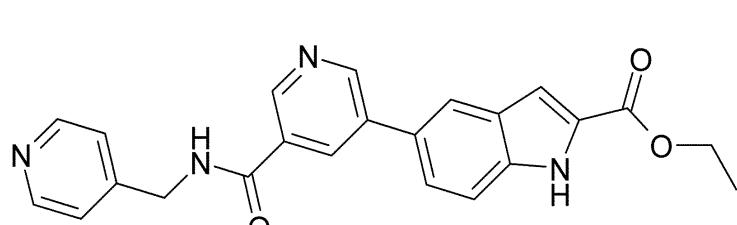
30

【0288】

実施例46:

【0289】

【化85】



40

【0290】

5-{2-[[(4-methylpyridin-4-yl)methyl]amino]cyclohex-2-en-1-yl}pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester  
実施例30と同様にして合成した。28mg、43% LC/MS ESI m/z (

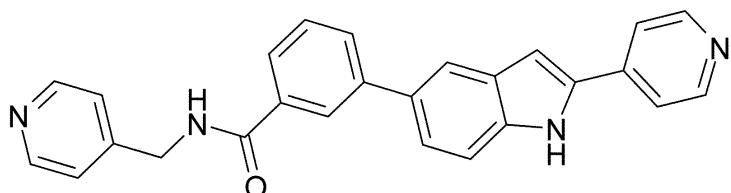
$M + H$ ) + = 401.4。

【0291】

実施例47:

【0292】

## 【化 8 6】



## 【0293】

3 - ( 2 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - N - ピリジン - 4 - イルメチル - ベンズアミド

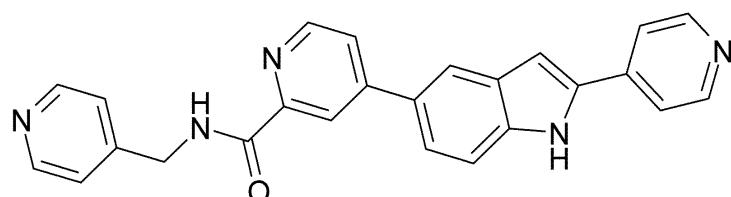
実施例 3 0 と同様にして合成した。40mg、46% LC / MS ESI m/z (M + H) + = 405.6。

## 【0294】

実施例 4 8 :

## 【0295】

## 【化 8 7】



## 【0296】

4 - ( 2 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - ピリジン - 2 - カルボン酸 ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - アミド

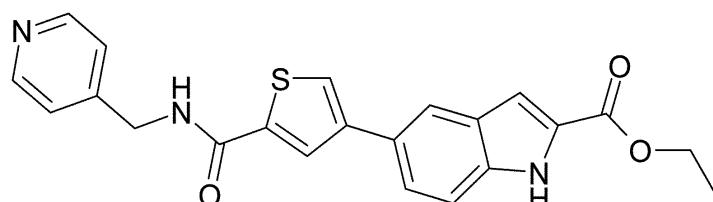
実施例 3 0 と同様にして合成した。15mg、47% LC / MS ESI m/z (M + H) + = 406.4。

## 【0297】

実施例 4 9 :

## 【0298】

## 【化 8 8】



## 【0299】

5 - { 5 - [ ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - カルバモイル ] - チオフェン - 3 - イル } - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

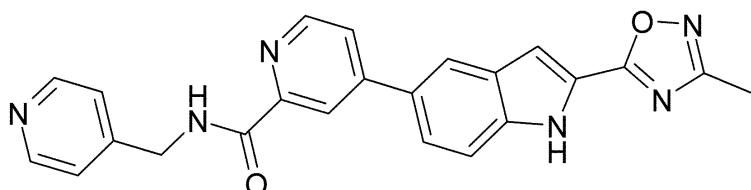
実施例 3 0 と同様にして合成した。30mg、36% LC / MS ESI m/z (M + H) + = 406.4。

## 【0300】

実施例 5 0 :

## 【0301】

## 【化89】



## 【0302】

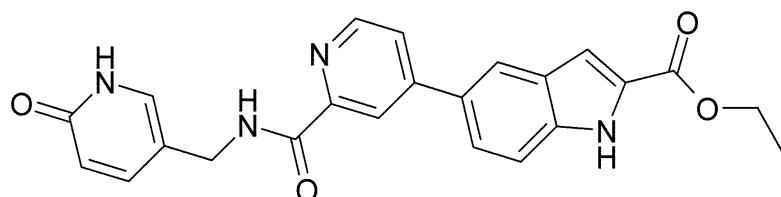
4-[2-[3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-ピリジン-2-カルボン酸(ピリジン-4-イルメチル)-アミド 10  
実施例30と同様にして合成した。10mg、31% LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 411.1。

## 【0303】

実施例51：

## 【0304】

## 【化90】



20

## 【0305】

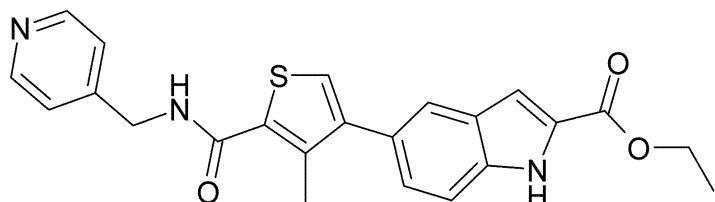
5-{2-[6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イルメチル]-カルバモイル}-ピリジン-4-イル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル  
実施例30と同様にして合成した。15mg、22% LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 417.4。

## 【0306】

実施例52：

## 【0307】

## 【化91】



30

## 【0308】

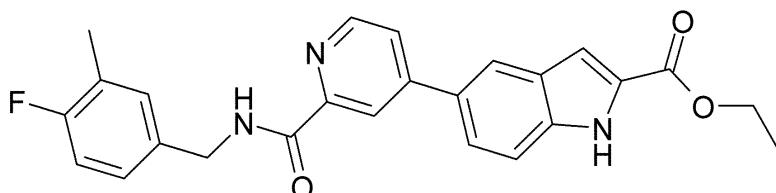
5-{4-メチル-5-[[(ピリジン-4-イルメチル)-カルバモイル]-チオフェン-3-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエ斯特ル 40  
実施例30と同様にして合成した。30mg、82% LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 420.4。

## 【0309】

実施例53：

## 【0310】

## 【化92】



## 【0311】

5 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチル - ベンジルカルバモイル ) - ピリジン - 4 - イル ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

10

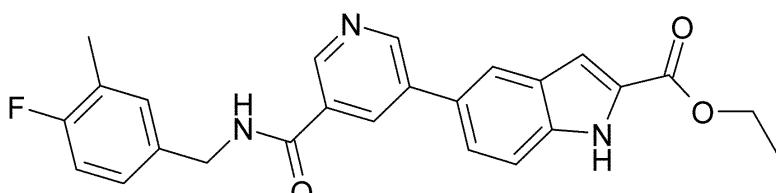
実施例30と同様にして合成した。15mg、14% LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 432.2。

## 【0312】

実施例54：

## 【0313】

## 【化93】



20

## 【0314】

5 - [ 5 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチル - ベンジルカルバモイル ) - ピリジン - 3 - イル ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

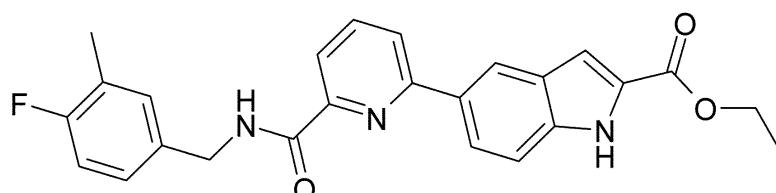
実施例30と同様にして合成した。26mg、25% LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 432.4。

## 【0315】

実施例55：

## 【0316】

## 【化94】



30

## 【0317】

5 - [ 6 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチル - ベンジルカルバモイル ) - ピリジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

40

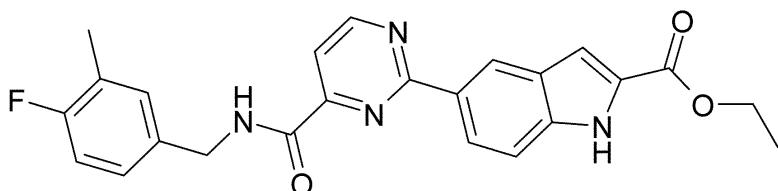
実施例30と同様にして合成した。22mg、21% LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 432.2。

## 【0318】

実施例56：

## 【0319】

【化95】



【0320】

5 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチル - ベンジルカルバモイル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

10

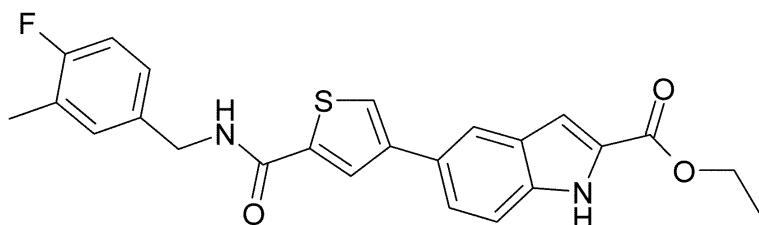
実施例 30 と同様にして合成した。20mg、29% LC / MS ESI m/z (M + H)<sup>+</sup> = 433.3。

【0321】

実施例 57 :

【0322】

【化96】



20

【0323】

5 - [ 5 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチル - ベンジルカルバモイル ) - チオフェン - 3 - イル ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

実施例 30 と同様にして合成した。40mg、41% LC / MS ESI m/z (M + H)<sup>+</sup> = 437.4。

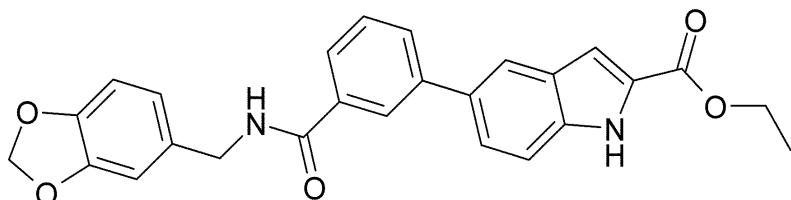
【0324】

実施例 58 :

30

【0325】

【化97】



【0326】

5 - { 3 - [ ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル ) - カルバモイル ] - フェニル } - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

40

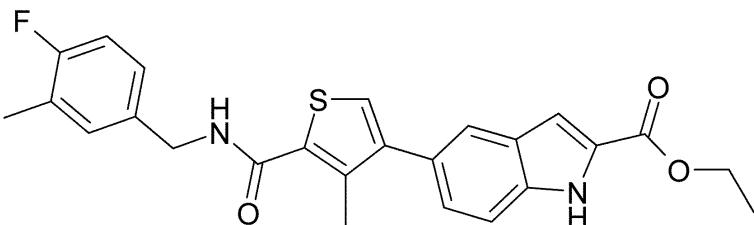
実施例 30 と同様にして合成した。45mg、25% LC / MS ESI m/z (M + H)<sup>+</sup> = 443.1。

【0327】

実施例 59 :

【0328】

## 【化98】



## 【0329】

5 - [ 5 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチル - ベンジルカルバモイル ) - 4 - メチル - チオフ  
エン - 3 - イル ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル 10

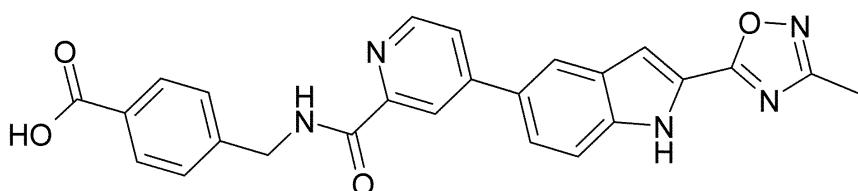
実施例 30 と同様にして合成した。100mg、83% LC / MS ESI m/z (M + H) + = 451.2。

## 【0330】

実施例 60 :

## 【0331】

## 【化99】



20

## 【0332】

4 - [ ( { 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H  
- インドール - 5 - イル ] - ピリジン - 2 - カルボニル } - アミノ ) - メチル ] - 安息香  
酸

実施例 30 と同様にして合成した。12mg、62% LC / MS ESI m/z (M + H) + = 460.2。

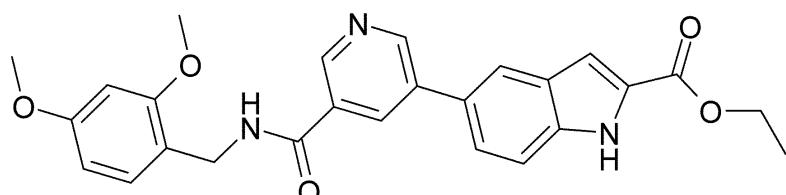
## 【0333】

30

実施例 61 :

## 【0334】

## 【化100】



40

## 【0335】

5 - [ 5 - ( 2 , 4 - ジメトキシ - ベンジルカルバモイル ) - ピリジン - 3 - イル ] - 1  
H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

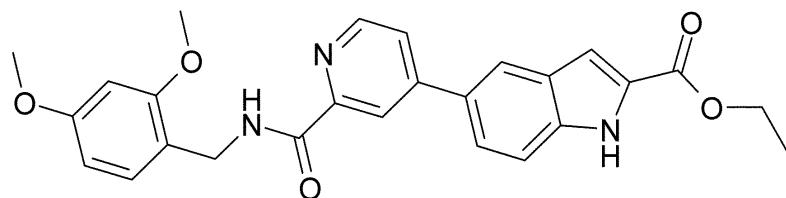
実施例 30 と同様にして合成した。50mg、45% LC / MS ESI m/z (M + H) + = 460.2。

## 【0336】

実施例 62 :

## 【0337】

## 【化101】



## 【0338】

5 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジメトキシ - ベンジルカルバモイル ) - ピリジン - 4 - イル ] - 1  
H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

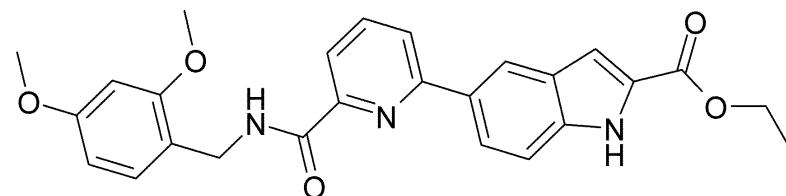
実施例 30 と同様にして合成した。31mg、28% LC / MS ESI m/z (M + H) + = 460.4。

## 【0339】

実施例 63 :

## 【0340】

## 【化102】



10

## 【0341】

5 - [ 6 - ( 2 , 4 - ジメトキシ - ベンジルカルバモイル ) - ピリジン - 2 - イル ] - 1  
H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

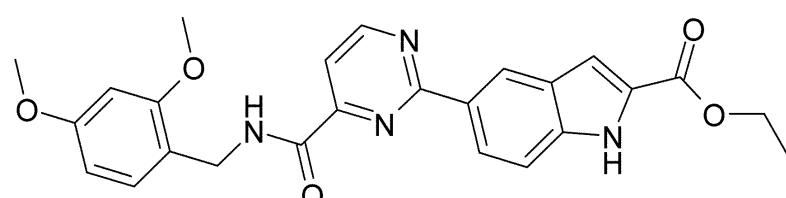
実施例 30 と同様にして合成した。20mg、18% LC / MS ESI m/z (M + H) + = 460.2。

## 【0342】

実施例 64 :

## 【0343】

## 【化103】



20

## 【0344】

5 - [ 4 - ( 2 , 4 - ジメトキシ - ベンジルカルバモイル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - 1  
H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

実施例 30 と同様にして合成した。36mg、49% LC / MS ESI m/z (M + H) + = 461.3。

## 【0345】

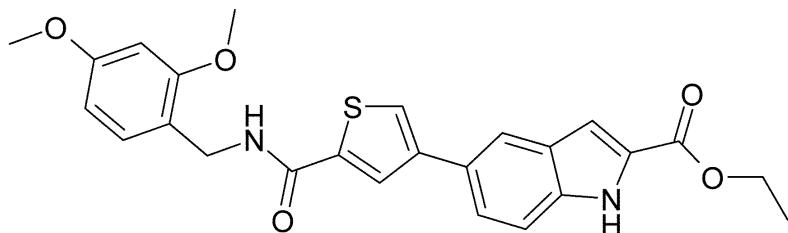
実施例 65 :

## 【0346】

30

40

## 【化104】



## 【0347】

5 - [ 5 - ( 2 , 4 - ジメトキシ - ベンジルカルバモイル ) - チオフェン - 3 - イル ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

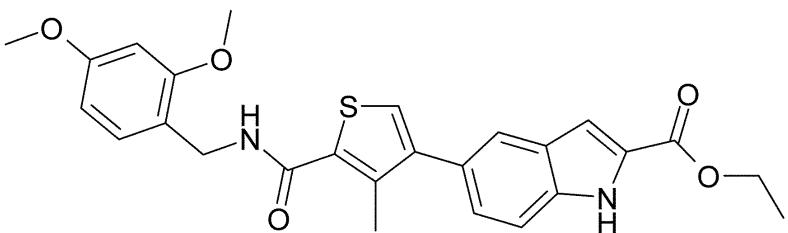
実施例 30 と同様にして合成した。22mg、21% LC / MS ESI m/z (M + H) + = 465.2。

## 【0348】

実施例 66 :

## 【0349】

## 【化105】



20

## 【0350】

5 - [ 5 - ( 2 , 4 - ジメトキシ - ベンジルカルバモイル ) - 4 - メチル - チオフェン - 3 - イル ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

実施例 30 と同様にして合成した。20mg、15% LC / MS ESI m/z (M + H) + = 479.4。

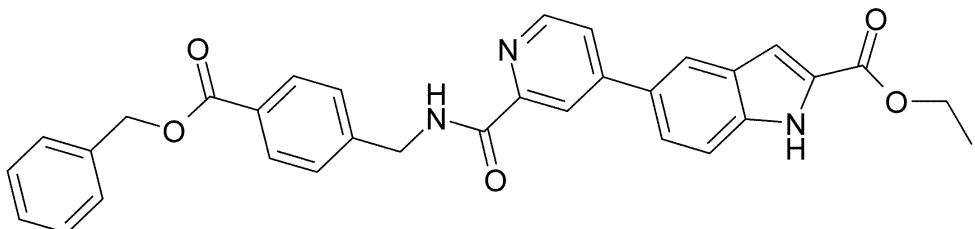
## 【0351】

30

実施例 67 :

## 【0352】

## 【化106】



40

## 【0353】

5 - [ 2 - ( 4 - ベンジルオキシカルボニル - ベンジルカルバモイル ) - ピリジン - 4 - イル ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

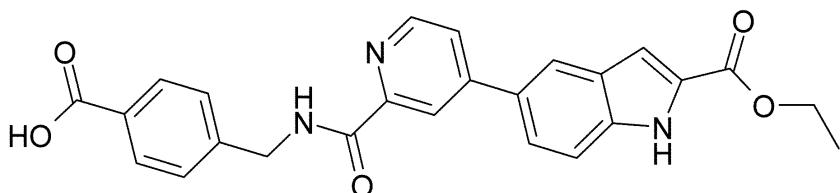
実施例 30 と同様にして合成した。62mg、31% LC / MS ESI m/z (M + H) + = 534.4。

## 【0354】

実施例 68 :

## 【0355】

## 【化107】



## 【0356】

5-[2-(4-(4-カルボキシ-ベンジルカルバモイル)-ピリジン-4-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

10

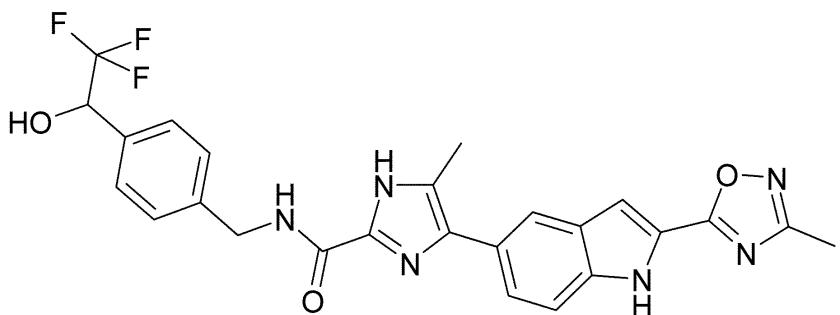
5-[2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ベンジルカルバモイル)-ピリジン-4-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから製造した。42mg、97%、LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 444.4。

## 【0357】

実施例69：

## 【0358】

## 【化108】



## 【0359】

5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル)-ベンジルアミド

30

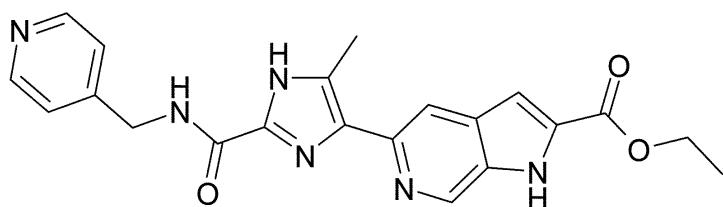
実施例30と同様にして合成した。7mg、6% LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 511.4。

## 【0360】

実施例70：

## 【0361】

## 【化109】



## 【0362】

5-{5-メチル-2-[[(ピリジン-4-イルメチル)-カルバモイル]-1H-イミダゾール-4-イル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

40

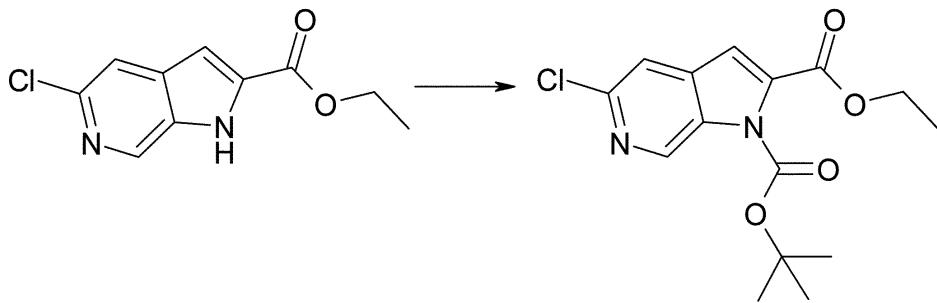
## 【0363】

工程1：

## 【0364】

50

## 【化110】



10

## 【0365】

5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピコリン酸エチルエステル ( 1 . 1 g 、 4 . 9 mmol, WO2004104001 ) をアセトニトリル 2 6 ml に溶解し、ジ - tert - ブチルジカルボナート ( 1 . 0 g 、 4 . 9 mmol ) を溶液に加えた。反応物を 5 分間攪拌し、次に、 N , N デミチルアミノピリジン 1 mg を加えた。反応物を一晩 ( 1 6 時間 ) 攪拌し、次に、揮発物を真空下で蒸発させた。得られた油状物を酢酸エチル ( 2 0 0 ml ) に取り、水 ( 2 × ) 、 1 0 % クエン酸水溶液、及びブライインで洗浄した。有機層を乾燥させ ( 硫酸ナトリウム ) 、濾過し、真空下で蒸発させて、標記化合物を得て、それを、更に精製しないで使用した。

1 . 6 g 、 9 5 %。

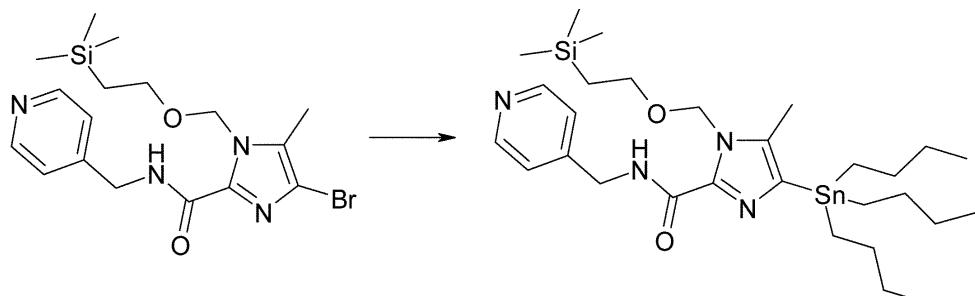
## 【0366】

20

工程 2 :

## 【0367】

## 【化111】



30

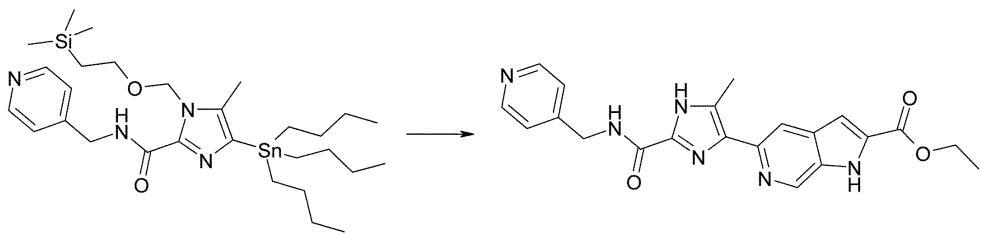
## 【0368】

フラスコに、 4 - プロモ - 5 - メチル - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - アミド ( 1 . 4 g 、 3 . 4 mmol 、実施例 3 0 と同様にして合成 ) を入れ、乾燥 THF ( 1 6 ml ) を加えた。フラスコを密閉し、窒素でバージし、ドライアイス / アセトン浴中で、 - 7 8 に冷却した。メチルリチウム ( 2 . 1 ml 、 THF 中 1 . 6 M ) を、 5 分間かけて、反応物に滴下し、得られた懸濁液を - 7 8 で 5 分間攪拌した。 n - ブチルリチウム ( 2 . 1 ml 、ヘキサン中 1 . 6 M ) を溶液に加え、得られた赤色の溶液を - 7 8 で 1 0 分間攪拌し、その後塩化トリブチルスズ ( 1 . 0 1 ml 、 3 . 8 mmol ) を反応物に加えた。反応物を - 7 8 で 1 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてクエンチした。反応物を室温に温め、ブライインに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機洗液を乾燥させ ( 硫酸ナトリウム ) 、濾過し、真空下で蒸発させて、油状物を得て、それを、ヘキサン / 酢酸エチルのシリカで精製して、標記化合物を澄明な油状物として得た。 8 7 6 mg 、 4 6 % L C / M S E S I m / z ( M + H ) + = 6 3 7 . 1 。

40

## 【0369】

【化 1 1 2】



【 0 3 7 0 】

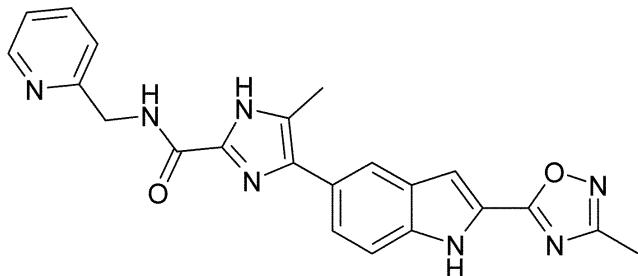
フラスコに、5-ブロモ-インドール-1, 2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-エチルエステル(40mg, 0.12mmol)、5-メチル-4-トリブチルスタンニル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(ピリジン-4-イルメチル)-アミド(78mg, 0.12mmol)及びo-キシリレン2mlを入れた。溶液を窒素で5分間バージし、Pd(C<sub>12</sub>)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を反応物に加えた。反応容器を密閉し、100℃で24時間加熱した。反応物を室温に冷まし、溶媒を真空下で蒸発させた。得られた油状物をジクロロメタン2mlに溶解し、トリフルオロ酢酸1mlを加えた。2時間後、反応物を真空下で蒸発させ、得られた油状物を逆相LCで精製して、標記化合物を得た。(9mg, 18%) LC/MS ESI m/z (M+H)<sup>+</sup> = 405.1。

【 0 3 7 1 】

### 実施例 7-1:

〔 0 3 7 2 〕

【化 1 1 3】



【 0 3 7 3 】

5 - メチル - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - アミド

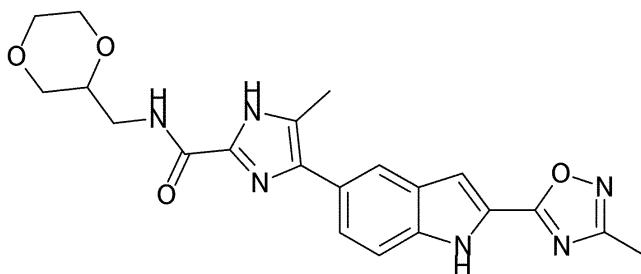
実施例 3 0 と同様にして合成した。 5 mg、 5 % L C / M S E S I m / z ( M + H ) + = 4 1 4 . 9 。

【 0 3 7 4 】

### 実施例 7-2 :

【 0 3 7 5 】

【化 1 1 4】



【 0 3 7 6 】

5 - メチル - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イルメチル ) - アミド

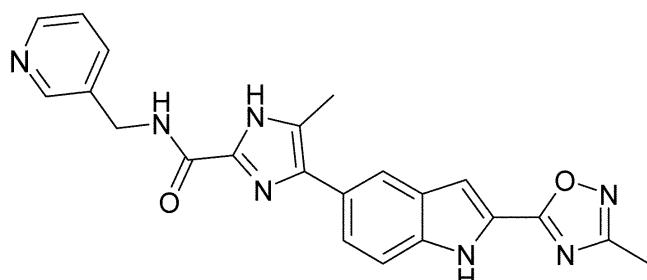
実施例 30 と同様にして合成した。 5 mg、 5 % LC / MS ESI m/z ( M + H ) + = 423 . 3 。

【 0377 】

実施例 73 :

【 0378 】

【 化 115 】



10

【 0379 】

5 - メチル - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミド

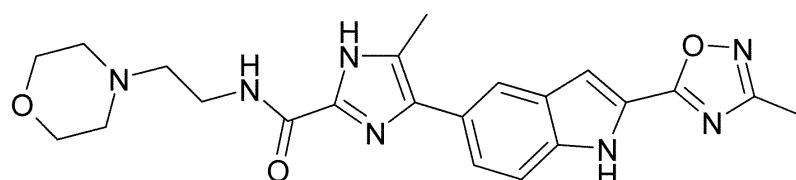
実施例 30 と同様にして合成した。 3 mg、 3 % LC / MS ESI m/z ( M + H ) + = 415 . 0 。

【 0380 】

実施例 74 :

【 0381 】

【 化 116 】



30

【 0382 】

5 - メチル - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - アミド

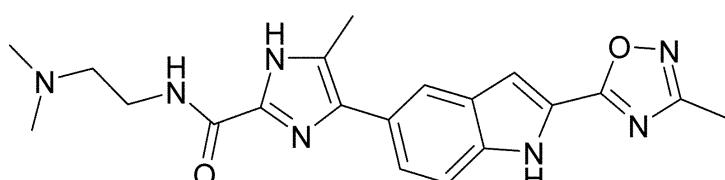
実施例 26 と同様にして合成した。 8 mg、 12 % LC / MS ESI m/z ( M + H ) + = 436 . 52 。

【 0383 】

実施例 75 :

【 0384 】

【 化 117 】



40

【 0385 】

50

5 - メチル - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - ジメチルアミノ - エチル ) - アミド

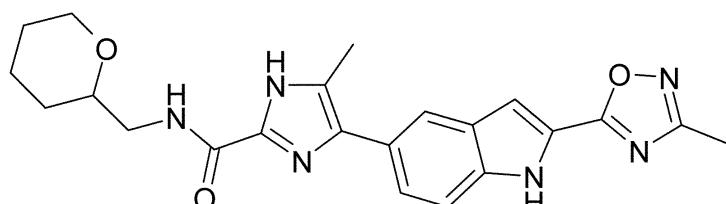
実施例 26 と同様にして合成した。14mg、23% LC / MS ESI m/z (M + H) + = 394.47.

【0386】

実施例 76 :

【0387】

【化118】



10

【0388】

5 - メチル - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル ) - アミド

実施例 26 と同様にして合成した。18mg、19% LC / MS ESI m/z (M + H) + = 421.52.

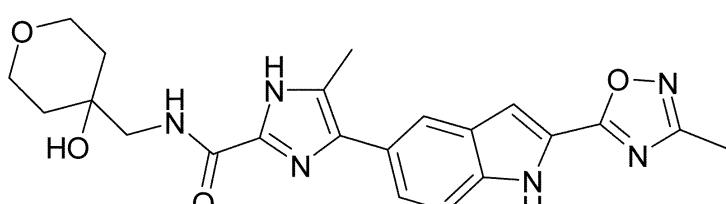
20

【0389】

実施例 77 :

【0390】

【化119】



30

【0391】

5 - メチル - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 4 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - アミド

実施例 26 と同様にして合成した。14mg、21% LC / MS ESI m/z (M + H) + = 437.49.

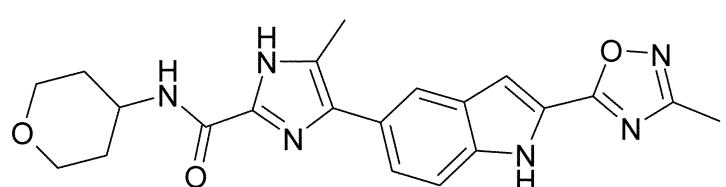
【0392】

40

実施例 78 :

【0393】

【化120】



【0394】

50

5 - メチル - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミド

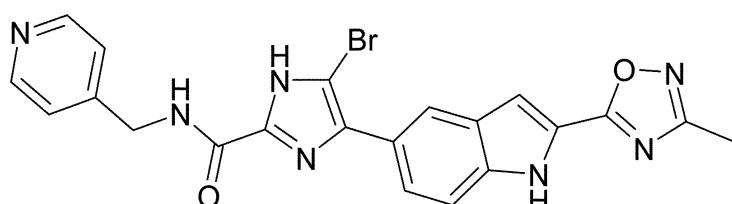
実施例 26 と同様にして合成した。4 mg、6 % LC / MS E S I m / z ( M + H ) + = 407 . 51 .

【 0395 】

実施例 79 :

【 0396 】

【 化 121 】



10

【 0397 】

5 - プロモ - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - アミド

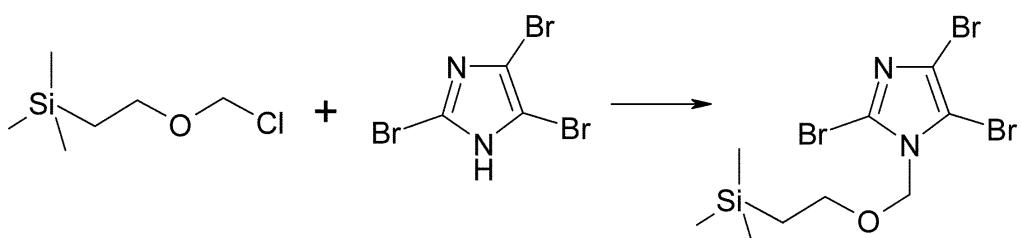
20

【 0398 】

工程 1 :

【 0399 】

【 化 122 】



30

【 0400 】

無水 N , N - デミチルホルムアミド ( 100 ml ) 中の 2 , 4 , 5 - トリプロモ - 1 H - イミダゾール ( 10 . 3 g、32 . 8 mmol ) の溶液に、室温で、N a H ( 1 . 4 g、36 . 1 mmol、鉛油中 60 % ) をゆっくりと加えた。懸濁液を 15 分間攪拌し、2 - ( トリメチルシリル ) エトキシメチルクロリド ( 5 . 8 ml、32 . 8 mmol ) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を水 ( 250 ml ) で希釈し、酢酸エチル ( 3 × 50 ml ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 50 ml ) 、ブラインで洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、2 , 4 , 5 - トリプロモ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾールを黄色のロウ状固体として得た。13 . 8 g、97 %。

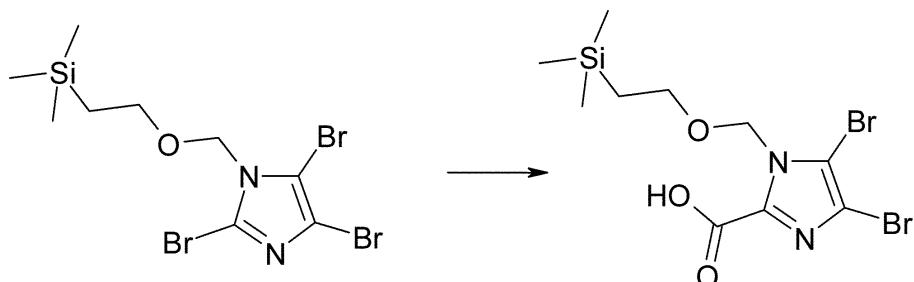
40

【 0401 】

工程 2 :

【 0402 】

## 【化123】



## 【0403】

テトラヒドロフラン(200ml)中の2,4,5-トリブロモ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール(5.0g、11.5mmol)の溶液に、-78で、フェニルリチウム(7.0ml、12.6mmol、THF中1.8M)を加えた。-78で30分間攪拌した後、CO<sub>2</sub>ペレット(~3.0g)を加えた。混合物を室温に温まるにまかせ、水を加え、pHを6N HCl(水溶液)で、注意深くpH=5に調整した。混合物を酢酸エチル(2×50ml)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。粗4,5-ジブロモ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸を黄色の油状物として得て、更に精製しないで使用した。4.2g、91%、LC/MS ESI m/z (M-H)<sup>-</sup> 398.8。

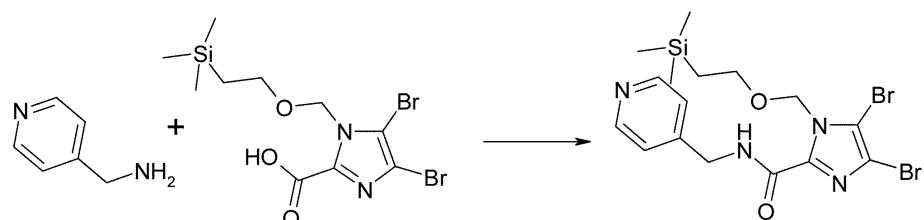
10

## 【0404】

工程3：

## 【0405】

## 【化124】



20

## 【0406】

N,Nジメチルホルムアミド(20ml)中の4,5-ジブロモ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(2.0g、4.5mmol)の溶液に、2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロスファートメタンアミニウム(2.6g、6.7mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(153mg、1.1mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.6ml、8.9mmol)、及びピリジン-4-イル-メチルアミン(0.68ml、6.7mmol)を順次加えた。混合物を4時間攪拌した。水(25ml)を加え、混合物を酢酸エチル(2×25ml)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。褐色の残留物を、溶離剤としてヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカで精製した。280mg、13%、LC/MS ESI m/z (M+H)<sup>+</sup> = 491.30。

30

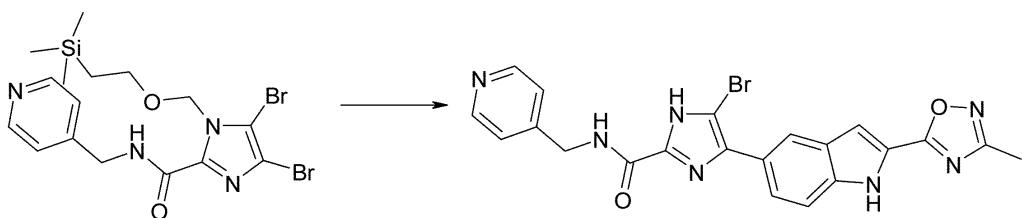
## 【0407】

工程4：

## 【0408】

40

## 【化125】



## 【0409】

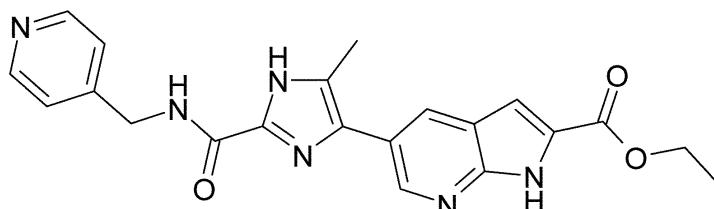
トルエン (5.0 ml) 中の 4, 5 - ジブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド (280 mg、0.57 mmol) 及び 2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (243 mg、0.57 mmol) の溶液に、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (2M、0.63 ml、1.26 mmol) を加えた。混合物をアルゴンで 10 分間パージした。(ビス(ジ-t-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (81 mg、0.11 mmol) を加え、反応混合物を密閉管中で密閉し、120 °C に 14 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル (25 ml) で希釈し、水 (15 ml)、ブライン (15 ml) で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗物質を、逆相 HPLC で精製した。得られた保護された類縁体を、ジクロロメタン (10 ml) 中の 50% トリフルオロ酢酸に溶解した。2 時間後、溶媒を真空下で蒸発させ、生成物を逆相 HPLC により精製した。25 mg、9%、LC / MS ESI m/z (M + H) + = 480.33。

## 【0410】

実施例 80 :

## 【0411】

## 【化126】



## 【0412】

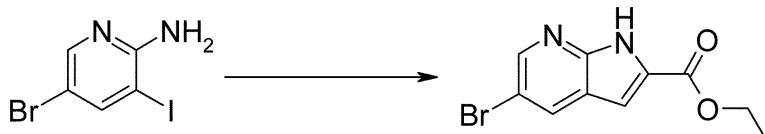
5 - {5 - メチル - 2 - [ (ピリジン - 4 - イルメチル) - カルバモイル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イル} - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル

## 【0413】

工程 1

## 【0414】

## 【化127】



## 【0415】

無水 N, N デジメチルホルムアミド (86 mL) 中の 5 - ブロモ - 3 - ヨード - ピリジン - 2 - イルアミン (US2006/183758 及び US200559744) の溶液に、アルゴン下、ピルビン酸 (50

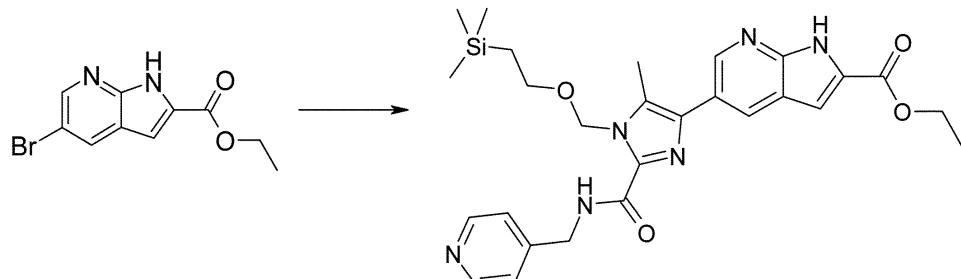
3.67 g、41.65 mmol)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(4.67 g、41.65 mmol)及びPd(OAc)<sub>2</sub>(314 mg、1.4 mmol)を加えた。混合物を密閉し、アルゴン下でバージし、油浴中で、110℃に4時間加熱した。反応物を室温に冷まし、濾過した。濾液を真空下で蒸発させ、粗残留物をトルエン(50 ml)に懸濁し、濃縮して、粗酸を得た。該酸をエタノール(100 ml)に懸濁し、HClガスを、反応混合物を通して5分間泡立て、反応混合物を65℃に16時間加熱した。混合物を室温に冷まし、真空下で蒸発させた。残留物を酢酸エチルに取り、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で中和し、濾過した。濾液を、酢酸エチルで3回抽出し、水及びブラインで洗浄した。合わせた有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗物質を得て、それを、溶離剤としてヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカで精製して、標記化合物5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルを黄色の固体として得た。640 mg、17%、LC/MS ESI m/z (M+H)<sup>+</sup> = 269.59。

## 【0416】

工程2

## 【0417】

## 【化128】



## 【0418】

1,4-ジオキサン(5 ml)中の5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(143 mg、0.53 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(202 mg、0.79 mmol)、トリシクロヘキシリホスфин(15 mg、0.053 mmol)、酢酸カリウム(105 mg、1.07 mmol)及びPd(dba)<sub>2</sub>(15 mg、0.027 mmol)の混合物を、アルゴン下、油浴中で、110℃に1時間加熱した。4-ブロモ-5-メチル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(ピリジン-4-イルメチル)-アミド(225 mg、0.53 mmol)、(ビス(ジ-t-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスфин)ジクロロパラジウム(II)(38 mg、0.053 mmol)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(2 M、1.33 ml、2.65 mmol)を加え、反応混合物を、110℃で1時間加熱した。混合物を室温に冷まし、5%メタノール/ジクロロメタンで希釈し、セライトを通して濾過した。濾液を真空下で蒸発させ、粗生成物を逆相HPLCにより精製して、標記化合物5-[5-メチル-2-[(ピリジン-4-イルメチル)-カルバモイル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルを明黄色の固体として得た。150 mg、53%、LC/MS ESI m/z (M+H)<sup>+</sup> = 535.61。

## 【0419】

工程3

## 【0420】

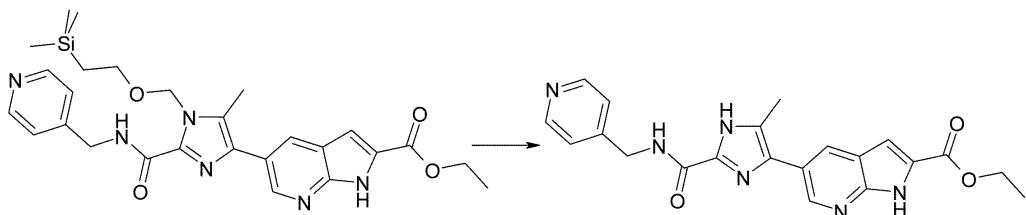
10

20

30

40

## 【化129】



## 【0421】

5 - [ 5 - メチル - 2 - [ ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ] - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル ( 4.5 mg, 0 . 0 8 4 mmol ) を、トリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン ( 1 ml / 5 0 0  $\mu$ L ) 中で 3 時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、粗油状物をトルエンに懸濁し、濃縮して、標記化合物 5 - { 5 - メチル - 2 - [ ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 3 H - イミダゾール - 4 - イル } - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルを TFA 塩として得た。 ( 4.3 mg, 8 0 % ) 、 L C / M S E S I m / z ( M + H ) + = 405.61 .

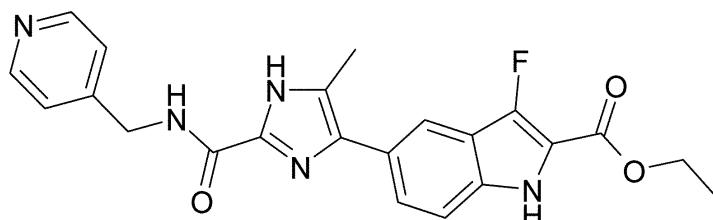
## 【0422】

実施例 8 1 :

20

## 【0423】

## 【化130】



## 【0424】

30

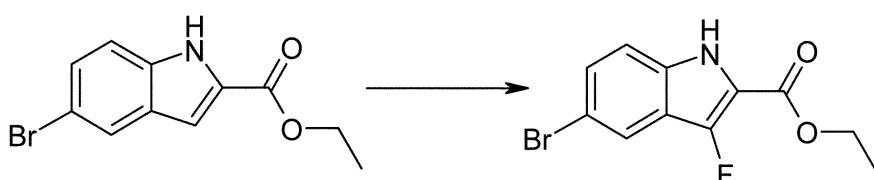
3 - フルオロ - 5 - { 5 - メチル - 2 - [ ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 3 H - イミダゾール - 4 - イル } - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

## 【0425】

工程 1 :

## 【0426】

## 【化131】



## 【0427】

5 - プロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル ( 5.0 mg, 0 . 1 8 6 mmol ) 及び 1 - フルオロ - 2 , 4 , 6 - トリメチルピリジニウムトリフラーート ( 2.0 4 mg, 0 . 6 0 mmol ) の混合物をテトラクロロエタン ( 1 ml ) に溶解し、100 °C に 30 分間加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を、乾燥させ ( 硫酸ナトリウム ) 、濾過し、真空下で濃縮して、油状物を得て、それを、逆相 HPLC により精製して、標記化合物を白色の固体として得た。 2.7 mg, 5 0 %, L C / M S

50

E S I    m / z    ( M + H ) + = 2 8 6 . 3 1 .

[ 0 4 2 8 ]

工程 2 .

[ 0 4 2 9 ]

【化 1 3 2】



10

[ 0 4 3 0 ]

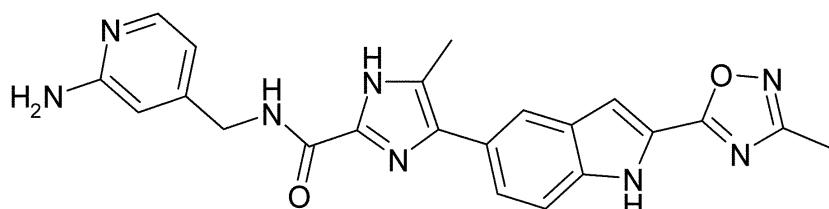
3 - フルオロ - 5 - { 5 - メチル - 2 - [ ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 3 H - イミダゾール - 4 - イル } - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルを調製した。8 mg、66%、LC / MS ESI m/z (M + H) + = 422.50。手順は、上記実施例80に報告されている。

[ 0 4 3 1 ]

寒施例 8.2

[ 0 4 3 2 ]

【化 1 3 3】



20

[ 0 4 3 3 ]

4 - メチル - 5 - [ 2 - ( 3 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - アミノ - ピリジン - 4 - イルメチル ) - アミド

30

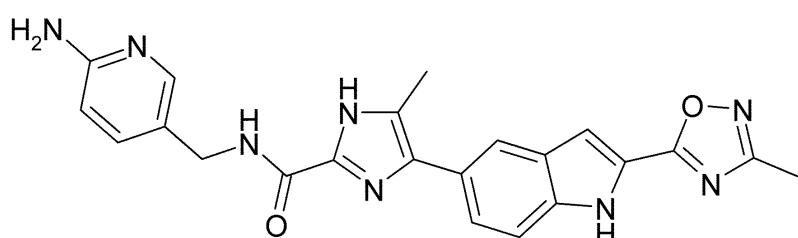
実施例 2 6 と同様にして合成した。28 mg、37%、L C / M S E S I m/z (M + H)<sup>+</sup> = 429, 43。

[ 0 4 3 4 ]

### 塞施例 8.3 :

[ 0 4 3 5 ]

【化 1 3 4】



40

[ 0 4 3 6 ]

4 - メチル - 5 - [ 2 - ( 3 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 6 - アミノ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミド

実施例2 6と同様にして合成した。5.1 mg、5.4%、LC/MS ESI m/z (M+H)<sup>+</sup> = 429, 430。

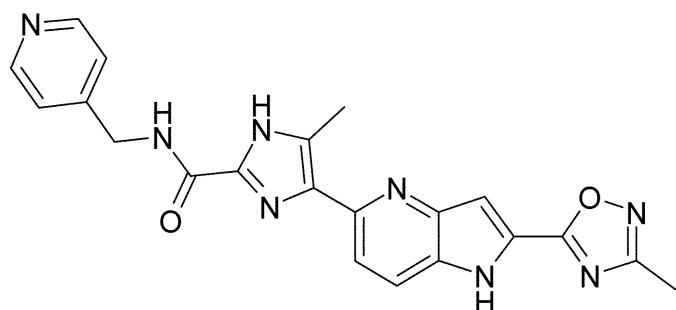
[ 0 4 3 7 ]

50

実施例 8 4 :

【0438】

【化135】



【0439】

5 - メチル - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1  
H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 5 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸  
( ピリジン - 4 - イルメチル ) - アミド

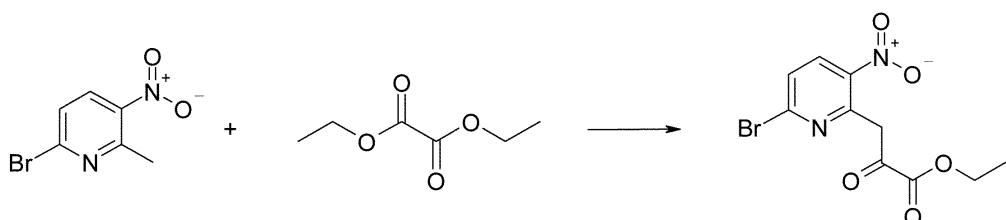
【0440】

工程 1 :

【0441】

【化136】

20



【0442】

ジエチルエーテル / エタノール ( 5 : 1 、 100 ml ) 中のカリウムエトキシド ( 1 . 1 g 、 12 . 7 mmol ) の溶液に、シュウ酸ジエチルエステル ( 1 . 7 ml 、 12 . 7 mmol ) を一度に加え、得られた溶液を室温で 30 分間攪拌した。6 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - ニトロ - ピリジン ( 2 . 5 g 、 11 . 5 mmol ) を、ジエチルエーテル ( 30 ml ) 中の懸濁剤として加え、反応物を室温で 16 時間攪拌した。沈殿物を濾別し、冷ジエチルエーテルで洗浄した。沈殿物を冰酢酸に溶解し、次に溶媒を真空中で蒸発させて、生成物を褐色の固体として得た。500 mg、14%、LC / MS ESI m/z ( M + H ) + = 317 . 2 。

30

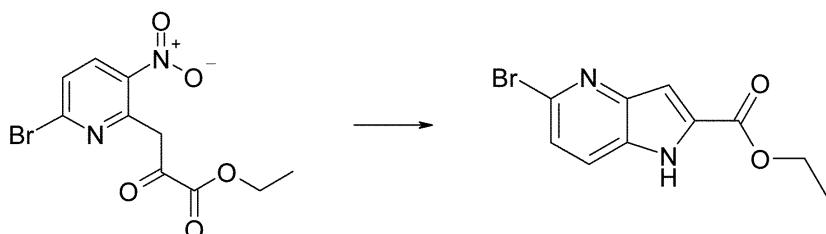
【0443】

工程 2 :

【0444】

【化137】

40



【0445】

テトラヒドロフラン ( 16 ml ) 及びエタノール ( 8 ml ) 中の 3 - ( 6 - ブロモ - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - プロピオン酸エチルエステル ( 500 mg 、 1

50

. 6 mmol) の溶液に、飽和 NH<sub>4</sub>C<sub>1</sub> 水溶液 (8 ml) を加えた。得られた溶液を、室温で 30 分間激しく攪拌した。鉄粉 (528 mg, 9.5 mmol) を少量ずつ加え、懸濁液を 2 時間加熱還流した。冷却後、混合物をセライトプラグを通して濾過し、温テトラヒドロフランで洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、水性懸濁液を得て、それを、ジクロロメタン (200 ml) で抽出した。有機層を、水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を濾過し、蒸発させた後、粗生成物を、溶離剤としてヘキサン / 酢酸エチルを用いてシリカで精製して、生成物を白色の固体として得た。295 mg, 70%、LC/MS ES<sub>I</sub> m/z (M + H)<sup>+</sup> = 269.3。

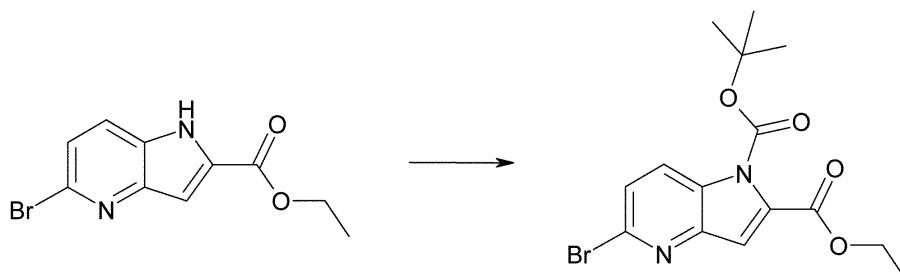
## 【0446】

工程 3 :

10

## 【0447】

## 【化138】



20

## 【0448】

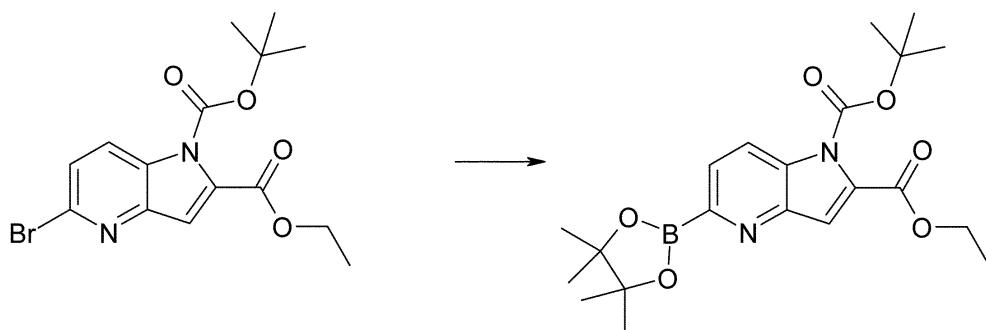
実施例 21、工程 4 と同様にして合成した。262 mg, 100% LC/MS ES<sub>I</sub> m/z (M + H)<sup>+</sup> = 371.3。

## 【0449】

工程 4 :

## 【0450】

## 【化139】



30

## 【0451】

1,4-ジオキサン (5 ml) 中の 5 - プロモ - ピロロ [3,2-b] ピリジン - 1,2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 2 - エチルエステル (240 mg, 0.65 mmol) の溶液に、ビス (ピナコラト) ジボロン (198 mg, 0.78 mmol)、トリシクロヘキシリホスフィン (18.2 mg, 0.065 mmol)、酢酸カリウム (115 mg, 1.2 mmol) 及びビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (19 mg, 0.033 mmol) を加えた。混合物をアルゴンでバージし、110 °C に 1 時間加熱した。反応混合物を、直接次の工程で使用した。

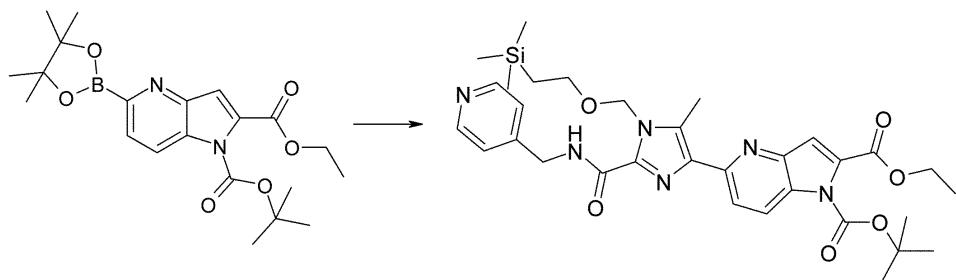
40

## 【0452】

工程 5 :

## 【0453】

## 【化140】



## 【0454】

工程4の反応混合物に、4 - ブロモ - 5 - メチル - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - アミド ( 270 mg、0.64 mmol ) 、( ピス ( ジ - t - プチル ( 4 - ジメチルアミノフェニル ) ホスフィン ) ジクロロパラジウム ( II ) ( 45 mg、0.063 mmol ) 及び  $\text{Na}_2\text{C}\text{O}_3$  水溶液 ( 2 M、635  $\mu\text{L}$  、1.27 mmol ) を加えた。得られた混合物をアルゴンで10分間パージし、反応物を110 °Cで4時間攪拌した。反応物を室温に冷まし、酢酸エチルで希釈した。溶液を水及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させた。粗生成物を、ヘキサン / 酢酸エチルを用いて分取 TLCにより精製して、生成物を白色の固体として得た。65 mg、16%、LC / MS ESI m/z (M + H) + = 635.6。

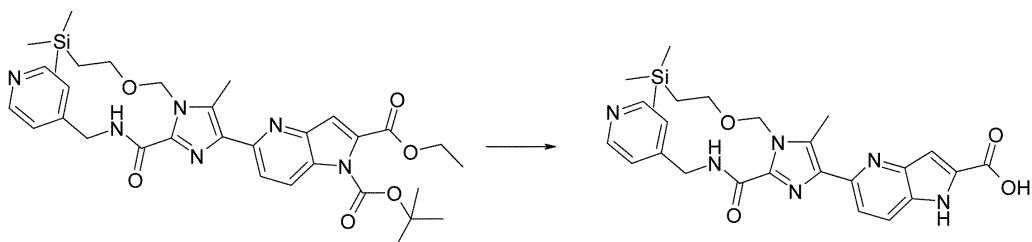
10

## 【0455】

工程6：

## 【0456】

## 【化141】



20

## 【0457】

テトラヒドロフラン / メタノール ( 1 : 1、0.5 ml ) 中の 5 - [ 5 - メチル - 2 - [ ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ] - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 2 - エチルエステル ( 40 mg、0.065 mmol ) に、 $\text{NaOH}$  水溶液 ( 2 N、47  $\mu\text{L}$  、0.09 mmol ) を加えた。反応物を室温で12時間攪拌し、溶媒を真空中で蒸発させた。残留物をクエン酸で pH ~ 5 に中和し、生成物をジクロロメタン ( 10 ml ) で抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶液を濾過し、真空中で蒸発させて、生成物を白色の固体として得た。35 mg、100%、LC / MS ESI m/z (M + H) + = 507.5。

30

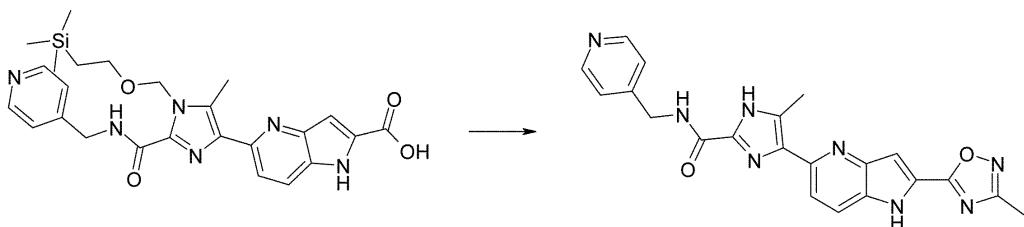
## 【0458】

工程7：

## 【0459】

40

【化 1 4 2】



【 0 4 6 0 】

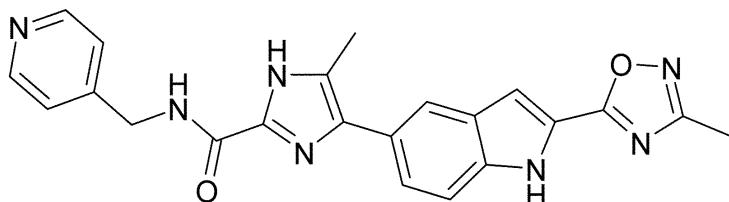
実施例 2-1 と同様にして合成した。 6 mg、37% L C / M S E S I m/z (M + H)<sup>+</sup> = 415.4。

【 0 4 6 1 】

### 実施例 8 5 :

【 0 4 6 2 】

【化 1 4 3】



20

〔 0 4 6 3 〕

5 - メチル - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 4 - ピリジルメチルアミド

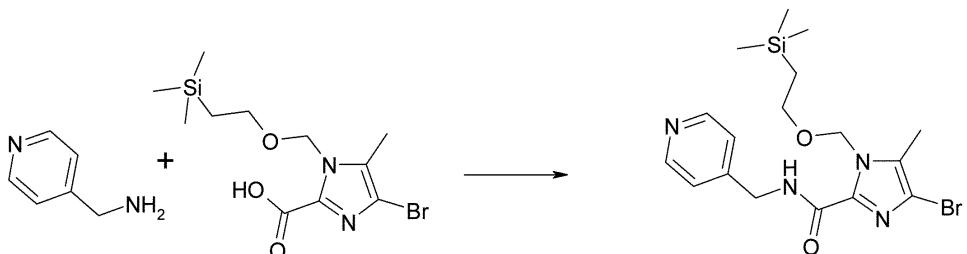
[ 0 4 6 4 ]

## 工程 1 :

[ 0 4 6 5 ]

【化 1 4 4】

30



〔 0 4 6 6 〕

N, N - デメチルホルムアミド (100 ml) 中の 4 - プロモ - 5 - メチル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (13.5 g、40.3 mmol) の溶液に、HATU (22 g、57.9 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (1 g、7.35 mmol)、及び N, N - デイソプロピルエチルアミン (15 ml、81.4 mmol) を加えた。反応混合物を 0.5 時間攪拌し、その後アミノメチルピリジン (5.4 ml、49.9 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 14 時間攪拌し、次に酢酸エチル (300 ml) で希釈し、水 (60 ml)、ブライン (2 × 6.5 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、シリカ (溶離剤としてヘキサン / 酢酸エチル) で精製した。11.8 g、68.9%、LC / MS ESI m/z (M + H)<sup>+</sup> = 425.5。

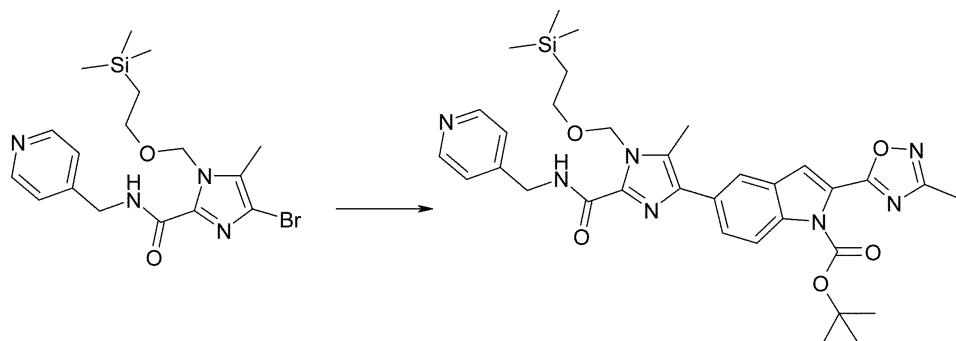
【 0 4 6 7 】

50

工程 2 :

【0468】

【化145】



【0469】

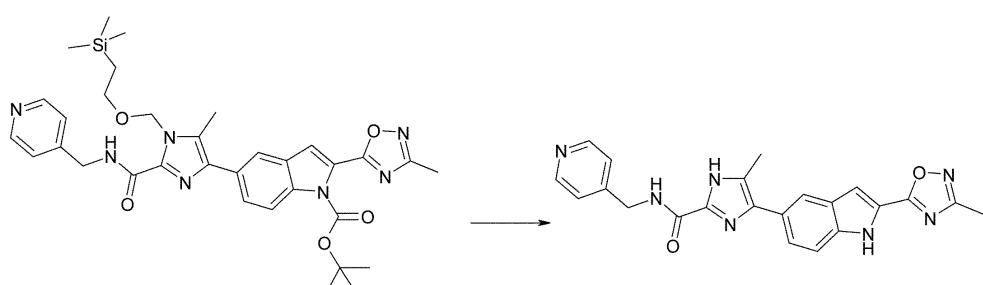
トルエン (170ml) 中の 4 - ブロモ - 5 - メチル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 4 - ピリジルメチルアミド (11.5g、27.0mmol) 及び 2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (15g、35.3mmol) の溶液に、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (2M、30ml、60.0mmol) を加えた。混合物をアルゴンで 10 分間パージし、(ビス (ジ - t - プチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (3.85g、5.43mmol) を加え、反応混合物を密閉管に密閉し、110 で 14 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル (500ml) で希釈し、水 (100ml)、ブライン ( $2 \times 100\text{ml}$ ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、溶離剤としてヘキサン 酢酸エチルを用いてシリカにより精製した。9.7g、55.7%、LC / MS ESI  $m/z$  ( $M + H$ )<sup>+</sup> = 644.7。

【0470】

工程 3 :

【0471】

【化146】



【0472】

エタノール (70ml) 中の 5 - メチル - 4 - [2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1H - インドール - 5 - イル] - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 4 - ピリジルメチルアミド (12.6g、19.6mmol) の溶液に、 $\text{HCl}$  水溶液 (6N、50ml、300mmol) を加えた。混合物を 100 で 7 時間加熱した。室温に冷ました後、得られた懸濁液を氷冷水 (500ml) で希釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (50ml) 及び水酸化ナトリウム水溶液 (5N、46.5ml) で、pH 7 ~ 8 に塩基性化した。ジエチルエーテルを加え (50ml)、懸濁液を 30 分間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、固体を、水 ( $2 \times 50\text{ml}$ )、エーテル ( $2 \times 25\text{ml}$ ) で洗浄し、真空中、60 で 14 時間乾燥させて、固体を得て、それを、1 : 1 アセトニトリル - エタノール (40ml) で粉碎して、生成物を得た。

10

20

30

40

50

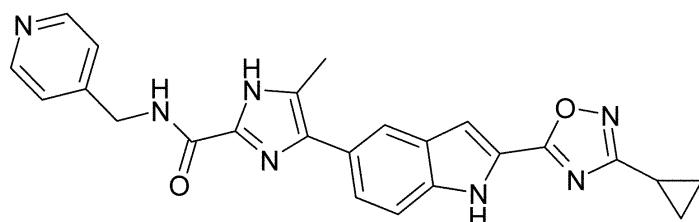
5.75 g、80%、LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 414.5。

【0473】

実施例86：

【0474】

【化147】



10

【0475】

4-[2-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-5-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(ピリジン-4-イルメチル)-アミド

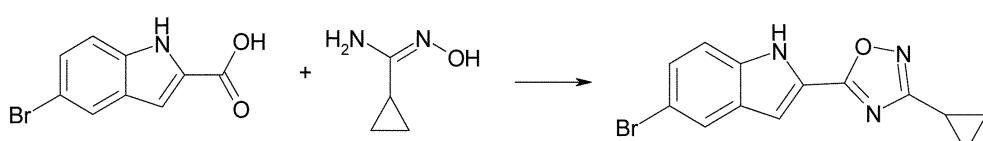
【0476】

工程1：

【0477】

【化148】

20



【0478】

テトラヒドロフラン(5ml)中の5-ブロモ-1H-インドール-2-カルボン酸(30.0mg、1.25mmol)の懸濁液に、カルボニルジイミダゾール(223mg、1.38mmol)を加え、反応物を、室温で20分間激しく攪拌した。次に、N-ヒドロキシ-シクロプロパンカルボキシアミジン(223mg、1.38mmol)を加え、反応物を、室温で1時間、続いて150℃で15分間、マイクロ波反応器中で攪拌した。反応物を酢酸エチル(200ml)で希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機相を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残留物を、溶離剤としてヘキサン-酢酸エチルを用いてシリカで精製して、生成物を白色の固体として得た。33mg、88%、LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 306.9。

30

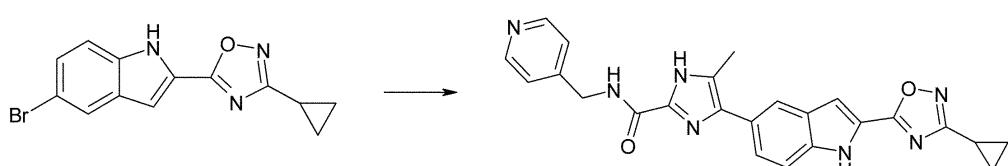
【0479】

工程2：

【0480】

【化149】

40



【0481】

実施例20、工程3、実施例26、工程3及び6と同様にして合成した。6mg、13% LC/MS ESI m/z (M+H)+ = 440.2。

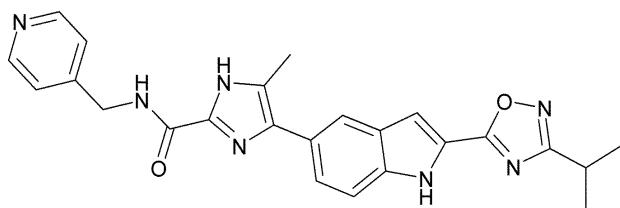
【0482】

実施例86：

【0483】

50

## 【化150】



## 【0484】

4 - [ 2 - ( 3 - イソプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 H - イ  
ンドール - 5 - イル ] - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( ピリジン -  
4 - イルメチル ) - アミド 10

実施例 70 と同様にして合成した。 20 mg、 10 %、 LC / MS ESI m/z ( M + H ) + = 442.5。

## 【0485】

以下の化合物を、実施例 26 及び 25 に示すように製造した。

## 【0486】

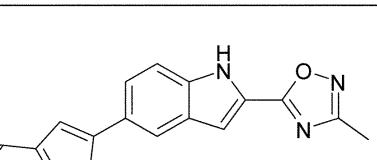
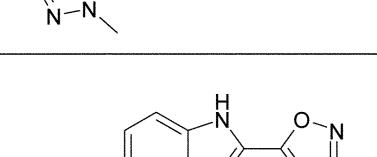
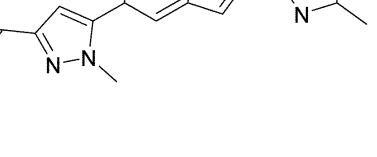
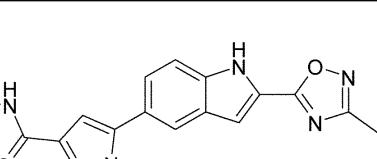
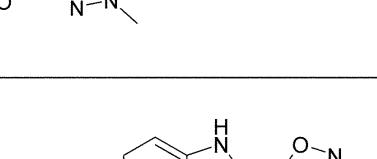
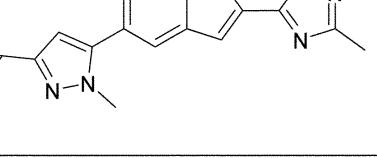
【表3】

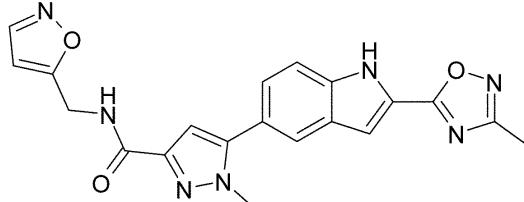
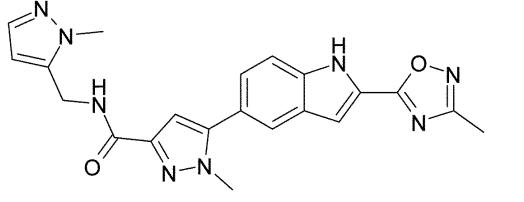
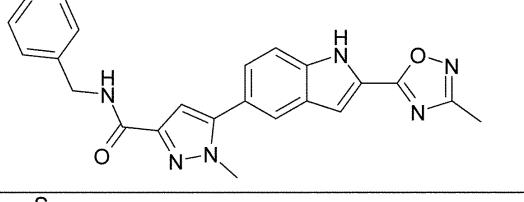
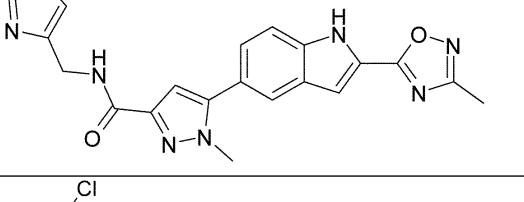
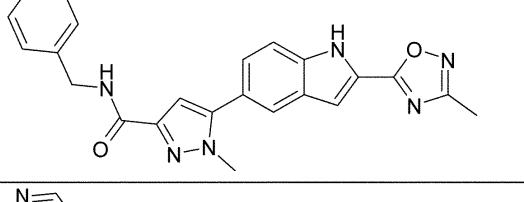
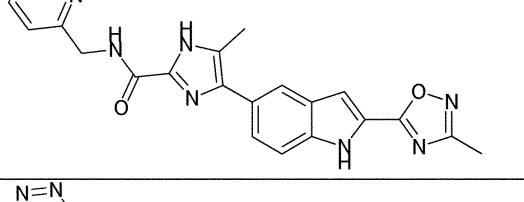
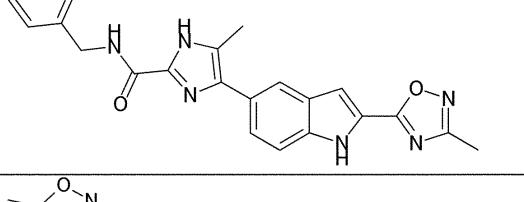
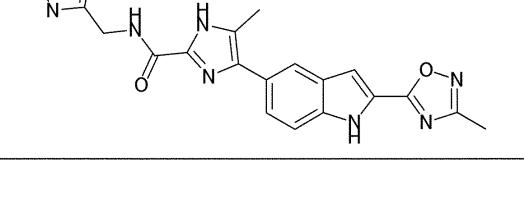
構造	LC/MS (M+H)+	名称
	363.2	N-シクロプロピル-5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド
	377.2	N-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド 10
	377.2	{5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-イル} (ピロリジン-1-イル) メタノン
	391.2	{5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-イル} (ビペリジン-1-イル) メタノン 20
	393.2	{5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-イル} (モルホリン-4-イル) メタノン
	407.3	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド 30
	407.2	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-[ (2S) -テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド
	407.2	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-[ (2R) -テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド 40

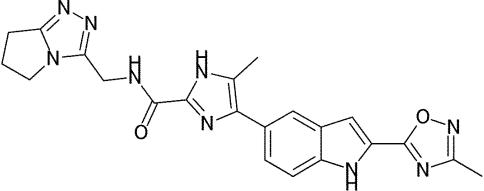
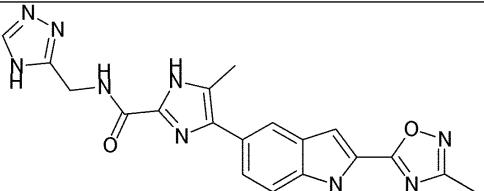
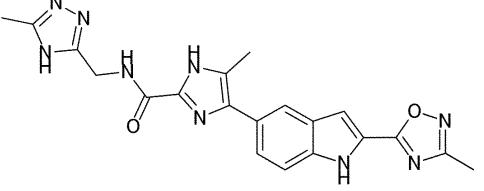
	421.2	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド
	419.2	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(チオフェン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド
	403.2	N-(フuran-3-イルメチル)-5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド
	417.2	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド
	418.2	5-メチル-N-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル]-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド
	420.3	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(1,3-チアゾール-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド
	433.2	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-[1-(チオフェン-2-イル)エチル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド

	404.2	N-(イソオキサゾール-5-イルメチル)-5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	
10	413.2	N-ベンジル-5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	
20	439.2	N-[2-(シアノピリジン-4-イル)メチル]-5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド	
30	377.2	N-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-5-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	
40	407.2	1-メチル-5-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	
	407.2	1-メチル-5-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-[2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	
	407.2	1-メチル-5-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-[2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	

	421.2	1-メチル-5-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド
	403.2	N-(フラン-2-イルメチル)-1-メチル-5-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド
	419.2	1-メチル-5-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-(チオフェン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド
	403.2	N-(フラン-3-イルメチル)-1-メチル-5-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド
	417.3	1-メチル-5-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド
	454.3	{1-メチル-5-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}[3-(ピリジン-4-イル)ピロリジン-1-イル]メタノン
	445.3	1-メチル-5-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-N-[(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

	418.2	1-メチル-N-[ (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) メチル] -5-[2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -1 H-インドール-5-イル] -1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド
	420.2	1-メチル-5-[2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -1 H-インドール-5-イル] -N-(1, 3-チアゾール-2-イルメチル) -1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド
	433.2	1-メチル-5-[2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -1 H-インドール-5-イル] -N-[1- (チオフェン-2-イル) エチル] -1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド
	417.2	1-メチル-5-[2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -1 H-インドール-5-イル] -N-[ (1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) メチル] -1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド
	404.2	1-メチル-5-[2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -1 H-インドール-5-イル] -N-(1, 3-オキサゾール-4-イルメチル) -1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド
	417.2	N-[1- (フラン-2-イル) エチル] -1-メチル-5-[2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -1 H-インドール-5-イル] -1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド
	420.2	1-メチル-5-[2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -1 H-インドール-5-イル] -N-(1, 3-チアゾール-5-イルメチル) -1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド

	404.2	N- (イソオキサゾール- 5-イル) - 1-メチル- 5- [2- (3-メチル- 1, 2, 4-オキサジアゾール- 5-イル) - 1 H- インドール- 5-イル] - 1 H- ピラゾール- 3-カルボキサミド	
	417.2	1-メチル- 5- [2- (3-メチル- 1, 2, 4-オキサジアゾール- 5-イル) - 1 H- インドール- 5-イル] - N- [(1-メチル- 1 H- ピラゾール- 5-イル) メチル] - 1 H- ピラゾール- 3-カルボキサミド	10
	413.2	N-ベンジル- 1-メチル- 5- [2- (3-メチル- 1, 2, 4-オキサジアゾール- 5-イル) - 1 H- インドール- 5-イル] - 1 H- ピラゾール- 3-カルボキサミド	
	420.2	1-メチル- 5- [2- (3-メチル- 1, 2, 4-オキサジアゾール- 5-イル) - 1 H- インドール- 5-イル] - N- (1, 3-チアゾール- 4-イルメチル) - 1 H- ピラゾール- 3-カルボキサミド	20
	448.2	N- [(2-クロロピリジン- 4-イル) メチル] - 1-メチル- 5- [2- (3-メチル- 1, 2, 4-オキサジアゾール- 5-イル) - 1 H- インドール- 5-イル] - 1 H- ピラゾール- 3-カルボキサミド	
	414.4	5-メチル- 4- [2- (3-メチル- 1, 2, 4-オキサジアゾール- 5-イル) - 1 H- インドール- 5-イル] - 1 H- イミダゾール- 2-カルボン酸 (ピリミジン- 4-イルメチル) - アミド	30
	414.4	5-メチル- 4- [2- (3-メチル- 1, 2, 4-オキサジアゾール- 5-イル) - 1 H- インドール- 5-イル] - 1 H- イミダゾール- 2-カルボン酸 (ピリダジン- 4-イルメチル) - アミド	40
	418.4	5-メチル- 4- [2- (3-メチル- 1, 2, 4-オキサジアゾール- 5-イル) - 1 H- インドール- 5-イル] - 1 H- イミダゾール- 2-カルボン酸 (5-メチル- 1, 2, 4-オキサジアゾール- 3-イルメチル) - アミド	

	443.5	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c]-1,2,4-トリアゾール-3-イルメチル)-アミド
	403.4	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルメチル)-アミド
	417.4	5-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール-5-イル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルメチル)-アミド

## 【0487】

20

生物学的特性の評価

式Iの化合物の生物学的特性は、他の技術分野で認められているアッセイに加え、下記のアッセイを使用して評価することができる。

## 【0488】

30

EnzoLyte (商標) 520 Generic MMPアッセイキット (AnaSpec Inc.) は、MMP-1、2、3、7、8、9、13及び14などの幾つかのMMPの活性を検出することができる。このキットは、5-FAM/QXL (商標) 520蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) ペプチドを、MMP基質として使用する。無処理のFRETペプチドにおいて、5-FAMの蛍光は、QXL (商標) 520によりクエンチされる。MMPによる2個の別個のフラグメントへの開裂により、5-FAMの蛍光が回復され、励起 / 発光波長 = 490 nm / 520 nmで監視することができる。アッセイは、96 - ウェル又は384 - ウェルマイクロプレートフォーマットを行う。

## 【0489】

好ましい化合物は、<500 nMのIC50を有する。

## 【0490】

40

治療的使用

上記アッセイにより示すことができるよう、本発明の化合物は、MMP-13を阻害するのに有用である。したがって、本発明の化合物は、関節リウマチ、変形性関節症、骨粗鬆症、歯周炎、アテローム性動脈硬化症、鬱血性心不全、多発性硬化症及び腫瘍転移などの疾患の処置に有用である。それらは、薬剤として、特に本明細書に記載された医薬組成物の形態で患者に使用することできる。前述のように、MMP-13は、細胞外基質分解及び細胞プロセス、例えば、増殖、移動 (凝集 / 分散)、分化、血管形成、アポトーシス及び宿主防御に対して主要な役割を果たすと考えられており、したがって、本発明の化合物はまた、以下の疾患の処置にも有用である：

接触性皮膚炎、骨吸収疾患、再灌流障害、喘息、ギラン・バレー症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、移植片対宿主疾患、全身性エリテマトーデス及びインスリン依存性糖尿病、毒素性ショック症候群、アルツハイマー病、糖尿病、炎症性腸疾患、急性及び慢性疼痛ならびに炎症及び心血管疾患の症状、脳卒中、心筋梗塞 (単独もしくは血栓溶解治療後)、熱傷、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、外傷後の二次的多臓器損傷、急性糸球体腎炎、急性炎症成分を有する皮膚病、急性化膿性髄膜炎又は他の中枢神経系障害、血液透

50

析に関連する症候群、白血球フェレーシス、顆粒球輸血関連症候群、及び壊死性腸炎、合併症、例えば、経皮経管冠動脈形成後の再狭窄、外傷性関節炎、敗血症、慢性閉塞性肺疾患及び鬱血性心不全。

【0491】

本発明の背景に開示したように、本発明の化合物は腫瘍転移を処置するのに有用である。これらの疾患には、固形腫瘍、例えば、乳房、気道、脳、生殖器、消化管、尿管、眼、肝臓、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺の癌及びそれらの遠隔転移が含まれるが、これらに限定されない。これらの障害にはまた、リンパ腫、肉腫、及び白血病も含まれる。

【0492】

乳癌の例には、浸潤性腺管癌、浸潤性小葉癌、非浸潤性乳管癌、及び上皮内小葉癌が含まれるが、これらに限定されない。 10

【0493】

気道の癌の例には、小細胞及び非小細胞肺癌、ならびに気管支腺腫及び胸膜肺芽腫及び中皮腫が含まれるが、これらに限定されない。

【0494】

脳癌の例には、脳幹、視覚及び視床下部の神経膠腫、小脳及び大脳の星細胞腫、髓芽細胞腫、上衣細胞腫、ならびに下垂体、神経外胚葉及び松果体の腫瘍が含まれるが、これらに限定されない。

【0495】

末梢神経系腫瘍の例には、神経芽細胞腫、神経節芽細胞腫、及び末梢神経鞘腫瘍が含まれるが、これらに限定されない。 20

【0496】

内分泌系及び外分泌系の腫瘍の例には、甲状腺癌、副腎皮質癌、クロム親和性細胞腫、及びカルチノイド腫瘍が含まれるが、これらに限定されない。

【0497】

男性生殖器の腫瘍には、前立腺及び睪丸癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0498】

女性生殖器の腫瘍には子宮内膜、子宮頸、卵巣、腟、及び外陰癌、ならびに子宮肉腫が含まれるが、これらに限定されない。

【0499】

消化管の腫瘍には、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、脾臓、直腸、小腸、及び唾液腺癌が含まれるが、これらに限定されない。 30

【0500】

尿管の腫瘍には、膀胱、陰茎、腎臓、腎盂、尿管、及び尿道癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0501】

眼癌には、眼内黒色腫及び網膜芽細胞腫が含まれるが、これらに限定されない。

【0502】

肝癌の例には、肝細胞癌（線維層板変異体を有するか又は有しない肝臓細胞癌）、肝芽細胞腫、胆管癌（肝内胆管癌）、及び混合型肝細胞胆管癌が含まれるが、これらに限定されない。 40

【0503】

皮膚癌には、扁平上皮癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚癌、及び非黒色腫皮膚癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0504】

頭頸部癌には、喉頭／下咽頭／鼻咽頭／口咽頭癌、及び口唇及び口腔癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0505】

リンパ腫には、AIDS関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、及び中枢神経系のリンパ腫が含まれるが、これらに限定されない。 50

**【 0 5 0 6 】**

肉腫には、軟組織の肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫、血管肉腫、及び横紋筋肉腫が含まれるが、これらに限定されない。白血病には、急性骨髓性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髓性白血病、及びヘアリーセル白血病が含まれるが、これらに限定されない。

**【 0 5 0 7 】**

形質細胞疾患には、多発性骨髓腫、及びワルデンストレームマクログロブリン血症が含まれるが、これらに限定されない。

**【 0 5 0 8 】**

ヒトの処置について有用であるばかりでなく、これらの化合物はまた、哺乳類、齧歯類などを含む愛玩用動物、外来動物及び家畜の獣医学的処置についても有用である。10

**【 0 5 0 9 】**

上述の疾患及び状態の処置のため、治療有効投与量は、一般に、本発明の化合物の用量当たり約0.01mg～約100mg/kg(体重)の範囲にあり；好ましくは、用量当たり約0.1mg～約20mg/kg(体重)の範囲にある。例えば、70kgの人に投与する場合、用量範囲は、本発明の化合物の用量当たり約0.7mg～約700mgであり、好ましくは、用量当たり約7.0mg～約1400mgであろう。最適な投与量レベル及びパターンを決定するためには、ある程度の日常的な投与量の最適化が必要となるかもしれない。活性成分は、1日に1～6回投与してもよい。

**【 0 5 1 0 】****一般的投与法及び医薬組成物**

医薬品として使用するとき、本発明の化合物は、典型的には医薬組成物の形態で投与する。そのような組成物は、医薬品分野で周知の手順を用いて調製することができ、少なくとも1個の本発明の化合物を含む。本発明の化合物は、単独で投与しても、あるいは、本発明の化合物の安定性を高め、特定の実施態様において本化合物を含む医薬組成物の投与を促進し、溶解性や分散性を増大させ、阻害活性を増大させ、補助的治療をもたらすなどの補助剤と組み合わせて投与してもよい。本発明の化合物は、単独で用いても、あるいは本発明の他の活性物質と共に、また場合により他の薬理学的に活性な物質と共に用いてもよい。一般に、本発明の化合物は、治療有効量又は薬学的有効量で投与するが、診断目的又は他の目的には、より少量で投与してもよい。20

**【 0 5 1 1 】**

純粋な形態又は適切な医薬組成物での本発明の化合物の投与は、医薬組成物の投与法として認められている任意の方法を使用して実施することができる。したがって、投与は、例えば、経口的、口腔(例えば、舌下)内、鼻内、非経口的、局所的、経皮的、腔内、又は直腸内に、固体、半固体、凍結乾燥粉末の形態で、あるいは液体剤型、例えば、錠剤、坐剤、丸剤、軟カプセル剤及び硬ゼラチンカプセル剤、粉剤、液剤、懸濁剤、又はエアゾール剤などの形態で、好ましくは正確な用量の単純な投与に適した単位用量形態で行うことができる。医薬組成物は一般に、従来の医薬担体又は賦形剤、及び活性剤としての本発明の化合物を含み、そして更に他の薬剤、医薬物質、担体、補助剤、希釈剤、溶剤、又はこれらの組合せを含んでもよい。そのような薬学的に許容しうる賦形剤、担体、又は添加剤、ならびに種々の投与様式のための医薬組成物の製造法は、当業者に周知である。30

**【 0 5 1 2 】**

当業者ならば予測するであろうように、特定の医薬製剤に使用される本発明の化合物の形態は、その製剤が有効であるために必要な適切な物理的特性(例えば、水溶解度)を有するもの(例えば、塩)が選択されよう。40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 0 7 D 409/14	(2006.01) C 0 7 D 409/14
C 0 7 D 407/12	(2006.01) C 0 7 D 407/12
C 0 7 D 409/04	(2006.01) C 0 7 D 409/04
C 0 7 D 417/14	(2006.01) C 0 7 D 417/14
C 0 7 D 487/04	(2006.01) C 0 7 D 487/04 1 3 9
A 6 1 K 31/4245	(2006.01) A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K 31/4439	(2006.01) A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/4155	(2006.01) A 6 1 K 31/4155
A 6 1 K 31/506	(2006.01) A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/454	(2006.01) A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/5377	(2006.01) A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/501	(2006.01) A 6 1 K 31/501
A 6 1 P 19/02	(2006.01) A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 29/00	(2006.01) A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 19/10	(2006.01) A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 1/02	(2006.01) A 6 1 P 1/02
A 6 1 P 9/10	(2006.01) A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 9/04	(2006.01) A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 25/00	(2006.01) A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 35/04	(2006.01) A 6 1 P 35/04

(72)発明者 アベイワルダーネ , アシタ

アメリカ合衆国、コネチカット 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8、リッジフィールド、リッジパリー・ロード 9 0 0、ピー・オー・ボックス 3 6 8、ベーリンガー・イングルハイム・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ファーマー , ベネット

アメリカ合衆国、コネチカット 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8、リッジフィールド、リッジパリー・ロード 9 0 0、ピー・オー・ボックス 3 6 8、ベーリンガー・イングルハイム・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ファロー , ニール・アレクサンダー

アメリカ合衆国、コネチカット 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8、リッジフィールド、リッジパリー・ロード 9 0 0、ピー・オー・ボックス 3 6 8、ベーリンガー・イングルハイム・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ガオ , ドンホン・エイ

アメリカ合衆国、コネチカット 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8、リッジフィールド、リッジパリー・ロード 9 0 0、ピー・オー・ボックス 3 6 8、ベーリンガー・イングルハイム・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ハイム - リーター , アレクサンダー

アメリカ合衆国、コネチカット 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8、リッジフィールド、リッジベリー・ロード 9 0 0、ピー・オー・ボックス 3 6 8、ベーリンガー・イングルハイム・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 キーナン , ラナ・ルイス・スミス

アメリカ合衆国、コネチカット 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8、リッジフィールド、リッジパリー・ロード 9 0 0、ピー・オー・ボックス 3 6 8、ベーリンガー・イングルハイム・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ミュゲ , インゴ・アンドレアス

アメリカ合衆国、コネチカット 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8、リッジフィールド、リッジパリー・ロード

ド 900、ピー・オー・ボックス 368、ベーリンガー・イングルハイム・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 テイラ , スティーブン · ジョン

アメリカ合衆国、コネチカット 06877-0368、リッジフィールド、リッジパリー · ロード 900、ピー・オー・ボックス 368、ベーリンガー・イングルハイム・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 シヨン , ツアオミン

アメリカ合衆国、コネチカット 06877-0368、リッジフィールド、リッジパリー · ロード 900、ピー・オー・ボックス 368、ベーリンガー・イングルハイム・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ユ , ヤン

アメリカ合衆国、コネチカット 06877-0368、リッジフィールド、リッジパリー · ロード 900、ピー・オー・ボックス 368、ベーリンガー・イングルハイム・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ツアン , チアン

アメリカ合衆国、コネチカット 06877-0368、リッジフィールド、リッジベリー · ロード 900、ピー・オー・ボックス 368、ベーリンガー・イングルハイム・ファーマシューティカルズ・インコーポレーテッド

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特開平08-151380(JP,A)

国際公開第2006/113458(WO,A1)

国際公開第2003/020699(WO,A1)

国際公開第2006/062093(WO,A1)

国際公開第2006/098308(WO,A1)

FUKUDA Y, THE NOVEL CYCLOPROPAPYRROLINDOLE(CPI) BISALKYLATORS 以下備考, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 英国, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, 1998年 6月 2日, V8 N11, P1387-1390, BEARING METHOXCARBONYL AND TRIFLUOROMETHYL GROUPS  
J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1979年, 53 - 59

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/04~14

C07D 403/04~14

C07D 407/12

C07D 409/04~14

C07D 413/14

C07D 417/14

C07D 487/04

A61K 31/4155~5377

A61P 1/02

A61P 9/04~10

A61P 19/02~10

A61P 25/00

A61P 29/00

A61P 35/04

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )