

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-528606

(P2008-528606A)

(43) 公表日 平成20年7月31日 (2008.7.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 209/18 (2006.01)	C O 7 D 209/18 C S P	4 C O 6 3
A61K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	4 C O 8 6
C07D 413/06 (2006.01)	C O 7 D 413/06	4 C 2 0 4
A61K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A61P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 120 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-553221 (P2007-553221)
 (86) (22) 出願日 平成18年1月25日 (2006.1.25)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年9月14日 (2007.9.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/002736
 (87) 国際公開番号 W02006/081343
 (87) 国際公開日 平成18年8月3日 (2006.8.3)
 (31) 優先権主張番号 60/647,307
 (32) 優先日 平成17年1月26日 (2005.1.26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500137976
 アベンティス・ファーマスーティカルズ・
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国ニュージャージー州088
 07、ブリッジウォーター、コーポレート
 ドライブ55
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸

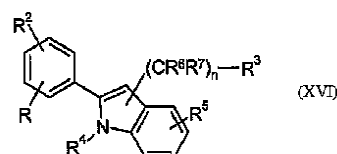
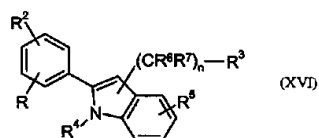
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロスタグランジンD₂受容体アンタゴニストとしての2-フェニルインドール類

(57) 【要約】

本発明は、式(XVI)

【化1】



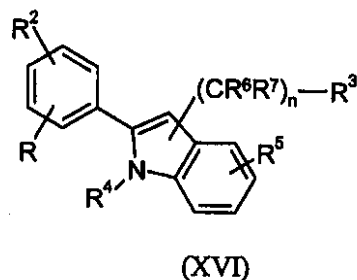
(式中R、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びnは本明細書において定義されるとおりである)の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物、薬学的有効量の1つ若しくはそれ以上の式(XVI)の化合物を薬学的に許容しうる担体との混合状態で含む医薬組成物、PGD₂-媒介障害(アレルギー性疾患(例えばアレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支ぜん息及び食物アレルギー)、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化を伴う障害、アナフィラキシーショック、気管支収縮、気管支炎、じんま疹、湿疹、かゆ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (XVI) :

【化 1】



10

[式中 :

R は、 R^1SO_2- 、 R^1SO- 、 R^1S- 、 R^1CO- 、 $R^8-C(=O)-NH-$ 、又は R^8-SO_2-NH- であり ;

R^1 は、アルキル、アルケニル、若しくはアルキニル (これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される)、

シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、若しくは多環式アルカアリール (これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の環基置換基で場合により置換される) であるか、又は

20

R が R^1SO_2- もしくは R^1CO- である場合に $-NR'R''$ であり ;

R' は水素、

アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、若しくは多環式アルカアリール (これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の環基置換基で場合により置換される)、又は

アルキル、アルケニル若しくはアルキニル (これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される) であり ;

R'' は、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり ;

R^2 は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ又はアルキニルオキシであり ;

30

R^3 は、アシル、シアノ、カルボキシ、酸生物学的等価体、 $-C(=O)-NY^1Y^2$ 、

アロイル若しくはヘテロアロイル (これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の環基置換基で場合により置換される)、

アルキル、アルケニル若しくはアルキニル (これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される)、又は

アルコキシ、アルケニルオキシ若しくはアルキニルオキシ (これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される) であり ;

Y^1 および Y^2 は、それぞれ独立して水素、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアミノ、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアミノ、又は

アルキル、アルケニル若しくはアルキニル (これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される) であり ;

40

R^4 は、水素、アシル、アロイル、ヘテロアリール、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアルキルスルホニル、 $-C(=O)-NY^4Y^5$ 、 $-C(=O)-O-Y^6$ 、

アルキル、アルケニル若しくはアルキニル (これらはそれぞれアリール、ヘテロアリール、カルボキシ、アルコシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アロイル、ヘテロアロイル又はアシルで場合により置換される)、又は

(C_2-C_6) - アルキル、アルケニル若しくはアルキニル (これらはそれぞれハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで置換される) で

50

あり；

Y^4 および Y^5 は、それぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

Y^6 はアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^5 は、水素、ハロ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ又はハロアルキニルオキシであり；

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^8 は、アルキル、アルケニル、若しくはアルキニル（これらはそれぞれ1つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される）、又は

アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、若しくは多環式アルカアリール（これらはそれぞれ1つ又はそれ以上の環基置換基で場合により置換される）であり；そして

n は、1～6であるか又は R^3 がカルボキシ、酸生物学的等価体もしくは $-C(O)-NY^1Y^2$ である場合には0であり；

ただし R^1 がアミノである場合、 R^4 は水素でありそして n は1～6である]

の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項2】

n が1～3であるか、又は R^3 がカルボキシ、酸生物学的等価体、若しくは $-C(O)-NY^1Y^2$ である場合には0である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

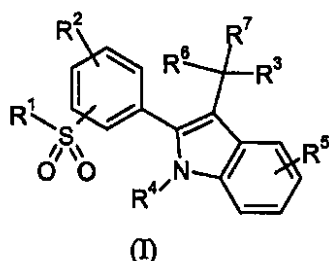
【請求項3】

n が1～3であるか、又は R^3 がカルボキシ、酸生物学的等価体、若しくは $-C(O)-NY^1Y^2$ である場合には0である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項4】

化合物が、式(I)：

【化2】



である請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項5】

式中、

R は、 R^1SO_2- 、 R^1SO- 、 R^1S- 、 $R^8-C(=O)-NH-$ 又は R^8-SO_2-NH- であり；

R^1 は、アルキル、アルケニル若しくはアルキニル（これらはそれぞれ1つ又はそれ以

上の脂肪族基置換基で場合により置換される)、

アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル(これらはそれぞれ1つ又はそれ以上の環基置換基で場合により置換される)であるか、又は

Rが R^1SO_2- である場合には $-NR'R''$ であり;

R'は水素、

アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル、若しくはシクロアルキルアリール(これらはそれぞれ1つ又はそれ以上の環基置換基で場合により置換される)、又は

アルキル、アルケニル若しくはアルキニル(これらはそれぞれ1つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される)であり;

R''は水素、アルキルであり;

R²は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、又はアルコキシであり;

R³は、アシル、シアノ、カルボキシ、酸生物学的等価体、 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、アルキル(これは1つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される)、又はアルコキシ(これは1つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される)、

Y¹およびY²は、それぞれ独立して水素、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアミノ、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアミノ、又はアルキル(これは1つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される)であり;

R⁴は、水素、アシル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアルキルスルホニル、 $-C(O)-NY^4Y^5$ 、 $-C(O)-O-Y^6$ 、

アルキル、アルケニル若しくはアルキニル(これらはそれぞれカルボキシ、アルコシカルボニル又はアシルで場合により置換される)、又は

(C_2-C_6) -アルキル、アルケニル若しくはアルキニル(これらはそれぞれヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで置換される)であり;

Y⁴及びY⁵はそれぞれ独立して水素、又はアルキルであり;

Y⁶はアルキルであり;

R⁵は、水素、ハロ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ又はハロアルキニルオキシであり;

R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して、水素、又はアルキルであり;そして

R⁸は、アルキル(これは1つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される)、又は

アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル、シクロアルキルアリール、ヘテロアリールシクロアルキル、若しくはシクロアルキルヘテロアリール(これらはそれぞれ1つ又はそれ以上の環基置換基で場合により置換される)である;

請求項4に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項6】

式中、

Rは、 R^1SO_2- 、 $R^8-C(=O)-NH-$ 又は R^8-SO_2-NH- であり;

R¹は、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、又は $-NR'R''$ であり;

R'は、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル、シクロアルキルアリール、ヘテロアリールシクロアルキル、シクロアルキルヘテロアリール、

アリール若しくはヘテロアリール(これらはそれぞれアルキル、ハロ又はハロアルキル

で場合により置換される)、又は

アルキル(これはシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールで場合により置換され、ここで該シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールはアルキル、ハロ又はハロアルキルで場合により置換される)であり;

R' は水素又はアルキルであり;

R^2 は、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル又はアルコキシであり;

R^3 は、アシル、シアノ、カルボキシ、酸生物学的等価体、 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、

アルキル(ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで場合により置換される)、又は

アルコキシ(これはヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで場合により置換される)であり、

Y^1 及び Y^2 はそれぞれ独立して水素、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はアルキル(これはカルボキシ又はアルコキシカルボニルで場合により置換される)であり;

R^4 は、水素、アシル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアルキルスルホニル、アリールアルキル、 $-C(O)-NY^4Y^5$ 、 $-C(O)-O-Y^6$ 、

アルキル(これはカルボキシ、アルコキシカルボニル又はアシルで場合により置換される)、又は (C_2-C_6) -アルキル(これはヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで置換される)であり;

Y^4 及び Y^5 は、それぞれ独立して水素又はアルキルであり;

Y^6 はアルキルであり;

R^5 は、水素、ハロ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシであり;

R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素又はアルキルであり;そして

R^8 は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル、又はシクロアルキルアリールである;

請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

式中、

R は、 R^1SO_2- 、 $R^8-C(=O)-NH-$ 又は R^8-SO_2-NH- であり;

R^1 は、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル又は $-NR'R''$ であり;

R' は、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル、シクロアルキルアリール、アリール(これはアルキル、ハロ又はハロアルキルで場合により置換される)、又はアルキル(これはシクロアルキル又はアリールで場合により置換され、ここで該アリールはアルキル、ハロ又はハロアルキルで場合により置換される)であり;

R'' は、水素又はアルキルであり;

R^2 は、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル又はアルコキシであり;

R^3 は、アシル、シアノ、カルボキシ、酸生物学的等価体、 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、アルキル(これはヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで場合により置換される)、又はアルコキシ(これはヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで場合により置換される)、

Y^1 及び Y^2 はそれぞれ独立して水素、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアミノ、又はアルキル(これはカルボキシ又はアルコキシカルボニルで場合により置換される)であり;

R^4 は、水素、アシル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールアルキル、 $-C(O)-NY^4Y^5$ 、 $-C(O)-O-Y^6$ 、

アルキル（これはカルボキシ、アルコキシカルボニル又はアシルで場合により置換される）、又は

($C_2 - C_6$) - アルキル（これはヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで置換される）であり；

Y^4 及び Y^5 はそれぞれ独立して水素又はアルキルであり；

Y^6 はアルキルであり；

R^5 は、水素、ハロ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシであり；

R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素又はアルキルであり；そして

R^8 は、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル、又はシクロアルキルアリールである；

10

請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

R が R^1SO_2 - である、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

R が R^1SO_2 - であり、そして R^1 が $-NR'R''$ である、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

20

【請求項 10】

R が R^1SO_2 - であり；

R^1 が $-NR'R''$ であり；

R' がシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル又はシクロアルキルアリールであり；そして

R'' が水素又はアルキルである；

請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

30

【請求項 11】

R が R^1SO_2 - であり、 R^1 が $-NR'R''$ であり、 R' がシクロアルキルであり、そして R'' が水素又はアルキルである、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 12】

R が R^8-SO_2-NH- である、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

40

【請求項 13】

R^2 がハロである、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 14】

R^2 がクロロである、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 15】

R^2 がアルキル、アルコキシ又はハロアルキルである、請求項 4 に記載の化合物又はそ

50

の薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 16】

R^2 がメチル、メトキシ又は $-CF_3$ である、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 17】

R^3 が $-C(O)-NY^1Y^2$ 、カルボキシ、酸生物学的等価体；又はヒドロキシで置換されたアルキルである；請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

10

【請求項 18】

R^3 が $-COOH$ である、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 19】

R^4 が水素、アルキル又はアリールアルキルである、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

20

【請求項 20】

R^4 が水素である、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 21】

R^5 が水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ又はハロアルコキシである、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 22】

R^6 及び R^7 が両方とも水素である、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

30

【請求項 23】

式中、

R が R^1SO_2- であり；

R^1 が $-NR'R''$ であり；

R^2 がハロであり；

R^3 が $-C(O)-NY^1Y^2$ 、カルボキシ、酸生物学的等価体；又はヒドロキシで置換されたアルキルであり；

R^4 が水素、アルキル又はアリールアルキルであり；

40

R^5 が水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ又はハロアルコキシであり；そして

R^6 及び R^7 が両方とも水素である；

請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 24】

式中、

R が R^1SO_2- であり；

R^1 が $-NR'R''$ であり；

50

R' がシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル、シクロアルキルア
リール、又はアルキル（これはシクロアルキル又はアリールで場合により置換され、こ
こで該アリールはハロアルキルで場合により置換される）であり；

R'' が水素又はアルキルであり；

R² がハロであり；

R³ が - C (O) - N Y¹ Y²、カルボキシ、又は酸生物学的等価体であり；

Y¹ 及び Y² がそれぞれ独立して水素、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、又は
カルボキシ若しくはアルコキシカルボニルで置換されたアルキルであり；

R⁴ が水素、アルキル又はアリールアルキルであり；

R⁵ が水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ又はハロアルコキシであり；そ
して

R⁶ 及び R⁷ が両方とも水素である；

請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、そ
の薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和
物もしくは溶媒和物。

【請求項 25】

式中、

R が R¹ S O₂ - であり；

R¹ がピペリジニル又は - N R' R'' であり；

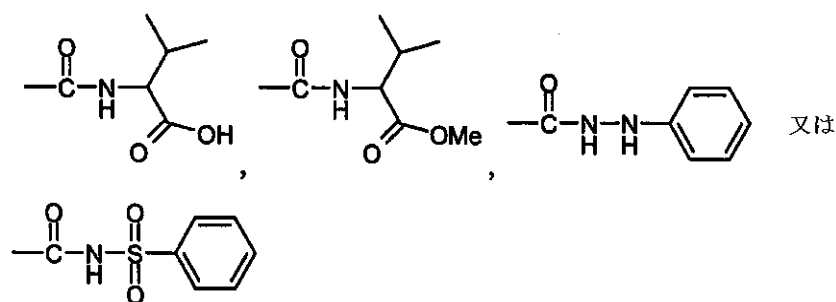
R' が水素、シクロヘプタン、シクロヘプタン - メチレン、シクロヘキサン、シクロヘ
キサン - メチレン、シクロヘキサン - エチレン、シクロペンタン、ビシクロ [2 . 2 . 1
] ヘプタン、インダニル、フェニル、テトラヒドロピラニル、トリシクロ [3 . 3 . 1 .
1 3 . 7] デカン - メチレン、メチル、イソプロピル、イソペンチル、n - ヘキサニル、
ベンジル、又は 4 - トリフルオロメチル - ベンジルであり；

R'' が水素又はメチルであり；

R² がクロロであり；

R³ がカルボキシ、- C H₂ - O H、- C (O) - N H₂、- C (= O) - N H - S O₂ -
C H₃、5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、

【化 3】



であり；

R⁴ が水素、メチル又はベンジルであり；

R⁵ が水素、クロロ、ヒドロキシ、メチル、イソプロピル、t - ブチル、メトキシ又は
トリフルオロメトキシであり；そして

R⁶ 及び R⁷ が両方とも水素である；

請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、そ
の薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和
物もしくは溶媒和物。

【請求項 26】

式中：

R が R¹ S O₂ - であり；

R¹ が - N R' R'' であり；

10

20

30

40

50

R' がシクロヘプタン、シクロヘプタン - メチレン、シクロヘキサン、シクロヘキサン - メチレン、シクロヘキサン - エチレン、シクロペンタン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、インダニル、テトラヒドロピラニル、トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン - メチレン、イソプロピル、イソペンチル、

n - ヘキサニル、ベンジル、又は 4 - トリフルオロメチル - ベンジルであり；

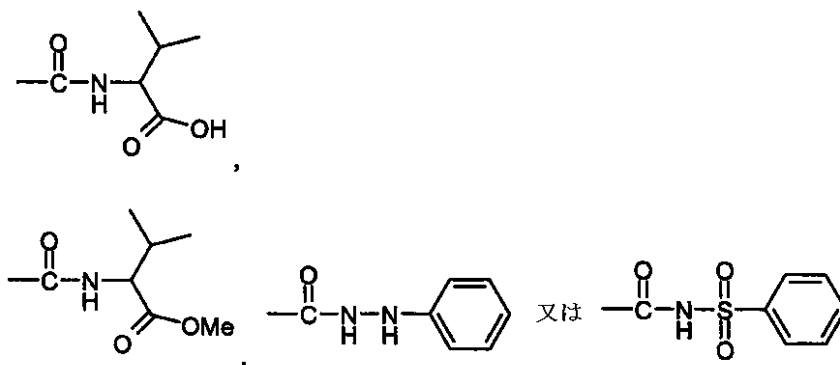
R'' が水素又はメチルであり；

R² がクロロであり；

R³ がカルボキシ、-C(O)-NH₂、5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、

【化 4】

10



20

であり；

R⁴ が水素、メチル又はベンジルであり；

R⁵ が水素、クロロ、ヒドロキシ、メチル、イソプロピル、t - ブチル、メトキシ又はトリフルオロメトキシであり；そして

R⁶ 及び R⁷ が両方とも水素である；

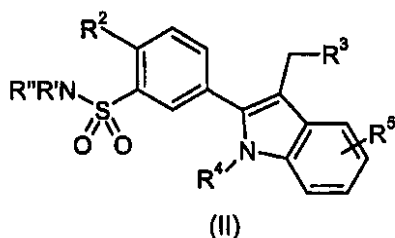
請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 27】

化合物が式 (II)：

30

【化 5】



の化合物である、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

40

【請求項 28】

R' がシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル又はシクロアルキルアリールであり、そして R'' が水素又はアルキルである、請求項 27 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 29】

R' がシクロアルキルであり、そして R'' が水素又はアルキルである、請求項 27 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは

50

溶媒和物。

【請求項 3 0】

R^2 がハロである、請求項 2 7 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 3 1】

R^2 がクロロである、請求項 2 7 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 3 2】

R^2 がアルキル、アルコキシ又はハロアルキルである、請求項 2 7 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 3 3】

R^2 がメチル、メトキシ又は $-CF_3$ である、請求項 2 7 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 3 4】

R^3 が $-C(O)-NY^1Y^2$ 、カルボキシ、酸生物学的等価体；又はヒドロキシで置換されたアルキルである、請求項 2 7 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 3 5】

R^3 が $-COOH$ である、請求項 2 7 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 3 6】

R^4 が水素、アルキル又はアリーラルアルキルである、請求項 2 7 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 3 7】

R^4 が水素である、請求項 2 7 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 3 8】

R^5 が水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ又はハロアルコキシである、請求項 2 7 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 3 9】

式中、

R' がシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル、シクロアルキルアリール、又はアルキル（シクロアルキル又はアリールで場合により置換され、ここで該アリールはハロアルキルで場合により置換される）であり；

R'' が水素又はアルキルであり；

R^2 がハロであり；

R^3 が $-C(O)-NY^1Y^2$ 、カルボキシ、酸生物学的等価体；又はヒドロキシで置換されたアルキルであり；

R^4 が水素、アルキル又はアリーラルアルキルであり；そして

R^5 が水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ又はハロアルコキシである；

10

20

30

40

50

請求項 27 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 40】

式中、

R¹ がシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル若しくはシクロアルキルアリール、又はアルキル、若しくはシクロアルキルで置換されたアルキルであり；

R¹ が水素又はアルキルであり；

R² がハロゲンであり；

R³ が - C (O) - N Y¹ Y²、カルボキシ、又は酸生物学的等価体であり；

Y¹ 及び Y² がそれぞれ独立して水素、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、又はカルボキシ若しくはアルコキシカルボニルで置換されたアルキルであり；

R⁴ が水素、アルキル又はアリールアルキルであり；そして

R⁵ が水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はハロゲンアルコキシである；

請求項 27 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 41】

式中、

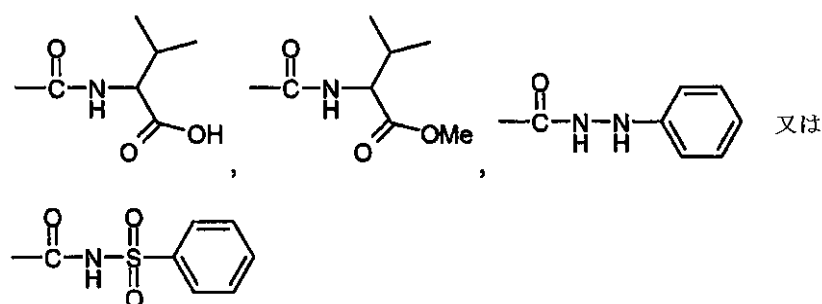
R¹ が水素、シクロヘプタン、シクロヘプタン - メチレン、シクロヘキサン、シクロヘキサン - メチレン、シクロヘキサン - エチレン、シクロペンタン、ビスシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、インダニル、フェニル、テトラヒドロピラニル、トリシクロ [3 . 3 . 1 . 1 3 . 7] デカン - メチレン、メチル、イソプロピル、イソペンチル、n - ヘキサニル、ベンジル又は 4 - トリフルオロメチル - ベンジルであり；

R¹ が水素又はメチルであり；

R² がクロロゲンであり；

R³ がカルボキシ、- CH₂ - OH、- C (O) - NH₂、- C (= O) - NH - SO₂ - CH₃、5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、

【化 6】



であり；

R⁴ が水素、メチル又はベンジルであり；そして

R⁵ が水素、クロロ、ヒドロキシ、メチル、イソプロピル、t - ブチル、メトキシ又はトリフルオロメトキシである；

請求項 27 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 42】

式中、

R¹ がシクロヘプタン、シクロヘプタン - メチレン、シクロヘキサン、シクロヘキサン - メチレン、シクロヘキサン - エチレン、シクロペンタン、ビスシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、インダニル、テトラヒドロピラニル、トリシクロ [3 . 3 . 1 . 1 3 . 7] デカン

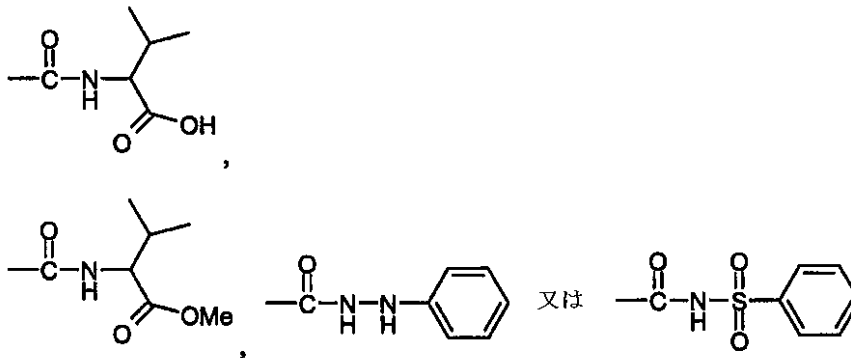
- メチレン、イソプロピル、イソペンチル、n - ヘキサニル、ベンジル又は 4 - トリフル
オロメチル - ベンジルであり；

R¹ が水素又はメチルであり；

R² がクロロであり；

R³ がカルボキシ、- C (O) - NH₂、5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 -
オキサジアゾール - 2 - イル、

【化 7】



であり；

R⁴ が水素、メチル又はベンジルであり；そして

R⁵ が水素、クロロ、ヒドロキシ、メチル、イソプロピル、t - ブチル、メトキシ又は
トリフルオロメトキシである；

請求項 27 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、
その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水
和物もしくは溶媒和物。

【請求項 43】

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インド
ール - 3 - イル] - 酢酸；

{ 2 - [3 - (ピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルスルファモイル) - 4 - クロ
ロ - フェニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 酢酸；

[2 - (4 - クロロ - 3 - ヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール -
3 - イル] - 酢酸；

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (インダン - 2 - イルスルファモイル) - フェニル] - 1 H
- インドール - 3 - イル } - 酢酸；

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロペンチルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インド
ール - 3 - イル] - 酢酸；

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (2 , 2 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - フェニル
] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 酢酸；

[2 - (4 - クロロ - 3 - イソプロピルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドー
ール - 3 - イル] - 酢酸；

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (2 - シクロヘキシル - エチルスルファモイル) - フェニル
] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 酢酸；

[2 - (4 - クロロ - 3 - フェニルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール -
3 - イル] - 酢酸；

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキシルメチル - スルファモイル) - フェニル] -
1 H - インドール - 3 - イル } - 酢酸；

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (1 - エチル - プロピルスルファモイル) - フェニル] - 1
H - インドール - 3 - イル } - 酢酸；

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘブチルメチル - スルファモイル) - フェニル] -
1 H - インドール - 3 - イル } - 酢酸；

(2 - { 4 - クロロ - 3 - [(トリシクロ [3 . 3 . 1 . 1 3 , 7] デカン - 1 - イル

10

20

30

40

50

- メチル) - スルファモイル] - フェニル} - 1 H - インドール - 3 - イル) - 酢酸 ;
- [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘプチルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;
- { 2 - [4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルスルファモイル) - フェニル] - 1 H - インドール - 3 - イル} - 酢酸 ;
- { 2 - [4 - クロロ - 3 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1 H - インドール - 3 - イル} - 酢酸 ;
- [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;
- [2 - (4 - クロロ - 3 - スルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ; 10
- [5 - tert - ブチル - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;
- [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;
- [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - イソプロピル - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;
- [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;
- [2 - (3 - ベンジルスルファモイル - 4 - クロロ - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ; 20
- { 2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキシル - メチル - スルファモイル) - フェニル] - 1 H - インドール - 3 - イル} - 酢酸 ;
- { 2 - [4 - クロロ - 3 - (4 - トリフルオロメチル - ベンジルスルファモイル) - フェニル] - 1 H - インドール - 3 - イル} - 酢酸 ;
- [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;
- [1 - ベンジル - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;
- { 2 - [4 - クロロ - 3 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル} - 酢酸 ; 30
- (S) - 2 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - アセチルアミノ } - 3 - メチル - 酪酸 ;
- (S) - 2 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - アセチルアミノ } - 3 - メチル - 酪酸 ;
- [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 2 - ジメチルアミノ - エチルエステル ;
- 2 - クロロ - N - シクロヘキシル - 5 - [3 - (5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - ベンゼンスルホンアミド ; 40
- 5 - [3 - (2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 2 - オキソ - エチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 2 - クロロ - N - シクロヘキシル ベンゼンスルホンアミド ;
- 2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - アセトアミド ;
- 2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] - アセトアミド ;
- [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステル ;
- 2 - クロロ - N - シクロヘキシル - 5 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル] - ベンゼンスルホンアミド ; 50

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

[5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

[6 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

{ 2 - [3 - (シクロヘキシル - メチル - スルファモイル) - フェニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 酢酸 ;

[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

2 - [2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - プロピオン酸 ;

[2 - (4 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

[2 - (3 - クロロ - 4 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 4 - メチル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステル ;

[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

[2 - (3 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 - クロロフェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキサカルボニル - アミノ) - フェニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 酢酸 ;

2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 ; 又は

2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 ;

である、請求項 1 に記載の化合物若しくは薬学的に許容しうるエステルプロドラッグ又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物。

【請求項 4 4】

薬学的有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を、薬学的に許容しうる担体との混合状態で含む、医薬組成物。

【請求項 4 5】

薬学的有効量の請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を、薬学的に許容しうる担体との混合状態で含む、医薬組成物。

【請求項 4 6】

アレルギー性疾患、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化を伴う障害、アナフィラキシーショック、気管支収縮、気管支炎、じんま疹、湿疹、かゆみを伴う疾患、かゆみに伴う行動の結果として二次的に生じる疾患、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血性再灌流障害

10

20

30

40

50

、脳血管障害、慢性関節リウマチ、胸膜炎、又は潰瘍性大腸炎の処置を必要とする患者において、該患者に薬学的有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を投与することからなる、該疾患を処置するための方法。

【請求項 4 7】

かゆみに伴う行動の結果として二次的に生じる疾患が、白内障、網膜剥離、炎症、感染又は睡眠障害である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

処置を必要とする患者において、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支ぜん息、食物アレルギー、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化に伴う障害、アナフィラキシーショック、気管支収縮、気管支炎、じんま疹、湿疹、アトピー性皮膚炎、じんま疹、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血性再灌流障害、脳血管障害、慢性関節リウマチ、胸膜炎又は潰瘍性大腸炎を処置するための方法であって、該患者に薬学的有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を投与することからなる、方法。

10

【請求項 4 9】

アレルギー性疾患の処置を必要とする患者において、該患者に薬学的有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を投与することからなる、該疾患を処置する方法。

20

【請求項 5 0】

気管支ぜん息の処置を必要とする患者において、該患者に薬学的有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を投与することからなる、該疾患を処置する方法。

【請求項 5 1】

アレルギー性鼻炎の処置を必要とする患者において、該患者に薬学的有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を投与することからなる、該疾患を処置する方法。

30

【請求項 5 2】

アレルギー性皮膚炎の処置を必要とする患者において、該患者に薬学的有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を投与することからなる、該疾患を処置する方法。

【請求項 5 3】

アレルギー性結膜炎の処置を必要とする患者において、該患者に薬学的有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を投与することからなる、該疾患を処置する方法。

40

【請求項 5 4】

慢性閉塞性肺疾患の処置を必要とする患者において、該患者に薬学的有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を投与することからなる、該疾患を処置する方法。

【請求項 5 5】

薬学的有効量の請求項 1 に記載の化合物、抗ヒスタミン薬、ロイコトリエンアンタゴニスト、ベータアゴニスト、PDE 4 阻害剤、TP アンタゴニスト及びCrTh2 アンタゴ

50

ニストからなる群より選択される化合物を、薬学的に許容しうる担体との混合状態で含む、医薬組成物。

【請求項 56】

抗ヒスタミン薬がフェキソフェナジン、ロラタジン又はセチリジンであり、ロイコトリエンアンタゴニストがモンテルカスト又はザフィルルカストであり、ベータアゴニストがアルブテロール、サルブテロール又はテルブタリンであり、PDE 4 阻害剤がロフルミラスト又はシロミラストであり、TPアンタゴニストがラマトロバンであり、そしてCrTh2アンタゴニストがラマトロバンである、請求項 51 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本出願は、米国特許仮出願第60/647,307号（2005年1月26日出願）の利益を主張する。

【0002】

本発明は、2-フェニル-インドール化合物、それらの製造、これらの化合物を含有する医薬組成物、及びプロスタグランジンD2受容体の阻害により調節することができる疾患状態の処置におけるそれらの医薬用途に関する。

【背景技術】

【0003】

アレルギー性鼻炎、気管支ぜん息、アレルギー性結膜炎及びアトピー性皮膚炎を有する患者における局所アレルギー性チャレンジは、鼻及び気管支の洗浄液、涙並びにスキンシャンプー液におけるプロスタグランジンD2「(PGD2)」レベルの急速な上昇を生じることが示されてきた。PGD2は多くの炎症性作用、例えば結膜及び皮膚における脈管浸透性の増加、鼻気道抵抗の増加、気道狭窄並びに結膜及び気管への好酸球浸潤を有する。

20

【0004】

PGD2は、免疫学的チャレンジに対して肥満細胞から産生されるアラキドン酸の主要なシクロオキシゲナーゼ産物である[Lewis, RA, Soter NA, Diamond PT, Austen KF, Oates J A, Roberts LJ II, prostaglandin D2 generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE, J. Immunol. 129, 1627 - 1631, 1982]。主要なPGD2源である活性化された脂肪細胞は、ぜん息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性皮膚炎及び他の疾患のような状態におけるアレルギー性応答を促進する際に重要な役割を果たすものの一つである[Brightling CE, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ, New Insights into the role of the mast cell in asthma, Clin Exp Allergy 33, 550 - 556, 2003]。

30

【0005】

PGD2の作用の多くは、D型プロスタグランジン(「DP」)受容体、上皮及び平滑筋で発現されたGタンパク質 - 共役受容体に対するその作用により媒介される。

【0006】

ぜん息において、気道上皮は、疾患の進行を促進する炎症性サイトカイン及びケモカインの重要な供給源であると長い間認識されてきた[Holgate S, Lackie P, Wilson S, Roche W, Davies D, Bronchial Epithelium as a Key Regulator of Airway Allergen Sensitization and Remodeling in Asthma, Am J Respir Crit Care Med. 162, 113 - 117, 2000]。ぜん息の実験的マウスモデルにおいて、DP受容体は、抗原チャレンジに対して気道上皮において劇的に上向き調節される[Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Kimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S, prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma, Science 287, 2013 - 2017, 2000]。DP受容体を欠損しているノックアウトマウスにおいて、気道過反応性及び慢性炎症の顕著な減少がある。[Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Kimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S, prostaglandin D2 as a mediator of aller

40

50

gic asthma, Science 287, 2013 - 2017, 2000] ; ヒトぜん息の主要な特徴のうちの 2 つである。

【 0 0 0 7 】

DP受容体はまた、くしゃみ、かゆみ、鼻漏及び鼻うっ血の症状により特徴づけられるよく見られるアレルギー性疾患であるヒトアレルギー性鼻炎に関与すると考えられている。鼻腔へのPGD2の局所投与は、鼻うっ血の用量依存性増加をもたらす[Doyle WJ, Boehm S, Skoner DP, Physiologic responses to intranasal dose - response challenges with histamine, methacholine, bradykinin, and prostaglandin in adult volunteers with and without nasal allergy, J Allergy Clin Immunol. 86(6 Pt 1), 924 - 35, 1990]。

【 0 0 0 8 】

DP受容体アンタゴニストは、モルモットの実験的ぜん息モデルにおいて気道炎症を減少することが示された[Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H (2001), Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S - 5751, J Pharmacol Exp Ther. 298(2), 411 - 9, 2001]。従ってPGD2は、DP受容体に対して作用し、そしてアレルギー性ぜん息の特定の重要な特徴の誘発において重要な役割を果たすと思われる。

【 0 0 0 9 】

DPアンタゴニストは、複数の種におけるアレルギー性鼻炎の症状を緩和するのに有効であることが示されており、そしてより詳細には、アレルギー性鼻炎の最も明白な症状である抗原誘導鼻うっ血を抑制することが示されている[Jones, T. R., Savoie, C., Robichaud, A., Sturino, C., Scheigetz, J., Lachance, N., Roy, B., Boyd, M., Abraham, W., Studies with a DP receptor antagonist in sheep and guinea pig models of allergic rhinitis, Am. J. Resp. Crit. Care Med. 167, A218, 2003 ; 及び Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S - 5751. J Pharmacol Exp Ther. 298(2), 411 - 9, 2001]。

【 0 0 1 0 】

DPアンタゴニストはまた、アレルギー性結膜炎及びアレルギー性皮膚炎の実験モデルにおいて有効である[Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S - 5751. J Pharmacol Exp Ther. 298(2), 411 - 9, 2001 ; 及び Torisu K, Kobayashi K, Iwahashi M, Nakai Y, Onoda T, Nagase T, Sugimoto I, Okada Y, Matsumoto R, Nanbu F, Ohuchida S, Nakai H, Toda M, Discovery of a new class of potent, selective, and orally active prostaglandin D₂ receptor antagonists, Bioorg. & Med. Chem. 12, 5361 - 5378, 2004]。

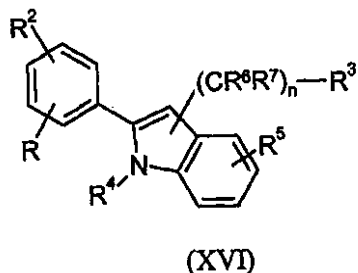
【 発明の開示 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 1 】

本発明は、式(XVI)：

【 化 1 】



[式中：

R は、R¹SO₂ - 、 R¹SO - 、 R¹S - 、 R¹CO - 、 R⁸ - C(=O) - NH - 、 又は

10

20

30

40

50

$R^8 - SO_2 - NH -$ であり；

R^1 は、アルキル、アルケニル、若しくはアルキニル（これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される）、

シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、若しくは多環式アルカアリール（これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の環基置換基で場合により置換される）であるか、又は

R が $R^1 SO_2 -$ もしくは $R^1 CO -$ である場合に $-NR'R''$ であり；

R' は水素、

アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、若しくは多環式アルカアリール（これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の環基置換基で場合により置換される）、又は

アルキル、アルケニル若しくはアルキニル（これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される）であり；

R'' は、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^2 は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ又はアルキニルオキシであり；

R^3 は、アシル、シアノ、カルボキシ、酸生物学的等価体、 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、

アロイル若しくはヘテロアロイル（これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の環基置換基で場合により置換される）、

アルキル、アルケニル若しくはアルキニル（これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される）、又は

アルコキシ、アルケニルオキシ若しくはアルキニルオキシ（これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される）であり；

Y^1 および Y^2 は、それぞれ独立して水素、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアミノ、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアミノ、又は

アルキル、アルケニル若しくはアルキニル（これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される）であり；

R^4 は、水素、アシル、アロイル、ヘテロアリール、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアルキルスルホニル、 $-C(O)-NY^4Y^5$ 、 $-C(O)-O-Y^6$ 、

アルキル、アルケニル若しくはアルキニル（これらはそれぞれアリール、ヘテロアリール、カルボキシ、アルコシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アロイル、ヘテロアロイル又はアシルで場合により置換される）、又は

$(C_2 - C_6) -$ アルキル、アルケニル若しくはアルキニル（これらはそれぞれハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで置換される）であり；

Y^4 および Y^5 は、それぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

Y^6 はアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^5 は、水素、ハロ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ又はハロアルキニルオキシであり；

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^8 は、アルキル、アルケニル、若しくはアルキニル（これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される）、又は

アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、若しくは多環式アルカアリール（これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の

環基置換基で場合により置換される)であり;そして

n は、1 ~ 6 であるか又は R^3 がカルボキシ、酸生物学的等価体もしくは $-C(O)-NY^1Y^2$ である場合には 0 であり;

ただし R^1 がアミノである場合、 R^4 は水素でありそして n は 1 ~ 6 である]

の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物に関する。

【0012】

本発明の別の局面は、薬学的有効量の 1 つ又はそれ以上の式(XVI)の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を、薬学的に許容しうる担体との混合状態で含む医薬組成物である。

10

【0013】

本発明の別の局面は、アレルギー性疾患(例えばアレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支ぜん息及び食物アレルギー)、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化を伴う障害、アナフィラキシーショック、気管支収縮、気管支炎、じんま疹、湿疹、かゆみを伴う疾患(例えばアトピー性皮膚炎及びじんま疹)、かゆみに伴う行動(例えばひっかくこと及びたたくこと)の結果として二次的に生じる疾患(例えば白内障、網膜剥離、炎症、感染又は睡眠障害)、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血性再灌流障害、脳血管障害、慢性関節リウマチ、胸膜炎、潰瘍性大腸炎などを含むがこれらに限定されない PGD2 - 媒介障害に罹患した患者を、該患者に薬学的有効量の式(XVI)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を投与することにより処置する方法である。

20

【0014】

用語の定義

上で使用される場合、及び発明の説明全体を通して、以下の用語は、他に指示がなければ、以下の意味を有すると理解されるべきである:

「酸生物学的等価体」は、カルボキシ基と広範に類似した生物学的特性を生じる化学的及び物理的類似性を有する基を意味する(Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 「Bioisosterism In Drug Design」 21、283 (1986); Yun, Hwahak Sekye, 「Application of Bioisosterism to New Drug Design」 33、576 - 579、(1933); Zhao, Huaxue Tongbao, 「Bioisosteric Replacement And Development Of Lead Compounds In Drug Design」 34 - 38、(1995); Graham, Theochem, 「Theoretical Studies Applied To Drug Design ab initio Electronic Distributions In Bioisosteres」 343、105 - 109、(1995)を参照のこと)。典型的な酸生物学的等価体としては、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-CH_2OH$ 、 $-C(O)-CH_2SH$ 、 $-C(O)-NH-CN$ 、スルホ、ホスホノ、アルキルスルホニルカルバモイル、テトラゾリル、アリールスルホニルカルバモイル、N - メトキシカルバモイル、ヘテロアリールスルホニルカルバモイル、3 - ヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1,2 - ジオン、3,5 - ジオキソ - 1,2,4 - オキサジアゾリジニル、5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル、又はヒドロキシヘテロアリール、例えば3 - ヒドロキシイソオキサゾリル、3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピラゾリルなどが挙げられる。

30

40

【0015】

「アシル」は、 $H-CO-$ または(脂肪族又はシクリル) - $CO-$ を意味する。特定のアシルとしては、低級アルキルを含有する低級アルカノイルが挙げられる。典型的なアシルとしては、ホルミル、アセチル、プロパノイル、2 - メチルプロパノイル、ブタノイル、パルミトイル、アクリロイル、プロピノイル、及びシクロヘキシルカルボニルが挙げられる。

【0016】

「脂肪族」は、アルキル、アルケニル又はアルキニルを意味する。

【0017】

50

「脂肪族基置換基」としては、アシル、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、カルボキシ、アルコシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アリールアルキルオキシカルボニル、ヘテロアリールアルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アロイル、ヘテロアロイル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、又は多環式アルカアリールが挙げられ、ここでアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アリールアルキルオキシカルボニル、ヘテロアリールアルキルオキシカルボニル、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アロイル、ヘテロアロイル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、又は多環式アルカアリールは独立して、1つ又はそれ以上の環基置換基で場合により置換される。

【0018】

「アルケニル」は、炭素 - 炭素二重結合を含有しかつ2 ~ 約15個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の脂肪族炭化水素基を意味する。特定のアルケニルは2 ~ 約12個の炭素原子を有する。より特定のアルケニルは2 ~ 約4個の炭素原子を有する。分枝鎖は、1つ又はそれ以上の低級アルキル基（例えばメチル、エチル又はプロピル）が線状アルケニル鎖に結合していることを意味する。「低級アルケニル」は、直鎖でも分枝鎖でもよい鎖における約2 ~ 約4個の炭素原子を意味する。典型的なアルケニルとしては、エテニル、プロペニル、n - ブテニル、i - ブテニル、3 - メチルブタ - 2 - エニル、n - ペンテニル、ヘプテニル、オクテニル、シクロヘキシルブテニル、及びデセニルが挙げられる。

【0019】

「アルケニルオキシ」は、アルケニル - O - 基（ここでアルケニル基は本明細書において記載されるとおりである）を意味する。典型的なアルケニルオキシ基としては、アリルオキシ、3 - ブテニルオキシなどが挙げられる。

【0020】

「アルコキシ」は、アルキル - O - を意味する。典型的なアルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、i - プロポキシ、n - ブトキシ、及びヘプトキシが挙げられる。

【0021】

「アルコシカルボニル」は、アルキル - O - CO - を意味する。典型的なアルコシカルボニルとしては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、及びt - ブチルオキシカルボニルが挙げられる。

【0022】

「アルキル」は、1 ~ 約20個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の脂肪族炭化水素を意味する。特定のアルキルは1 ~ 約12個の炭素原子を有する。より特定のアルキルは低級アルキルである。分枝鎖は、1つ又はそれ以上の低級アルキル基（例えばメチル、エチル又はプロピル）が線状アルキル鎖に結合していることを意味する。「低級アルキル」は、直鎖でも分枝鎖でもよい線状アルキル鎖における1 ~ 約4個の炭素原子を意味する。

【0023】

「アルキルアミノ」は、アルキル - NH - を意味する。特定のアルキルアミノは(C₁ - C₆) - アルキルアミノである。典型的なアルキルアミノとしては、メチルアミノ及びエチルアミノが挙げられる。

【0024】

「アルキレン」は、1 ~ 約15個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の二価炭化水素を意味する。特定のアルキレンは1 ~ 約6個の炭素原子を有する低級アルキレンである。典型的なアルケニレンとしては、メチレン、エチレン、プロピレン、及びブチレンが挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 5 】

「アルキルスルホニル」は、アルキル - SO_2 - を意味する。特定のアルキルスルホニルは $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキルスルホニルである。典型的なアルキルスルホニルとしては $\text{CH}_3 - \text{SO}_2$ - 、及び $\text{CH}_3\text{CH}_2 - \text{SO}_2$ - が挙げられる。

【 0 0 2 6 】

「アルキルチオ」は、アルキル - S - を意味する。典型的なアルキルチオとしては、 $\text{CH}_3 - \text{S} -$ が挙げられる。

【 0 0 2 7 】

「アルキニル」は、炭素 - 炭素三重結合を含有しかつ 2 ~ 約15個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の脂肪族炭化水素を意味する。特定のアルキニルは 2 ~ 約12個の炭素原子を有する。より特定のアルキニルは 2 ~ 約 6 個の炭素原子を有する。分枝鎖は、1つ又はそれ以上の低級アルキル（例えばメチル、エチル又はプロピル）が線状アルキニル鎖に結合していることを意味する。「低級アルキニル」は、直鎖でも分枝鎖でもよい線状アルキニル鎖における 2 ~ 約 4 個の炭素原子を意味する。典型的なアルキニルとしては、エチニル、プロピニル、n - ブチニル、2 - ブチニル、3 - メチルブチニル、n - ペンチニル、ヘプチニル、オクチニル、及びデシニルが挙げられる。

10

【 0 0 2 8 】

「アルキニルオキシ」は、アルキニル - O - 基 [ここでアルケニル基は本明細書において記載されるとおりである] を意味する。典型的なアルキニルオキシ基としては、2 - プロピニルオキシ、3 - ブチニルオキシなどが挙げられる。

20

【 0 0 2 9 】

「アロイル」は、アリール - CO - を意味する。典型的なアロイルとしては、ベンゾイル、並びに 1 - 及び 2 - ナフトイルが挙げられる。

【 0 0 3 0 】

「アリール」は、約 6 ~ 約14個の炭素原子の単環式又は多環式の芳香族環系を意味する。特定のアリールは約 6 ~ 約10個の炭素原子を含む。典型的なアリールとしては、フェニル及びナフチルが挙げられる。

【 0 0 3 1 】

「アリールアルコキシ」は、アリールアルキル - O - を意味する。典型的なアリールアルコキシとしては、ベンジルオキシ及び 1 - 又は 2 - ナフチレンメトキシが挙げられる。

30

【 0 0 3 2 】

「アリールアルコキシカルボニル」は、アリールアルキル - O - CO - を意味する。典型的なアリールアルコキシカルボニルとしては、フェノキシカルボニル及びナフトキシカルボニルが挙げられる。

【 0 0 3 3 】

「アリールアルキル」は、アリール - アルキル - を意味する。特定のアリールアルキルは $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル部分を含有する。典型的なアリールアルキルとしては、ベンジル、2 - フェネチル及びナフチレンメチルが挙げられる。

【 0 0 3 4 】

「アリールアルキルスルホニル」は、アリール - アルキル - SO_2 - を意味する。特定のアリールアルキルスルホニルは、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル部分を含有する。典型的なアリールアルキルスルホニルとしては、ベンジルスルホニルが挙げられる。

40

【 0 0 3 5 】

「アリールアルキルチオ」は、アリールアルキル - S - を意味する。典型的なアリールアルキルチオとしてはベンジルチオが挙げられる。

【 0 0 3 6 】

「アリールアミノ」は、アリール - NH - を意味する。典型的なアリールアミノとしてはフェニルアミノが挙げられる。

【 0 0 3 7 】

「アリールシクロアルケニル」は、縮合したアリール及びシクロアルケニルを意味する

50

。特定のアリールシクロアルケニルはそのアリールがフェニルでありそしてシクロアルケニルが約 5 ～ 約 7 個の環原子からなるものである。アリールシクロアルケニルは、そのシクロアルケニル部分の、そのような結合をすることができる任意の原子を介して結合される。典型的なアリールシクロアルケニルとしては、1,2 - ジヒドロナフチレン及びインデンが挙げられる。

【 0 0 3 8 】

「アリールシクロアルキル」は、縮合したアリール及びシクロアルキルを意味する。特定のアリールシクロアルキルは、そのアリールがフェニルであり、そしてシクロアルキルが約 5 ～ 約 6 個の環原子からなるものである。アリールシクロアルキルは、そのシクロアルキル部分の、そのような結合をすることができる任意の原子を介して結合される。典型的なアリールシクロアルキルとしては、1,2,3,4 - テトラヒドロ - ナフチレンが挙げられる。

10

【 0 0 3 9 】

「アリールヘテロシクレニル」は、縮合したアリール及びヘテロシクレニルを意味する。特定のアリールヘテロシクレニルは、そのアリールがフェニルでありかつヘテロシクレニルが約 5 ～ 約 6 個の環原子からなるものである。アリールヘテロシクレニルは、そのヘテロシクレニルのそのような結合をすることができる任意の原子を介して結合される。アリールヘテロシクレニルのヘテロシクレニル部分の前の接頭辞としてのアザ、オキサ又はチオという表示は、環原子として少なくとも、それぞれ窒素原子、酸素原子又は硫黄原子が存在することを定義する。アリールヘテロシクレニルの窒素原子は、塩基性窒素原子であってもよい。アリールヘテロシクレニルのヘテロシクレニル部分の窒素原子又は硫黄原子は、対応する N - オキシド、S - オキシド又は S,S - ジオキシドに場合により酸化されていてもよい。典型的なアリールヘテロシクレニルとしては、3H - インドリニル、1H - 2 - オキソキノリル、2H - 1 - オキソイソキノリル、1,2 - ジ - ヒドロキノリニル、3,4 - ジヒドロキノリニル、1,2 - ジヒドロイソキノリニル、及び 3,4 - ジヒドロイソキノリニルが挙げられる。

20

【 0 0 4 0 】

「アリールヘテロシクリル」は、縮合したアリール及びヘテロシクリルを意味する。特定のヘテロシクリルアリールは、そのアリールがフェニルでありかつヘテロシクリルが約 5 ～ 約 6 個の環原子からなるものである。アリールヘテロシクリルは、そのヘテロシクリル部分のそのような結合をすることができる任意の原子を介して結合される。アリールヘテロシクリルのヘテロシクリル部分の前の接頭辞としてのアザ、オキサ又はチオという表示は、環原子として少なくとも、それぞれ窒素原子、酸素原子又は硫黄原子が存在することを定義する。アリールヘテロシクリルの窒素原子は、塩基性窒素原子であってもよい。アリールヘテロシクリルのヘテロシクリル部分の窒素原子又は硫黄原子は、対応する N - オキシド、S - オキシド又は S,S - ジオキシドに場合により酸化されていてもよい。典型的なアリールヘテロシクリルとしては、インドリニル、1,2,3,4 - テトラヒドロイソキノリン、1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン、1H - 2,3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル、2,3 - ジヒドロベンゾ[f]イソインドール - 2 - イル、及び 1,2,3,4 - テトラヒドロベンゾ[g] - イソキノリン - 2 - イルが挙げられる。

30

40

【 0 0 4 1 】

「アリールオキシ」は、アリール - O - を意味する。典型的なアリールオキシとしてはフェノキシ及びナフトキシが挙げられる。

「アリールオキシカルボニル」は、アリール - O - CO - を意味する。典型的なアリールオキシカルボニルとしては、フェノキシカルボニル及びナフトキシカルボニルが挙げられる。

「アリールスルホニル」は、アリール - SO₂ - を意味する。典型的なアリールスルホニルとしては、フェニルスルホニル及びナフチルスルホニルが挙げられる。

「アリールチオ」は、アリール - S - を意味する。典型的なアリールチオとしては、フェニルチオ及びナフチルチオが挙げられる。

50

【0042】

「本発明の化合物」、及び同等の表現は、本明細書の以前に記載された式(XVI)の化合物を包含することを意図され、この表現は、文脈上可能である場合には、プロドラッグ、薬学的に許容しうる塩、及び溶媒和物、例えば水和物を含む。同様に、中間体への言及は、それら自体が特許請求されていてもいなくても、文脈上可能である場合には、それらの塩、及び溶媒和物を包含することを意図される。

【0043】

「シクロアルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有し、そして約3～約10個の炭素原子の、好ましくは約5～約10個の炭素原子の、単環式又は多環式の非芳香族環系を意味する。この環系の特定の環は、約5～約6個の環原子を含み；そしてこの

10

【0044】

「シクロアルケニルアリール」は、縮合したアリール及びシクロアルケニルを意味する。特定のシクロアルケニルアリールは、そのアリールがフェニルでありかつシクロアルケニルが約5～約6個の環原子からなるものである。シクロアルケニルアリールは、そのアリール部分のそのような結合をすることができる任意の原子を介して結合される。典型的なシクロアルケニルアリールとしては、1,2-ジヒドロナフチレン及びインデンが挙げられる。

20

【0045】

「シクロアルケニルヘテロアリール」は、縮合したヘテロアリール及びシクロアルケニルを意味する。特定のシクロアルケニルヘテロアリールは、そのヘテロアリールが約5～約6個の環原子からなり、かつシクロアルケニルが約5～約6個の環原子からなるものである。シクロアルケニルヘテロアリールは、そのヘテロアリールのそのような結合をすることができる任意の原子を介して結合される。シクロアルケニルヘテロアリールのヘテロアリール部分の前の接頭辞としてのアザ、オキサ又はチオという表示は、環原子として少なくとも、それぞれ窒素原子、酸素原子又は硫黄原子が存在することを定義する。シクロアルケニルヘテロアリールの窒素原子は、塩基性窒素原子であってもよい。シクロアルケニルヘテロアリールのヘテロアリール部分の窒素原子は、対応するN-オキシドに場合に

30

【0046】

「シクロアルキル」は、約3～約10個の炭素原子の、好ましくは約5～約10個の炭素原子の、単環式又は多環式の非芳香族環系を意味する。特定の環系は約5～約7個の環原子を含み；そしてこのような特定の環系は、「低級」とも呼ばれる。典型的な単環式シクロアルキルとしては、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルが挙げられる。典型的な多環式シクロアルキルとしては、1-デカリン、ノルボルニル、及びアダマン

40

【0047】

「シクロアルキルアリール」は、縮合したアリール及びシクロアルキルを意味する。特定のシクロアルキルアリールは、そのアリールがフェニルであり、かつシクロアルキルが約5～約6個の環原子からなるものである。シクロアルキルアリールは、そのシクロアルキル部分のそのような結合をすることができる任意の原子を介して結合される。典型的なシクロアルキルアリールとしては、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフチレンが挙げられる。

【0048】

「シクロアルキレン」は、約4～約8個の炭素原子を有する二価のシクロアルキル基を意味する。特定のシクロアルキレンは約5～約7個の環原子を含み；そしてこのような特

50

定の環系は、「低級」とも呼ばれる。シクロアルキレン基上の結合点には1,1-、1,2-、1,3-、又は1,4-結合パターンも含まれ、そして適用可能な場合には結合点の立体化学的關係はシス又はトランスのいずれかである。典型的な単環式シクロアルキレンとしては、(1,1-、1,2-、又は1,3-)シクロヘキシレン及び(1,1-又は1,2-)シクロペンチレンが挙げられる。

【0049】

「シクロアルキルヘテロアリール」は、縮合したヘテロアリール及びシクロアルキルを意味する。特定のシクロアルキルヘテロアリールは、そのヘテロアリールが約5～約6個の環原子からなり、かつシクロアルキルが約5～約6個の環原子からなるものである。シクロアルキルヘテロアリールは、そのヘテロアリールのそのような結合をすることができる任意の原子を介して結合される。縮合シクロアルキルヘテロアリールのヘテロアリール部分の前の接頭辞としてのアザ、オキサ又はチオという表示は、環原子として少なくとも、それぞれ窒素原子、酸素原子又は硫黄原子が存在することを定義する。シクロアルキルヘテロアリールの窒素原子は、塩基性窒素原子であってもよい。シクロアルキルヘテロアリールのヘテロアリール部分の窒素原子は、対応するN-オキシドに場合により酸化されていてもよい。典型的なシクロアルキルヘテロアリールとしては5,6,7,8-テトラヒドロキノリニル、5,6,7,8-テトラ-ヒドロイソキノリル、5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリニル、5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾリル、及び4,5,6,7-テトラヒドロベンゾオキサゾリルが挙げられる。

【0050】

「シクリル」は、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル又はヘテロシクレニルを意味する。

「ジアルキルアミノ」は、(アルキル)₂-N-を意味する。特定のジアルキルアミノは(C₁-C₆アルキル)₂-N-である。典型的なジアルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ及びメチルエチルアミノが挙げられる。

【0051】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードを意味する。特定のハロ又はハロゲンはフルオロ又はクロロである。

「ハロアルコキシ」は、1～3個のハロ基で置換されたアルコキシを意味する。特定のハロアルコキシは1～3個のハロゲンで置換された低級アルコキシである。最も特定のハロアルコキシは1個のハロゲンで置換された低級アルコキシである。

【0052】

「ハロアルケニルオキシ」は、1～3個のハロ基で置換されたアルケニルオキシを意味する。特定のハロアルケニルオキシは、1～3個のハロゲンで置換された低級アルケニルオキシである。最も特定のハロアルコキシは1個のハロゲンで置換された低級アルケニルオキシである。

【0053】

「ハロアルキニルオキシ」は、1～3個のハロ基で置換されたアルキニルオキシを意味する。特定のハロアルキニルオキシは、1～3個のハロゲンで置換された低級アルキニルオキシである。最も特定のハロアルキニルオキシは、1個のハロゲンで置換された低級アルキニルオキシである。

【0054】

「ハロアルケニル」は、1～3個のハロ基で置換されたアルケニルを意味する。特定のハロアルケニルは、1～3個のハロゲンで置換された低級アルケニルである。最も特定のハロアルキルは、1個のハロゲンで置換された低級アルキルである。

【0055】

「ハロアルキル」は、1～3個のハロ基で置換されたアルキルを意味する。特定のハロアルキルは、1～3個のハロゲンで置換された低級アルキルである。最も特定のハロアルキルは1個のハロゲンで置換された低級アルキルである。

【0056】

10

20

30

40

50

「ハロアルキニル」は、1～3個のハロ基で置換されたアルキニルを意味する。特定のハロアルキニルは1～3個のハロゲンで置換された低級アルキニルである。最も特定のハロアルキニルは1個のハロゲンで置換された低級アルキニルである。

【0057】

「ヘテロアロイル」はヘテロアリール-CO-を意味する。典型的なヘテロアロイルとしては、チオフェノイル、ニコチノイル、ピロール-2-イルカルボニル、及びピリジノイルが挙げられる。

【0058】

「ヘテロアリール」は、この環系における1個又はそれ以上の炭素原子が炭素以外のヘテロ元素、例えば窒素、酸素又は硫黄である、約5～約14個の炭素原子の単環式又は多環式の芳香族環系を意味する。好ましくは芳香族環系は約5～約10個の炭素原子を含み、そして1～3個のヘテロ原子を含む。この環系の環の最も好ましい大きさの環は、約5～約6個の環原子を含む。ヘテロアリールの前の接頭辞としてのアザ、オキサ又はチオという表示は、環原子として少なくとも、それぞれ窒素原子、酸素原子又は硫黄原子が存在することを定義する。ヘテロアリールの窒素原子は、塩基性窒素原子でもよく、そしてまた対応するN-オキシドに場合により酸化されていてもよい。ヘテロアリールがヒドロキシ基で置換されている場合、それはその対応する互変異性体も含む。典型的なヘテロアリールとしては、ピラジニル、チエニル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、フラニル、ピロリル、1,2,4-チアジアゾリル、ピリダジニル、キノキサリニル、フトラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、ベンゾフラニル、アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、チエノピリジル、チエノピリミジル、ピロピリジル、イミダゾピリジル、ベンゾアザインドリル、1,2,4-トリアジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾリル、インドリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、1,3,4-チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、及びトリアゾリルが挙げられる。

10

20

【0059】

「ヘテロアリールアルキル」は、ヘテロアリール-アルキル-を意味する。特定のヘテロアリールアルキルは(C₁-C₄)-アルキル部分を含有する。典型的なヘテロアリールアルキルとしては、テトラゾール-5-イルメチルが挙げられる。

30

「ヘテロアリールアルコキシ」はヘテロアリール-アルキル-O-を意味する。

「ヘテロアリールアルコキシカルボニル」はヘテロアリールアルキル-O-CO-を意味する。

「ヘテロアリールアルキルスルホニル」はヘテロアリール-アルキル-SO₂-を意味する。特定のヘテロアリールアルキルスルホニルは(C₁-C₆)-アルキル部分を含有する。

「ヘテロアリールアルキルチオ」はヘテロアリールアルキル-S-を意味する。特定のヘテロアリールアルキルチオは(C₁-C₆)-アルキル部分を含有する。

「ヘテロアリールアミノ」はヘテロアリール-NH-を意味する。

【0060】

「ヘテロアリールシクロアルケニル」は縮合したヘテロアリール及びシクロアルケニルを意味する。特定のヘテロアリールシクロアルケニルは、そのヘテロアリールが約5～約6個の環原子からなり、かつシクロアルケニルが約5～約6個の環原子からなるものである。ヘテロアリールシクロアルケニルは、そのシクロアルケニルのそのような結合をすることができる任意の原子を介して結合される。ヘテロアリールシクロアルケニルのヘテロアリール部分の前の接頭辞としてのアザ、オキサ又はチオという表示は、環原子として少なくとも、それぞれ窒素原子、酸素原子又は硫黄原子が存在することを定義する。ヘテロアリールシクロアルケニルの窒素原子は、塩基性窒素原子であってもよい。ヘテロアリールシクロアルケニルのヘテロアリール部分の窒素原子は、対応するN-オキシドに場合により酸化されていてもよい。典型的なヘテロアリールシクロアルケニルとしては、5,6-ジヒドロキノリル、5,6-ジヒドロイソキノリル、5,6-ジヒドロキノキサリニル、5,6-

40

50

ジヒドロキナゾリニル、4,5 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾリル、及び4,5 - ジ - ヒドロベンゾオキサゾリルが挙げられる。

【 0 0 6 1 】

「ヘテロアリアルシクロアルキル」は、縮合したヘテロアリアル及びシクロアルキルを意味する。特定のヘテロアリアルシクロアルキルは、そのヘテロアリアルが約 5 ～ 約 6 個の環原子からなり、かつシクロアルキルが約 5 ～ 約 6 個の環原子からなるものである。ヘテロアリアルシクロアルキルは、そのシクロアルキルのそのような結合をすることができる任意の原子を介して結合される。縮合ヘテロアリアルシクロアルキルのヘテロアリアル部分の前の接頭辞としてのアザ、オキサ又はチオという表示は、環原子として少なくとも、それぞれ窒素原子、酸素原子又は硫黄原子が存在することを定義する。ヘテロアリアルシクロアルキルの窒素原子は塩基性窒素原子であってもよい。ヘテロアリアルシクロアルキルのヘテロアリアル部分は、対応するN - オキシドに場合により酸化されていてもよい。典型的なヘテロアリアルシクロアルキルとしては、5,6,7,8 - テトラヒドロキノリニル、5,6,7,8 - テトラ - ヒドロイソキノリル、5,6,7,8 - テトラヒドロキノキサリニル、5,6,7,8 - テトラヒドロキナゾリル、4,5,6,7 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾリル、及び4,5,6,7 - テトラヒドロベンゾオキサゾリルが挙げられる。

10

【 0 0 6 2 】

「ヘテロアリアルヘテロシクレニル」は、縮合したヘテロアリアル及びヘテロシクレニルを意味する。特定のヘテロアリアルヘテロシクレニルは、そのヘテロアリアルが約 5 ～ 約 6 個の環原子からなり、かつヘテロシクレニルが約 5 ～ 約 6 個の環原子からなるものである。ヘテロアリアルヘテロシクレニルは、そのヘテロシクレニルのそのような結合をすることができる任意の原子を介して結合される。ヘテロアリアルヘテロシクレニルのヘテロアリアル部分又はヘテロシクレニル部分の前の接頭辞としてのアザ、オキサ又はチオという表示は、環原子として少なくとも、それぞれ窒素原子、酸素原子又は硫黄原子が存在することを定義する。ヘテロアリアルアザヘテロシクレニルの窒素原子は、塩基性窒素原子であってもよい。ヘテロアリアルヘテロシクリルのヘテロアリアル部分の窒素原子又は硫黄原子は、対応するN - オキシドに場合により酸化されていてもよい。ヘテロアリアルヘテロシクリルのヘテロアリアル部分又はヘテロシクリル部分の窒素原子又は硫黄原子は、対応するN - オキシド、S - オキシド又はS,S - ジオキシドに場合により酸化されていてもよい。典型的なヘテロアリアルヘテロシクレニルとしては、7,8 - ジヒドロ[1,7]ナフチリジニル、1,2 - ジヒドロ[2,7] - ナフチリジニル、6,7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ[4,5 - c]ピリジニル、1,2 - ジヒドロ - 1,5 - ナフチリジニル、1,2 - ジヒドロ - 1,6 - ナフチリジニル、1,2 - ジヒドロ - 1,7 - ナフチリジニル、1,2 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジニル、及び1,2 - ジヒドロ - 2,6 - ナフチリジニルが挙げられる。

20

30

【 0 0 6 3 】

「ヘテロアリアルヘテロシクリル」は、縮合したヘテロアリアル及びヘテロシクリルを意味する。特定のヘテロアリアルヘテロシクリルは、そのヘテロアリアルが約 5 ～ 約 6 個の環原子からなり、かつヘテロシクリルが約 5 ～ 約 6 個の環原子からなるものである。ヘテロアリアルヘテロシクリルは、そのヘテロシクリルのそのような結合をすることができる任意の原子を介して結合される。縮合したヘテロアリアルヘテロシクリルのヘテロアリアル部分又はヘテロシクリル部分の前の接頭辞としてのアザ、オキサ又はチオという表示は、環原子として少なくとも、それぞれ窒素原子、酸素原子又は硫黄原子が存在することを定義する。縮合したヘテロアリアルヘテロシクリルの窒素原子は、塩基性窒素原子であってもよい。ヘテロアリアルヘテロシクリルのヘテロアリアル部分の窒素原子又は硫黄原子は、対応するN - オキシドに場合により酸化されていてもよい。ヘテロアリアルヘテロシクリルのヘテロアリアル部分又はヘテロシクリル部分の窒素原子又は硫黄原子は、対応するN - オキシド、S - オキシド又はS,S - ジオキシドに場合により酸化されていてもよい。典型的なヘテロアリアルヘテロシクリルとしては、2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロール[3,4 - b]キノリン - 2 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロベンゾ[b][1,7]ナフチリジン - 2 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン - 2 - イル、1,2,3,4 - テトラ - ヒ

40

50

ドロ - 9H - ピリド [3,4 - b] インドール - 2イル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - 9H - ピリド [4,3 - b] インドール - 2イル、2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3,4 - b] インドール - 2 - イル、1H - 2,3,4,5 - テトラヒドロアゼピノ [3,4 - b] インドール - 2 - イル、1H - 2,3,4,5 - テトラ - ヒドロアゼピノ [4,3 - b] インドール - 3 - イル、1H - 2,3,4,5 - テトラヒドロアゼピノ [4,5 - b] インドール - 2イル、5,6,7,8 - テトラ - ヒドロ [1,7] ナフチリジル、1,2,3,4 - テトラヒドロ [2,7] ナフチリジル、2,3 - ジヒドロ [1,4] ジオキシノ [2,3 - b] ピリジル、2,3 - ジヒドロ - [1,4] ジオキシノ [2,3 - b] ピリジル、3,4 - ジヒドロ - 2H - 1 - オキサ [4,6] ジアザナフタレニル、4,5,6,7 - テトラヒドロ - 3H - イミダゾ [4,5 - c] ピリジル、6,7 - ジヒドロ [5,8] ジアザナフタレニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ [1,5] - ナフチリジニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ [1,6] ナフチリジニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ [1,7] ナフチリジニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ [1,8] ナフチリジニル、及び 1,2,3,4 - テトラ - ヒドロ [2,6] ナフチリジニルが挙げられる。

10

【 0 0 6 4 】

「ヘテロアリールオキシ」は、ヘテロアリール - O - を意味する。典型的なヘテロアリールオキシとしてはピリジルオキシが挙げられる。

【 0 0 6 5 】

「ヘテロシクレニル」は、この環系における炭素原子の 1 個又はそれ以上が炭素以外のヘテロ元素、例えば窒素原子、酸素原子または硫黄原子であり、かつ少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合または炭素 - 窒素二重結合を含有する、約 3 ~ 約 10 個の炭素原子の単環式又は多環式の非芳香族炭化水素環系を意味する。好ましくは、この非芳香族環系は、約 5 ~ 約 10 炭素原子、及び 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む。この環系の環の最も好ましい大きさの環は、約 5 ~ 約 6 個の環原子を含み;そしてこのような特定の環の大きさは、「低級」とも呼ばれる。ヘテロシクレニルの前の接頭辞としてのアザ、オキサ又はチオという表示は、環原子として少なくとも、それぞれ窒素原子、酸素原子又は硫黄原子が存在することを定義する。ヘテロシクレニルの窒素原子は塩基性窒素原子であってもよい。ヘテロシクレニルの窒素原子又は硫黄原子は、対応する N - オキシド、S - オキシド又は S,S - ジオキシドに場合により酸化されていてもよい。典型的な単環式アザヘテロシクレニルとしては、1,2,3,4 - テトラヒドロヒドロピリジン、1,2 - ジヒドロピリジル、1,4 - ジヒドロピリジル、1,2,3,6 - テトラ - ヒドロピリジン、1,4,5,6 - テトラヒドロ - ピリミジン、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、2 - イミダゾリニル、及び 2 - ピラゾリニルが挙げられる。典型的なオキサヘテロシクレニルとしては、3,4 - ジヒドロ - 2H - ピラン、ジヒドロフラニル、及びフルオロジヒドロ - フラニルが挙げられる。典型的な多環式オキサヘテロシクレニルは 7 - オキサビシクロ [2.2.1] ヘプテニルである。典型的な単環式チオヘテロシクレニルとしては、ジヒドロチオフエニル及びジヒドロチオピラニルが挙げられる。

20

30

【 0 0 6 6 】

「ヘテロシクレニルアリール」は、縮合したアリール及びヘテロシクレニルを意味する。特定のヘテロシクレニルアリールは、そのアリールがフェニルであり、かつヘテロシクレニルが約 5 ~ 約 6 個の環原子からなるものである。ヘテロシクレニルアリールは、そのアリールのそのような結合をすることができる任意の原子を介して結合される。縮合したヘテロシクレニルアリールのヘテロシクレニル部分の前の接頭辞としてのアザ、オキサ又はチオという表示は、環原子として少なくとも、それぞれ窒素原子、酸素原子又は硫黄原子が存在することを定義する。ヘテロシクレニルアリールの窒素原子は、塩基性窒素原子であってもよい。ヘテロシクレニルアリールのヘテロシクレニル部分の窒素原子又は硫黄原子は、対応する N - オキシド、S - オキシド又は S,S - ジオキシドに場合により酸化されていてもよい。典型的なヘテロシクレニルアリールとしては、3H - インドリニル、1H - 2 - オキソキノリル、2H - 1 - オキソイソキノリル、1,2 - ジ - ヒドロキノリニル、3,4 - ジヒドロキノリニル、1,2 - ジヒドロイソキノリニル、及び 3,4 - ジヒドロイソキノリニルが挙げられる。

40

【 0 0 6 7 】

「ヘテロシクレニルヘテロアリール」は、縮合したヘテロアリール及びヘテロシクレニ

50

ルを意味する。特定のヘテロシクレニルヘテロアリールは、そのヘテロアリールが約 5 ~ 約 6 個の環原子からなり、かつヘテロシクレニルが約 5 ~ 約 6 個の環原子からなるものである。ヘテロシクレニルヘテロアリールは、そのヘテロアリールのそのような結合をすることができる任意の原子を介して結合される。ヘテロシクレニルヘテロアリールのヘテロアリール部分又はヘテロシクレニル部分の前の接頭辞としてのアザ、オキサ又はチオという表示は、環原子として少なくとも、それぞれ窒素原子、酸素原子又は硫黄原子が存在することを定義する。アザヘテロシクレニルヘテロアリールの窒素原子は塩基性窒素原子であってもよい。ヘテロシクレニルヘテロアリールのヘテロアリール部分の窒素原子又は硫黄原子は、対応するN - オキシドに場合により酸化されていてもよい。ヘテロシクレニルヘテロアリールのヘテロアリール部分又はヘテロシクレニル部分の窒素原子又は硫黄原子は、対応するN - オキシド、S - オキシド又はS,S - ジオキシドに場合により酸化されていてもよい。典型的なヘテロシクレニルヘテロアリールとしては、7,8 - ジヒドロ[1,7]ナフチリジニル、1,2 - ジヒドロ[2,7] - ナフチリジニル、6,7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ[4,5 - c]ピリジニル、1,2 - ジヒドロ - 1,5 - ナフチリジニル、1,2 - ジヒドロ - 1,6 - ナフチリジニル、1,2 - ジヒドロ - 1,7 - ナフチリジニル、1,2 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジニル及び1,2 - ジヒドロ - 2,6 - ナフチリジニルが挙げられる。

10

【0068】

「ヘテロシクレリル」は、この環系における 1 個又はそれ以上の原子が炭素以外のヘテロ元素、例えば窒素、酸素又は硫黄である、約 3 ~ 約 10 個の炭素原子の単環式又は多環式、非芳香族飽和環系を意味する。好ましくは、この環系は約 5 ~ 約 10 個の炭素原子、及び 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む。この環系の特定の大きさの環は、約 5 ~ 約 6 個の環原子を含み；そしてこのような特定の環の大きさは「低級」とも呼ばれる。ヘテロシクレリルの前の接頭辞としてのアザ、オキサ又はチオという表示は、環原子として少なくとも、それぞれ窒素原子、酸素原子又は硫黄原子が存在することを定義する。ヘテロシクレリルの窒素原子は塩基性窒素原子であってもよい。ヘテロシクレリルの窒素原子又は硫黄原子は、20の対応するN - オキシド、S - オキシド又はS,S - ジオキシドに場合により酸化されていてもよい。典型的な単環式ヘテロシクレリルとしては、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1,3 - ジオキサニル、1,4 - ジオキサニル、THFイル、テトラヒドロチオフェニル、及びテトラヒドロチオピラニルが挙げられる。

20

30

【0069】

「ヘテロシクレリルアリール」は、縮合したアリール及びヘテロシクレリルを意味する。特定のヘテロシクレリルアリールは、そのアリールがフェニルであり、かつヘテロシクレリルが約 5 ~ 約 6 個の環原子からなるものである。ヘテロシクレリルアリールは、そのアリール部分のそのような結合をすることができる任意の原子を介して結合される。ヘテロシクレリルアリールのヘテロシクレリル部分の前の接頭辞としてのアザ、オキサ又はチオという表示は、環原子として少なくとも、それぞれ窒素原子、酸素原子又は硫黄原子が存在することを定義する。ヘテロシクレリルアリールの窒素原子は塩基性窒素原子であってもよい。ヘテロシクレリルアリールのヘテロシクレリル部分の窒素原子又は硫黄原子は、対応するN - オキシド、S - オキシド又はS,S - ジオキシドに場合により酸化されていてもよい。典型的なヘテロシクレリルアリールとしては、インドリニル、1,2,3,4 - テトラヒドロイソキノリン、1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン、1H - 2,3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル、及び2,3 - ジヒドロベンゾ[f]イソインドール - 2 - イル、及び1,2,3,4 - テトラヒドロベンゾ[g] - イソキノリン - 2 - イルが挙げられる。

40

【0070】

「ヘテロシクレリルヘテロアリール」は、縮合したヘテロアリール及びヘテロシクレリルを意味する。特定のヘテロシクレリルヘテロアリールは、そのヘテロアリール(heteroaryl)が約 5 ~ 約 6 個の環原子からなり、かつヘテロシクレリルが約 5 ~ 約 6 個の環原子からなるものである。ヘテロシクレリルヘテロアリールは、そのヘテロシクレリルのそのような結合をすることができる任意の結合を介して結合される。ヘテロシクレリルヘテロアリールのヘテ

50

ロアリアル部分又はヘテロシクリル部分の前の接頭辞としてのアザ、オキサ又はチオという表示は、環原子として少なくとも、それぞれ窒素原子、酸素原子又は硫黄原子が存在することを定義する。ヘテロシクリルヘテロアリアル部分の窒素原子は塩基性窒素原子であってもよい。ヘテロシクリルヘテロアリアル部分の窒素原子又は硫黄原子は、対応するN - オキシドの場合により酸化されていてもよい。ヘテロシクリルヘテロアリアル部分又はヘテロシクリル部分の窒素原子又は硫黄原子は、対応するN - オキシド、S - オキシド又はS,S - ジオキシドの場合により酸化されていてもよい。典型的なヘテロシクリルヘテロアリアルとしては、2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロール[3,4 - b]キノリン - 2 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロベンゾ [b][1,7]ナフチリジン - 2 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロベンゾ [b][1,6]ナフチリジン - 2 - イル、1,2,3,4 - テトラ - ヒドロ - 9H - ピリド[3,4 - b]インドール - 2イル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - 9H - ピリド[4,3 - b]インドール - 2イル、2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3,4 - b]インドール - 2 - イル、1H - 2,3,4,5 - テトラヒドロアゼピノ[3,4 - b]インドール - 2 - イル、1H - 2,3,4,5 - テトラ - ヒドロアゼピノ[4,3 - b]インドール - 3 - イル、1H - 2,3,4,5 - テトラヒドロアゼピノ[4,5 - b]インドール - 2 - イル、5,6,7,8 - テトラ - ヒドロ[1,7]ナフチリジル、1,2,3,4 - テトラヒドロ (tetrahydro) [2,7]ナフチリジル、2,3 - ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3 - b]ピリジル、2,3 - ジヒドロ - [1,4]ジオキシノ[2,3 - b]ピリジル、3,4 - ジヒドロ - 2H - 1 - オキサ[4,6]ジアザナフタレニル、4,5,6,7 - テトラヒドロ - 3H - イミダゾ[4,5 - c]ピリジル、6,7 - ジヒドロ[5,8]ジアザナフタレニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ[1,5] - ナフチリジニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ[1,6]ナフチリジニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ[1,7]ナフチリジニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ[1,8]ナフチリジニル、及び1,2,3,4 - テトラ - ヒドロ[2,6]ナフチリジニルが挙げられる。

10

20

【0071】

「多環式アルカアリアル」は、飽和でも不飽和でもよい少なくとも1つの非芳香族環に縮合した少なくとも1つの芳香族環を含む多環式環系であって、その環系中に1個又はそれ以上のヘテロ原子（例えば、窒素、酸素又は硫黄）を含有していてもよい多環式環系を意味する。典型的な多環式アルカアリアルとしては、アリアルシクロアルケニル、アリアルシクロアルキル、アリアルヘテロシクレニル、アリアルヘテロシクリル、シクロアルケニルアリアル、シクロアルキルアリアル、シクロアルケニルヘテロアリアル、シクロアルキルヘテロアリアル、ヘテロアリアルシクロアルケニル、ヘテロアリアルシクロアルキル、ヘテロアリアルヘテロシクレニル、ヘテロアリアルヘテロシクリル、ヘテロシクレニルアリアル、ヘテロシクレニルヘテロアリアル、ヘテロシクリルアリアル、及びヘテロシクリルヘテロアリアルが挙げられる。特定の多環式アルカアリアル基は、1つの非芳香族環に縮合した1つの芳香族環を含む二環式環であって、その環系中に1個又はそれ以上のヘテロ原子（例えば、窒素、酸素又は硫黄）を含有してもよい二環式環である。

30

【0072】

「患者」はヒト及び他の哺乳動物を含む。

【0073】

「薬学的に許容しうるプロドラッグ」は、本明細書中で使用される場合、適切な医学的判断の範囲内で、妥当な利益/危険の比率に見合う過度の毒性、刺激、アレルギー性反応で患者の組織と接触して使用するのに適しており、そして本発明の化合物のそれらの意図された用途に有効である、本発明の化合物のプロドラッグを指す。用語「プロドラッグ」は、インビボで転換されて式(XVI)の化合物又はその化合物の薬学的に許容しうる塩、水和物若しくは溶媒和物を生じる化合物を意味する。この転換は、種々の機序により、例えば血液中での加水分解により起こり得る。代謝により切断可能な基を有する化合物は、代謝により切断可能な基の存在により、親化合物と比較して増大した溶解度及び/又は吸収速度の結果として改善されたバイオアベイラビリティを示し得るという利点を有し、それ故このような化合物はプロ - ドラッグとして作用する。詳細な考察は、Design of Prodrugs, H.Bundgaard, ed., Elsevier(1985); Methods in Enzymology; K.Widder et al, Ed., Academic Press, 42, 309 - 396 (1985); A Textbook of Drug Design and Developme

40

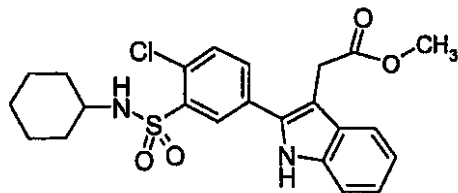
50

nt, Krogsgaard - Larsen and H. Bandaged, ed., Chapter 5; 「Design and Applications of Prodrugs」 113 - 191 (1991); Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgard, 8, 1 - 38, (1992); J. Pharm. Sci., 77, 285 (1988); Chem. Pharm. Bull., N. Nakaya et al, 32, 692 (1984); Pro - drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella, 14 A .C.S. Symposium Series及びBioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; J. Med. Chem., Vol. 47, No. 10, 1 - 12 (2004)に示されており、これらは参照によって本明細書に加入される。

【 0 0 7 4 】

本発明の化合物のプロドラッグの例は、エステルプロドラッグである。「エステルプロドラッグ」は、インビボで代謝手段により（例えば加水分解により）式(XVI)に変換可能な化合物を意味する。例えば、カルボキシ基を含有する式(XVI)の化合物のエステルプロドラッグ（例えばメチルエステルプロドラッグ、エチルエステルプロドラッグ又は2 - ジメチルアミノ - エチルエステルプロドラッグ）は、加水分解によってインビボで対応する式(XVI)の化合物に変換可能であり得る。典型的なエステルプロドラッグは以下である：

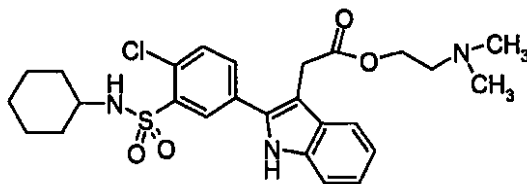
【 化 2 】



[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステル；

【 0 0 7 5 】

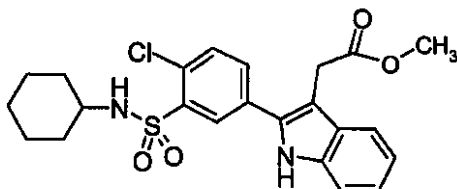
【 化 3 】



[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 2 - ジメチルアミノ - エチルエステル；

【 0 0 7 6 】

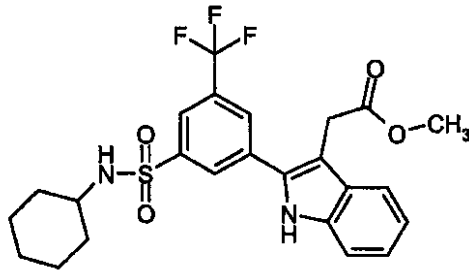
【 化 4 】



[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステル；及び

【 0 0 7 7 】

【化 5】



[2-(3-シクロヘキシルスルファモイル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸 メチルエステル。

10

【0078】

「薬学的に許容しうる塩」とは、本発明の化合物の、非毒性の無機酸付加塩及び有機酸付加塩、並びに塩基付加塩を指す。これらの塩は、化合物の最終的な単離及び精製の間にインサイチュで製造することができる。

【0079】

「薬学的有効量」は、本明細書において記載される所望の治療効果（例えば、アレルギー軽減効果、または炎症軽減効果）を生じる程度に有効な本発明の化合物の量を意味する。

【0080】

「環基置換基」としては、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アリールアルキルオキシカルボニル、ヘテロアリールアルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アロイル、ヘテロアロイル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、又は多環式アルカアリールが挙げられる。

20

30

【0081】

「溶媒和物」は、本発明の化合物と1つ又はそれ以上の溶媒分子との物理的な会合を意味する。この物理的な会合は水素結合を含む。特定の例において、溶媒和物は、例えば1つ又はそれ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれている場合に単離することができる。「溶媒和物」は、溶液相及び単離可能な溶媒和物の両方を包含する。代表的な溶媒和物としては、水和物、エタノール付加物及びメタノール付加物が挙げられる。

【0082】

本発明の化合物のいくつかは塩基性であり、そしてこのような化合物は、遊離塩基の形態又はその薬学的に許容しうる酸付加塩の形態で有用である。

40

【0083】

酸付加塩は、使用のためにより都合のよい形態であり；そして実際に、塩形態の使用は本質的には遊離塩基形態の使用と等しい。酸付加塩を製造するために使用することができる酸としては、好ましくは、遊離塩基と混合された場合に薬学的に許容しうる塩（すなわち、そのアニオンが塩の医薬用量において患者に対して非毒性であり、遊離塩基に固有の有益な阻害性作用がアニオンに起因する副作用によって損なわれない塩）を生成する酸が挙げられる。上記塩基性化合物の薬学的に許容しうる塩が好ましいが、例えば精製及び同定の目的のためのために塩が形成される場合、又はそれがイオン交換手順により薬学的に許容しうる塩を製造する際の間mediateとして使用される場合のように、特定の塩自体が中間体生成物としてのみ所望される場合でさえ、全ての酸付加塩が、遊離塩基形態源として有用

50

である。詳細には、酸付加塩は、その遊離塩基形態の精製された化合物を適切な有機酸又は無機酸と別に反応させ、そしてそのようにして形成された塩を単離することにより製造することができる。本発明の範囲内の薬学的に許容しうる塩には、鉱酸及び有機酸から誘導された塩が含まれる。典型的な酸付加塩としては、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、キナ酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシレート、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチレート、メシレート、ヘプトグルコン酸塩、ラクチオピオネート、スルファミン酸塩、マロン酸塩、サリチル酸塩、プロピオン酸塩、メチレン - ビス - - ヒドロキシナフトエ酸塩、ゲンチジン酸塩、イセチオン酸塩、ジ - パラ - トルオイル酒石酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩及びラウリルスルホン酸塩が挙げられる。例えばS.M.Berge, et al., 「Pharmaceutical Salts」 J.Pharm.Sci., 66, 1 - 19(1977) (これは参照により本明細書に加入される) を参照のこと。

10

【 0 0 8 4 】

本発明の化合物が酸性部分で置換されている場合、塩基付加塩が形成され得、そして単に使用のためにより都合のよい形態であり；そして実際には、塩形態の使用は本質的には遊離酸形態の使用と等しい。塩基付加塩を製造するために使用することができる塩基としては、好ましくは、遊離酸と混合された場合に薬学的に許容しうる塩（すなわち、そのカチオンが塩の医薬用量において患者に対して非毒性であり、遊離塩基に固有の有益な阻害性作用がカチオンに起因する副作用によって損なわれない塩）を生成する塩基が挙げられる。塩基付加塩はまた、その酸形態の精製された化合物を、適切な有機塩基又はアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩から誘導された無機塩基と別に反応させ、そしてそのようにして形成された塩を単離することにより製造することができる。塩基付加塩には薬学的に許容しうる金属塩及びアミン塩が含まれる。適切な金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、バリウム塩、亜鉛塩、マグネシウム塩、及びアルミニウム塩が挙げられる。特定の塩は、ナトリウム塩及びカリウム塩である。適切な無機塩基付加塩は、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、水酸化亜鉛を含む金属塩基から製造される。適切なアミン塩基付加塩は、安定な塩を形成するために十分な塩基性を有するアミンから製造され、そして好ましくはそれらの低い毒性及び医薬用途への受容可能性のために医薬品化学において頻繁に使用されるアミンを含む。アンモニア、エチレンジアミン、N - メチル - グルカミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、N,N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N - ベンジルフェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス(ヒドロキシメチル) - アミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、ジベンジルアミン、エフェナミン、デヒドロアピエチルアミン、N - エチルピペリジン、ベンジルアミン、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、塩基性アミノ酸、例えば、リジン及びアルギニン、並びにジシクロヘキシルアミン。

20

30

【 0 0 8 5 】

それ自体で活性化合物として有用であることに加えて、本発明の化合物の塩は、例えば塩と親化合物、副生成物及び/又は出発物質との間の溶解度の差の利用により、当業者に周知の技術によって、化合物の精製の目的のために有用である。

40

【 0 0 8 6 】

本発明の化合物が不斉中心を含み得ることが理解されるだろう。これらの不斉中心は、独立してR配置又はS配置のいずれかであり得る。本発明の特定の化合物が幾何異性も示し得ることは当業者に理解されるだろう。本発明が、本明細書上記の式(XVI)の化合物の個々の幾何異性体及び立体異性体並びにそれらの混合物（ラセミ混合物を含む）を含むことが理解されるべきである。このような異性体は、公知の方法、例えばクロマトグラフィー技術及び再結晶技術の適用又は適合により分離することができるか、又はそれらはそれ

50

らの中間体の適切な異性体から別々に製造される。さらに、式(XVI)の化合物の互変異性体が可能である状況において、本発明は、その化合物の全ての互変異性体形態を含むことを意図される。

【0087】

発明の特定の実施態様

本発明の1つの特定の実施態様は、式中nが1～3であるか、又はR³がカルボキシ、酸生物学的等価体、若しくは-C(O)-NY¹Y²である場合には0である、式(XVI)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

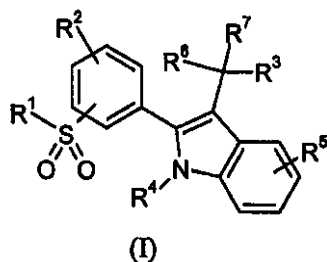
【0088】

本発明の1つの特定の実施態様は、式中nが1である式(XVI)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0089】

本発明の別の特定の実施態様は、化合物が式(I)：

【化6】



の化合物である式(XVI)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0090】

本発明の別の特定の実施態様は、式(I) [式中：

RがR¹SO₂-、R¹SO-、R¹S-、R⁸-C(=O)-NH-又はR⁸-SO₂-NH-であり；

R¹がアルキル、アルケニル若しくはアルキニル(これらはそれぞれ1つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される)、

アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル(これらはそれぞれ1つ又はそれ以上の環基置換基で場合により置換される)、又は

RがR¹SO₂-である場合に-NR'¹R'²であり；

R'¹が水素、

アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル、若しくはシクロアルキルアリール(これらはそれぞれ1つ又はそれ以上の環基置換基で場合により置換される)、又は

アルキル、アルケニル若しくはアルキニル(alkenyl)(これらはそれぞれ1つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される)であり；

R'²が水素、アルキルであり；

R²が水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、又はアルコキシであり；

R³がアシル、シアノ、カルボキシ、酸生物学的等価体、-C(O)-NY¹Y²、

アルキル(これは1つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される)、又はアルコキシ(これは1つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される)であり、

Y¹及びY²が、それぞれ独立して水素、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアミノ、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアミノ、又は

アルキル（これは１つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される）であり；

R^4 が水素、アシル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアルキルスルホニル、 $-C(O)-NY^4Y^5$ 、 $-C(O)-O-Y^6$ 、

アルキル、アルケニル若しくはアルキニル（これらはそれぞれカルボキシ、アルコキシカルボニル又はアシルで場合により置換される）、又は

(C_2-C_6) -アルキル、アルケニル若しくはアルキニル（これらはそれぞれヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで置換される）であり；

Y^4 及び Y^5 がそれぞれ独立して水素、又はアルキルであり；

Y^6 がアルキルであり；

R^5 が水素、ハロ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ又はハロアルキニルオキシであり；

R^6 及び R^7 がそれぞれ独立して、水素、又はアルキルであり；そして

R^8 がアルキル（これは１つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される）、又は

アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル、シクロアルキルアリール、ヘテロアリールシクロアルキル、若しくはシクロアルキルヘテロアリール（これらはそれぞれ１つ又はそれ以上の環基置換基で場合により置換される）であり；

ただし R^1 がアミノである場合には、 R^4 は水素である；

の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【 0 0 9 1 】

本発明の別の特定の実施態様は、式（Ⅰ）〔式中：

R は R^1SO_2- 、 $R^8-C(=O)-NH-$ 又は R^8-SO_2-NH- であり；

R^1 は、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、又は $-NR'R''$ であり；

R' は、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル、シクロアルキルアリール、ヘテロアリールシクロアルキル、シクロアルキルヘテロアリール、

アリール若しくはヘテロアリール（これらはそれぞれ、アルキル、ハロ又はハロアルキルで場合により置換される）、又は

アルキル（これはシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールで場合により置換され、ここで該シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールは、アルキル、ハロ又はハロアルキルで場合により置換される）であり；

R'' は水素又はアルキルであり；

R^2 は水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル又はアルコキシであり；

R^3 はアシル、シアノ、カルボキシ、酸生物学的等価体、 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、

アルキル（これはヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで場合により置換される）、又は

アルコキシ（これはヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで場合により置換される）であり、

Y^1 及び Y^2 はそれぞれ独立して水素、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又は

アルキル（これはカルボキシ又はアルコキシカルボニルで場合により置換される）であり；

R^4 は、水素、アシル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルス

10

20

30

40

50

ルホニル、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロアリーールスルホニル、ヘテロアリーールアルキル
スルホニル、アリーールアルキル、 $-C(O)-NY^4Y^5$ 、 $-C(O)-O-Y^6$ 、

アルキル（これはカルボキシ、アルコキシカルボニル又はアシルで場合により置換される）、又は

(C_2-C_6) -アルキル（これはヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで置換される）であり；

Y^4 及び Y^5 はそれぞれ独立して水素又はアルキルであり；

Y^6 はアルキルであり；

R^5 は、水素、ハロ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシであり；

R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素又はアルキルであり；そして

R^8 は、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーールシクロアルキル、又はシクロアルキルアリーールであり；

ただし R^1 がアミノである場合には、 R^4 は水素である]；

の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【 0 0 9 2 】

本発明の別の特定の実施態様は、式 (I) [式中：

R は、 R^1SO_2- 、 $R^8-C(=O)-NH-$ 又は R^8-SO_2-NH- であり；

R^1 は、アルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロシクリル、又は $-NR'R''$ であり；

R' は、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーールシクロアルキル、シクロアルキルアリーール、

アリーール（これはアルキル、ハロ又はハロアルキルで場合により置換される）、又はアルキル（これはシクロアルキル又はアリーールで場合により置換され、ここで該アリーールはアルキル、ハロ又はハロアルキルで場合により置換される）であり；

R'' は水素又はアルキルであり；

R^2 は、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル又はアルコキシであり；

R^3 は、アシル、シアノ、カルボキシ、酸生物学的等価体、 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、

アルキル（これはヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで場合により置換される）、又は

アルコキシ（これはヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで場合により置換される）であり、

Y^1 及び Y^2 は、それぞれ独立して水素、アルキルスルホニル、アリーールスルホニル、アリーールアミノ、又は

アルキル（これはカルボキシ又はアルコキシカルボニルで場合により置換される）であり；

R^4 は、水素、アシル、アルキルスルホニル、アリーールスルホニル、アリーールアルキルスルホニル、アリーールアルキル、 $-C(O)-NY^4Y^5$ 、 $-C(O)-O-Y^6$ 、

アルキル（これはカルボキシ、アルコキシカルボニル又はアシルで場合により置換される）、又は

(C_2-C_6) -アルキル（これは、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで置換される）であり；

Y^4 及び Y^5 はそれぞれ独立して水素又はアルキルであり；

Y^6 はアルキルであり；

R^5 は、水素、ハロ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシであり；

R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素又はアルキルであり；そして

R^8 は、アルキル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーールシクロアルキ

ル、又はシクロアルキルアリアルであり；

ただし R^1 がアミノである場合には、 R^4 は水素である；

の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0093】

本発明の別の特定の実施態様は、 R が R^1SO_2- である、式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0094】

本発明の別の特定の実施態様は、 R が R^1SO_2- であり、そして R^1 が $-NR'R''$ である、式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0095】

本発明の別の特定の実施態様は、式中：

R が R^1SO_2- であり；

R^1 が $-NR'R''$ であり；

R' がシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアルシクロアルキル又はシクロアルキルアリアルであり；そして

R'' が水素又はアルキルである；

式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0096】

本発明の別の特定の実施態様は、式中：

R が R^1SO_2- であり、 R^1 が $-NR'R''$ であり、 R' がシクロアルキルであり、そして R'' が水素又はアルキルである、式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0097】

本発明の別の特定の実施態様は、 R が R^8-SO_2-NH- である、式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0098】

本発明の別の特定の実施態様は、 R^2 がハロである、式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0099】

本発明の別の特定の実施態様は、 R^2 がクロロである、式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0100】

本発明の別の特定の実施態様は、 R^2 がアルキル、アルコキシ又はハロアルキルである、式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0101】

本発明の別の特定の実施態様は、 R^2 がメチル、メトキシ又は $-CF_3$ である、式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しう

10

20

30

40

50

るプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0102】

本発明の別の特定の実施態様は、 R^3 が $-C(O)-NY^1Y^2$ 、カルボキシ、酸生物学的等価体；又はヒドロキシで置換されたアルキルである；式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0103】

本発明の別の特定の実施態様は、 R^3 が $-COOH$ である、式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

10

【0104】

本発明の別の特定の実施態様は、 R^4 が水素、アルキル又はアリールアルキルである、式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0105】

本発明の別の特定の実施態様は、 R^4 が水素である、式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

20

【0106】

本発明の別の特定の実施態様は、 R^5 が水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ又はハロアルコキシである、式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0107】

本発明の別の特定の実施態様は、 R^6 及び R^7 が両方とも水素である、式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0108】

30

本発明の別の特定の実施態様は、式中：

R が R^1SO_2- であり；

R^1 が $-NR'R''$ であり；

R^2 がハロであり；

R^3 が $-C(O)-NY^1Y^2$ 、カルボキシ、酸生物学的等価体；又はヒドロキシで置換されたアルキルであり；

R^4 が水素、アルキル又はアリールアルキルであり；

R^5 が水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ又はハロアルコキシであり；そして

R^6 及び R^7 が両方とも水素である；

40

式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0109】

本発明の別の特定の実施態様は、式中：

R が R^1SO_2- であり；

R^1 が $-NR'R''$ であり；

R' がシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル、シクロアルキルアール、又は

アルキル（これはシクロアルキル又はアリールで場合により置換され、ここで該アリー

50

ルはハロアルキルで場合により置換される) ;

R^1 が水素又はアルキルであり ;

R^2 がハロであり ;

R^3 が $-C(=O)-NY^1Y^2$ 、カルボキシ、又は酸生物学的等価体であり ;

Y^1 及び Y^2 がそれぞれ独立して水素、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、又はカルボキシ若しくはアルコキシカルボニルで置換されたアルキルであり ;

R^4 が水素、アルキル又はアリールアルキルであり ;

R^5 が水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ又はハロアルコキシであり ; そして

R^6 及び R^7 が両方とも水素である ;

式 (I) の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【 0 1 1 0 】

本発明の別の特定の実施態様は、式中 :

R が R^1SO_2- であり ;

R^1 がピペリジニル、又は $-NR^2R^3$ であり ;

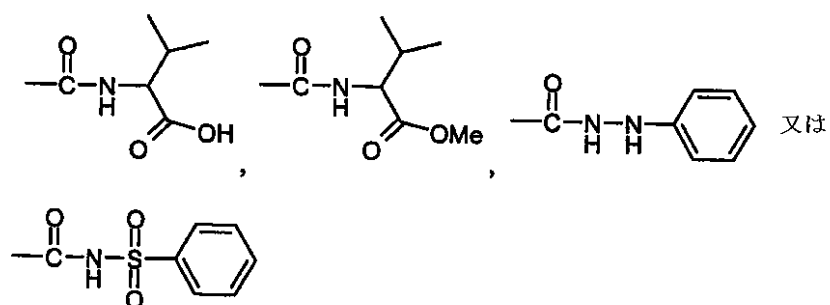
R^2 が水素、シクロヘプタン、シクロヘプタン - メチレン、シクロヘキサン、シクロヘキサン - メチレン、シクロヘキサン - エチレン、シクロペンタン、ビスシクロ [2.2.1] ヘプタン、インダニル、フェニル、テトラヒドロピラニル、トリシクロ [3.3.1.1^{3,7}] デカン - メチレン、メチル、イソプロピル、イソペンチル、*n* - ヘキサニル、ベンジル、又は 4 - トリフルオロメチル - ベンジルであり ;

R^3 が水素又はメチルであり ;

R^4 がクロロであり ;

R^5 がカルボキシ、 $-CH_2-OH$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-SO_2-CH_3$ 、5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル、

【 化 7 】



であり ;

R^4 が水素、メチル又はベンジルであり ;

R^5 が水素、クロロ、ヒドロキシ、メチル、イソプロピル、*t* - ブチル、メトキシ又はトリフルオロメトキシであり ; そして

R^6 及び R^7 が両方とも水素である ;

式 (I) の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【 0 1 1 1 】

本発明の別の特定の実施態様は、式中 :

R が R^1SO_2- であり ;

R^1 が $-NR^2R^3$ であり ;

R^2 がシクロヘプタン、シクロヘプタン - メチレン、シクロヘキサン、シクロヘキサン - メチレン、シクロヘキサン - エチレン、シクロペンタン、ビスシクロ [2.2.1] ヘプタン、

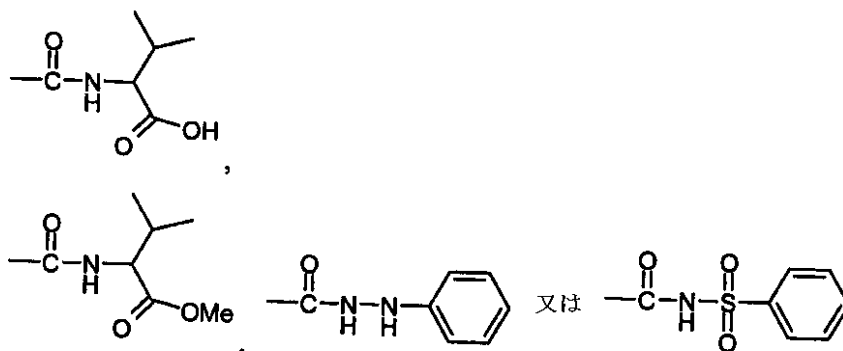
インダニル、テトラヒドロピラニル、
トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}.0]デカン - メチレン、イソプロピル、イソペンチル、n - ヘキサニル、ベンジル、又は4 - トリフルオロメチル - ベンジルであり；

R¹ が水素又はメチルであり；

R² がクロロであり；

R³ がカルボキシ、-C(O)-NH₂、5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル、

【化 8】



10

であり；

R⁴ が水素、メチル又はベンジルであり；

20

R⁵ が水素、クロロ、ヒドロキシ、メチル、イソプロピル、t - ブチル、メトキシ又はトリフルオロメトキシであり；そして

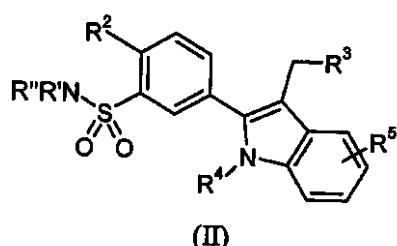
R⁶ 及び R⁷ が両方とも水素である；

式 (I) の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0112】

本発明の別の特定の実施態様は、化合物が式 (II)：

【化 9】



(II)

30

の化合物である、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

40

【0113】

本発明の別の特定の実施態様は、R¹ がシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル又はシクロアルキルアリールであり、そして R² が水素又はアルキルである；式 (II) の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0114】

本発明の別の特定の実施態様は、R¹ がシクロアルキルであり、そして R² が水素又はアルキルである；式 (II) の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩

50

、水和物もしくは溶媒和物である。

【0115】

本発明の別の特定の実施態様は、 R^2 がハロである、式(II)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0116】

本発明の別の特定の実施態様は、 R^2 がクロロである、式(II)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0117】

本発明の別の特定の実施態様は、 R^2 がアルキル、アルコキシ又はハロアルキルである、式(II)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0118】

本発明の別の特定の実施態様は、 R^2 がメチル、メトキシ又は $-CF_3$ である、式(II)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0119】

本発明の別の特定の実施態様は、 R^3 が $-C(O)-NY^1Y^2$ 、カルボキシ、酸生物学的等価体；又はヒドロキシで置換されたアルキルである；式(II)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0120】

本発明の別の特定の実施態様は、 R^3 が $-COOH$ である、式(II)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0121】

本発明の別の特定の実施態様は、 R^4 が水素、アルキル又はアリールアルキルである、式(II)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0122】

本発明の別の特定の実施態様は、 R^4 が水素である、式(II)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0123】

本発明の別の特定の実施態様は、 R^5 が水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ又はハロアルコキシである、式(II)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0124】

本発明の別の特定の実施態様は、式中：

R' がシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル、シクロアルキルアリール、又は

アルキル（シクロアルキル又はアリールで場合により置換され、ここで該アリールはハロアルキルで場合により置換される）であり；

R'' が水素又はアルキルであり；

R^2 がハロであり；

10

20

30

40

50

R^3 が $-C(O)-NY^1Y^2$ 、カルボキシ、酸生物学的等価体；又はヒドロキシで置換されたアルキルであり；

R^4 が水素、アルキル又はアリーラルアルキルであり；そして

R^5 が水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ又はハロアルコキシである、式(II)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0125】

本発明の別の特定の実施態様は、式中：

R' がシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーラルシクロアルキル若しくはシクロアルキルアリーラル、又はアルキル若しくはシクロアルキルで置換されたアルキルであり；

10

R'' が水素又はアルキルであり；

R^2 がハロであり；

R^3 が $-C(O)-NY^1Y^2$ 、カルボキシ、又は酸生物学的等価体であり；

Y^1 及び Y^2 がそれぞれ独立して水素、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、又はカルボキシ若しくはアルコキシカルボニルで置換されたアルキルであり；

R^4 が水素、アルキル又はアリーラルアルキルであり；そして

R^5 が水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ又はハロアルコキシである、式(II)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

20

【0126】

本発明の別の特定の実施態様は、式中：

R' が水素、シクロヘブタン、シクロヘブタン-メチレン、シクロヘキサン、シクロヘキサン-メチレン、シクロヘキサン-エチレン、シクロペンタン、ビスシクロ[2.2.1]ヘブタン、インダニル、フェニル、テトラヒドロピラニル、トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン-メチレン、メチル、イソプロピル、イソペンチル、n-ヘキサニル、ベンジル又は4-トリフルオロメチル-ベンジルであり；

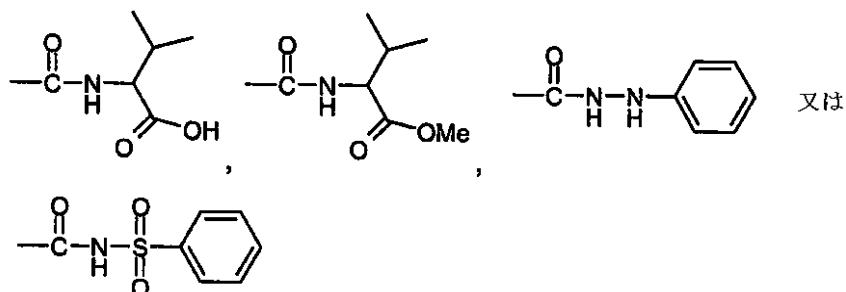
R'' が水素又はメチルであり；

R^2 がクロロであり；

30

R^3 がカルボキシ、 $-CH_2-OH$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-SO_2-CH_3$ 、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、

【化10】



40

であり；

R^4 が水素、メチル又はベンジルであり；そして

R^5 が水素、クロロ、ヒドロキシ、メチル、イソプロピル、t-ブチル、メトキシ又はトリフルオロメトキシである、式(II)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0127】

50

本発明の別の特定の実施態様は、式中：

R¹ がシクロヘブタン、シクロヘブタン - メチレン、シクロヘキサン、シクロヘキサン - メチレン、シクロヘキサン - エチレン、シクロペンタン、ビスシクロ[2.2.1]ヘブタン、インダニル、テトラヒドロピラニル、

トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン - メチレン、イソプロピル、イソペンチル、n - ヘキサニル、ベンジル又は4 - トリフルオロメチル - ベンジルであり；

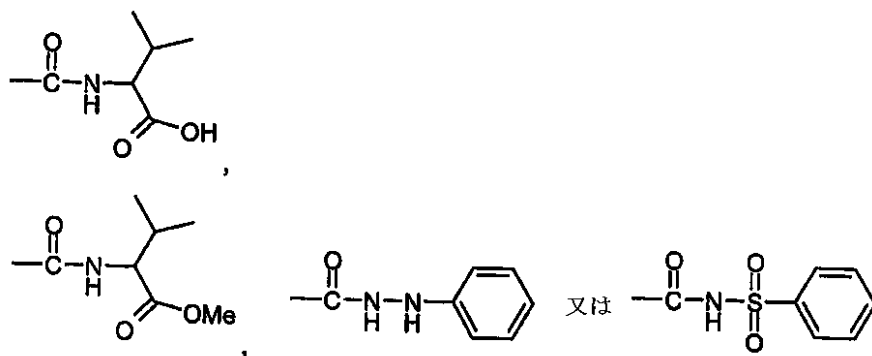
R¹ ' が水素又はメチルであり；

R² がクロロであり；

R³ がカルボキシ、-C(O)-NH₂、5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル、

10

【化 1 1】



20

であり；

R⁴ が水素、メチル又はベンジルであり；そして

R⁵ が水素、クロロ、ヒドロキシ、メチル、イソプロピル、t - ブチル、メトキシ又はトリフルオロメトキシである、

式(II)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0 1 2 8】

本発明の別の特定の実施態様は、

30

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 1 (a)；

{ 2 - [3 - (ビスシクロ[2.2.1]ヘブタ - 2 - イルスルファモイル) - 4 - クロロ - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸、実施例 1 (b)；

[2 - (4 - クロロ - 3 - ヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 1 (c)；

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (インダン - 2 - イルスルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸、実施例 1 (d)；

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロペンチルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 1 (e)；

40

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (2,2 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸、実施例 1 (f)；

[2 - (4 - クロロ - 3 - イソプロピルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 1 (g)；

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (2 - シクロヘキシル - エチルスルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸、実施例 1 (h)；

[2 - (4 - クロロ - 3 - フェニルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 1 (i)；

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキシルメチル - スルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸、実施例 1 (j)；

50

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (1 - エチル - プロピルスルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸、実施例 1 (k);

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘプチルメチル - スルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸、実施例 1 (l);

(2 - { 4 - クロロ - 3 - [(トリシクロ [3.3.1.1^{3,7}] デカン - 1 - イルメチル) - スルファモイル] - フェニル } - 1H - インドール - 3 - イル) - 酢酸、実施例 1 (m);

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘプチルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 1 (n);

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルスルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸、実施例 1 (o);

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸、実施例 1 (p);

[2 - (4 - クロロ - 3 - メチルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 1 (q);

[2 - (4 - クロロ - 3 - スルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 1 (r);

[5 - tert - ブチル - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 1 (s);

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 1 (t);

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - イソプロピル - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 1 (u);

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - トリフルオロメトキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 1 (v);

[2 - (3 - ベンジルスルファモイル - 4 - クロロ - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 1 (w);

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキシル - メチル - スルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸、実施例 1 (x);

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (4 - トリフルオロメチル - ベンジルスルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸、実施例 1 (y);

【 0 1 2 9 】

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 2 (a);

[1 - ベンジル - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 2 (b);

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸、実施例 2 (c);

【 0 1 3 0 】

(S) - 2 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - アセチルアミノ } - 3 - メチル - 酪酸、実施例 3 (a);

(S) - 2 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - アセチルアミノ } - 3 - メチル - 酪酸、実施例 3 (b);

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 2 - ジメチルアミノ - エチルエステル、実施例 4;

2 - クロロ - N - シクロヘキシル - 5 - [3 - (5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イルメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - ベンゼンスルホンアミド、実施例 5;

5 - [3 - (2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 2 - オキソ - エチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - 2 - クロロ - N - シクロヘキシル ベンゼンスルホンアミド、実施例 6;

2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール

10

20

30

40

50

- 3 - イル] - アセトアミド、実施例 7 (a);

2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル] - アセトアミド、実施例 7 (b);

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステル、実施例 8 ;

2 - クロロ - N - シクロヘキシル - 5 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル] - ベンゼンスルホンアミド、実施例 9 ;

【 0 1 3 1 】

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 10(a);

[5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 10(b);

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - ヒドロキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 10(c);

[6 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 10(d);

{ 2 - [3 - (シクロヘキシル - メチル - スルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸、実施例 10(e);

[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 10(f);

2 - [2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - プロピオン酸、実施例 10(g);

[2 - (4 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 10(h);

[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 4 - メトキシ - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 10(i);

[2 - (3 - クロロ - 4 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 10(j);

[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 4 - メチル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 10(k);

【 0 1 3 2 】

[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステル、実施例 11;

[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 12;

[2 - (3 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 - クロロフェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸、実施例 13;

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキサニルカルボニル - アミノ) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸、実施例 14;

2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - カルボン酸、実施例 15 ; 又は

2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 6 - カルボン酸、実施例 16;

又はその薬学的に許容しうるエステルプロドラッグである、式(XVI)の化合物又はその薬学的に許容しうるエステルプロドラッグである。

【 0 1 3 3 】

本発明が、言及した特定の実施態様の全ての適切な組み合わせを網羅することは理解されるべきである。

【 0 1 3 4 】

本発明の化合物並びにそれらの製造において使用される中間体及び出発物質は、IUPAC

10

20

30

40

50

命名規則に従って命名され、ここで特性基の主基としての記載の優先順位は以下のように下がる：酸、エステル、アミド、など。しかし、構造式及び命名法の名称の両方により言及される特定の化合物については、構造式と命名法の名称とが互いに矛盾する場合、構造式が命名法の名称に優先することが理解される。

【0135】

本発明の化合物は、プロスタグランジンD2受容体アンタゴニスト活性を示し、そして薬理作用薬剤として有用である。従って、それらは医薬組成物に組み込まれて、特定の医学的疾患に罹患した患者の処置において使用される。

【0136】

本発明の範囲内の化合物は、文献に記載され、そして本明細書以後の薬理的試験の部分に記載される試験に従って、プロスタグランジンD2受容体のアンタゴニストであり、これらの試験結果はヒト及び他の哺乳動物における薬理活性と相関があると考えられる。従って、さらなる実施態様において、本発明は、本発明の化合物、及びPGD2アンタゴニストの投与により改善することができる状態に罹患しているか又はその状態になりやすい患者の処置における使用のための、本発明の化合物を含有する組成物を提供する。従って、例えば、本発明の化合物は、種々のPGD2 - 媒介障害の処置において有用であり得、これらの障害としては、限定されないが、アレルギー性疾患（例えばアレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支ぜん息及び食物アレルギー）、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化を伴う障害、アナフィラキシーショック、気管支収縮、気管支炎、じんま疹、湿疹、かゆみを伴う疾患（例えばアトピー性皮膚炎及びじんま疹）、かゆみに伴う行動（例えばひっかくこと及びたたくこと）の結果として二次的に生じる疾患（例えば白内障、網膜剥離、炎症、感染及び睡眠障害）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血性再灌流障害、脳血管障害、慢性関節リウマチ、胸膜炎、潰瘍性大腸炎などが挙げられる。

【0137】

本発明の化合物はさらに、以下との組み合わせ治療を含む処置において有用である：

(i) アレルギー性鼻炎の処置のために、抗ヒスタミン薬、例えばフェキソフェナジン、ロラタジン及びセチリジン (cetirizine) ；

(ii) アレルギー性鼻炎、COPD、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎など (WO 01/78697 A2の特許請求の範囲を具体的に参照のこと) の処置のためにロイコトリエンアンタゴニスト、例えばモンテルカスト及びザフィルルカスト；

(iii) ぜん息、COPD、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎などの処置のためにベータアゴニスト、例えばアルブテロール、サルブテロール及びテルブタリン；

(iv) ぜん息、COPD、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎などの処置のために抗ヒスタミン薬、例えばフェキソフェナジン、ロラタジン及びセチリジン (cetirizine) ；

(v) ぜん息、COPD、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎などの処置のためにPDE 4(ホスホジエステラーゼ4)阻害剤、例えばロフルミラスト及びシロミラスト；又は

(vi) COPD、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎などの処置のために、TP(トロンボキサンA2受容体)アンタゴニスト又はCrTh2(Th2細胞上に発現される化学誘引物質受容体 - 相同性分子)アンタゴニスト、例えばラマトロバン (BAY - u3405)。

【0138】

本発明の治療方法の特別な実施態様は、アレルギー性鼻炎の処置である。

本発明の治療方法の別の特別な実施態様は、気管支ぜん息の処置である。

【0139】

本発明のさらなる特徴によれば、プロスタグランジンD2受容体アンタゴニストの投与により改善することができる状態（例えば本明細書の以前に記載されたような状態）に罹患しているか又はその状態になりやすいヒト又は動物の患者の処置のための方法であって、該患者に有効量の本発明の化合物または本発明の化合物を含有する組成物を投与することを含む方法が提供される。「有効量」は、プロスタグランジンD2受容体アンタゴニストとして有効であり、そしてそれ故所望の治療効果を生じる本発明の化合物の量を表現することを意図される。

【0140】

処置に対する本明細書における言及は、確立された状態の処置に加えて予防的治療を含むと理解されるべきである。

【0141】

本発明はまた、本発明の化合物の少なくとも1つを、薬学的に許容しうる担体との混合状態で含む医薬組成物をその範囲内に包含する。

【0142】

実際には、本発明の化合物は、薬学的に許容しうる投薬形態でヒト及び他の動物に、局所投与又は全身投与（経口、吸入、直腸、鼻腔、口腔内、舌下、膣、結腸、非経口（皮下、筋内、静脈内、皮内、髄腔内及び硬膜外を含む）、槽内及び腹腔内を含む）により投与され得る。好ましい経路は、例えばレシピエントの状態により変化し得ることが理解されるだろう。

10

【0143】

「薬学的に許容しうる投薬形態」とは、本発明の化合物の投薬形態を指し、これらとしては例えば、錠剤、糖剤、散剤、エリキシル剤、シロップ剤、液体製剤（懸濁剤を含む）、スプレー、吸入剤、錠剤、口中錠、乳剤、液剤、顆粒、カプセル剤及び坐剤、さらに注射用液体製剤（リボソーム製剤を含む）が挙げられる。技術及び製剤は概してRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA（最新版）において見出され得る。

20

【0144】

本発明の特定の局面は、医薬組成物の形態で投与される本発明の化合物を提供する。本発明に従う医薬組成物は、本発明の化合物及び薬学的に許容しうる担体を含む。

【0145】

薬学的に許容しうる担体は、投与様式及び投薬形態の性質によって、薬学的に許容しうる担体、希釈剤、コーティング、佐剤、補形薬、又は賦形剤、例えば保存薬、充填剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、乳化安定剤、懸濁化剤、等張剤、甘味剤、矯味矯臭剤、香料、着色剤、抗菌剤、抗真菌剤、他の治療剤、滑沢剤、吸着遅延若しくは促進剤、及び調剤用（dispensing）薬剤を含む群より選択される少なくとも1つの成分を含む。

【0146】

典型的な懸濁化剤としては、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天及びトラガカント、又はこれらの物質の混合物が挙げられる。

30

【0147】

微生物の活動の防止のための典型的な抗菌剤及び抗真菌剤としては、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などが挙げられる。

【0148】

典型的な等張剤としては、糖、塩化ナトリウムなどが挙げられる。

【0149】

吸収を長引かせるための典型的な吸着遅延剤としては、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンが挙げられる。

40

【0150】

吸収を増進するための典型的な吸着促進剤としては、ジメチルスルホキシド及び関連する類縁体が挙げられる。

【0151】

典型的な希釈剤、溶媒、賦形剤、可溶化剤、乳化剤及び乳化安定剤としては、水、クロロホルム、ショ糖、エタノール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、テトラヒドロフルフリルアルコール、安息香酸ベンジル、多価アルコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、グリセロール、ポリエチレングリコール、ジメチルホルムアミド、Tween（登録商標）60、Span（登録商標）60、セト

50

ステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアレート及びラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンの脂肪酸エステル、植物油(例えば綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ (com) 胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油)並びに注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルなど、又はこれらの物質の適切な混合物が挙げられる。

【0152】

典型的な補形薬としては、ラクトース、乳糖、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸二カルシウムが挙げられる。

典型的な崩壊剤としては、デンプン、アルギン酸及び特定の複合ケイ酸塩が挙げられる。

10

【0153】

典型的な滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、さらに高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。

【0154】

薬学的に許容しうる担体の選択は、一般的に活性化合物の化学的特性(例えば溶解性)、特定の投与様式及び薬務において見られる規定に従って決定される。

【0155】

経口投与に適した本発明の医薬組成物は、各々が所定量の活性成分を含有する個々の単位として、例えば固形投薬形態、例えばカプセル剤、カシェ剤若しくは錠剤、又は散剤若しくは顆粒剤として;液体投薬形態、例えば水性液体若しくは非水性液体中の液剤若しくは懸濁剤として、又は水中油液体乳剤若しくは油中水液体乳剤として提供され得る。活性成分はまた、ペースト、口中錠又はペーストとして提供され得る。

20

【0156】

「固形投薬形態」は、本発明の化合物の投薬形態が固体形態、例えばカプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、糖衣剤又は顆粒剤であることを意味する。このような固形投薬形態において、本発明の化合物は少なくとも1つの不活性な慣例の賦形剤(又は担体)(例えばクエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウム)と、又は(a)充填剤若しくは増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、ショ糖、グルコース、マンニトール及びケイ酸、(b)結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖及びアラビアゴム、(c)保湿剤、例えばグリセロール、(d)崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、パレイショ若しくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定の複合ケイ酸塩及び Na_2CO_3 、(e)溶液凝固遅延剤、例えばパラフィン、(f)吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物、(g)湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びグリセロールモノステアレート、(h)吸着剤、例えば、カオリン及びベントナイト、(i)滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、(j)不透明化剤、(k)緩衝化剤、並びに本発明の化合物を腸管の特定の部分において遅延した様式で放出する薬剤と混合されている。

30

【0157】

錠剤は、圧縮又は成型により、場合により1つ又はそれ以上の補助的な成分を用いて製造され得る。圧縮された錠剤は、適切な機械で自由流動性形態の活性成分(例えば粉末又は顆粒)を、場合により結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、保存料、界面活性剤又は分散剤と混合して圧縮することにより製造され得る。滑沢剤(例えばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルク)と組み合わせられた賦形剤、例えばラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウム並びに崩壊剤、例えばデンプン、アルギン酸及び特定の複合ケイ酸塩を使用し得る。不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を適切な機械で成型して成型された錠剤を作製し得る。錠剤は、場合によりコーティングされるか又は割線を入れていてもよく、そしてその中の活性成分の遅い放出又は制御された放出をもたらすように製剤化されてもよい。

40

【0158】

固形組成物は、ラクトース又は乳糖、さらに高分子量ポリエチレングリコールなどのよ

50

うな賦形剤を使用して軟質又は硬質の充填ゼラチンカプセルにおいて充填剤として使用されてもよい。

【0159】

所望の場合、そしてより効果的な分布のために、化合物を遅い放出のまたは標的化された送達システム（例えば生体適合性、生分解性ポリマーマトリックス（例えば、ポリ（d,l-ラクチド-co-グリコリド））、リポソーム、及びマイクロスフェア）でマイクロカプセルに入れられるか、又はこれに結合することができ、そして皮下又は筋肉デポと呼ばれる技術により皮下又は筋肉内に注射されて2週間またはそれ以上の期間、化合物の持続した遅い放出を提供する。化合物は、例えば細菌保持フィルタを通る過により、又は滅菌水若しくはいくつかの他の滅菌注射用媒体に溶解することができる滅菌固形組成物の形態で

10

【0160】

「液体投薬形態」は、液体形態、例えば薬学的に許容しうる乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤及びエリキシル剤で患者に投与される活性化合物の用量を意味する。活性化合物に加えて、液体投薬形態は、溶媒のような当該分野で一般的に使用される不活性希釈剤、可溶化剤及び乳化剤を含有してもよい。

【0161】

水性懸濁液が使用される場合、それらは乳化剤又は懸濁を容易にする薬剤を含有することができる。

【0162】

局所投与に適切な医薬組成物は、患者に対して局所的に投与されるのに適した形態である製剤を意味する。この製剤は、当該分野で一般的に知られるような局所用軟膏、膏薬、粉末、スプレー及び吸入剤、ゲル（水又はアルコールベース）、クリームとして提供されても、経皮障壁を通る化合物の制御された放出を可能にするパッチでの適用のためにマトリックス基剤中に組み込まれてもよい。軟膏で製剤化される場合、活性成分はパラフィン系か水混和性のいずれかの軟膏基剤と共に使用され得る。あるいは、活性成分は水中油クリーム基剤を用いたクリームで製剤化され得る。眼における局所投与に適した製剤としては、適切な担体、特に活性成分用の水性溶媒に活性成分が溶解又は懸濁されている点眼剤が挙げられる。口腔における局所投与に適した製剤としては、活性成分を風味付けした基剤（通常はショ糖及びアラビアゴム又はトラガcant）中に含む口中錠；活性成分を不活性基剤、例えばゼラチン及びグリセリン、又はショ糖及びアカシア中に含む錠剤；並びに活性成分を適切な液体担体中に含むうがい薬が挙げられる。

20

30

【0163】

エマルジョン医薬組成物の油相は、公知の成分から公知の方法で構成され得る。この相は単に乳化剤（別名エマルジェント（emulgent）として知られる）を含むだけでよいが、望ましくは少なくとも1つの乳化剤と脂肪若しくは油との混合物又は脂肪及び油の両方との混合物を含む。特定の実施態様において、親水性乳化剤が、安定化剤として作用する新油性乳化剤と共に含まれる。一緒になって乳化剤は、安定化剤と共にまたは安定化剤なしで乳化ワックスを構成し、そして油及び脂肪と一緒になった状態が、クリーム製剤の油性分散層を形成する乳化軟膏基剤を構成する。

40

【0164】

所望の場合、クリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも30%w/wの多価アルコール、すなわち2つまたはそれ以上のヒドロキシ基を有するアルコール（例えばプロピレングリコール、ブタン1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール及びポリエチレングリコール（PEG 400を含む）並びにこれらの混合物）を含んでいてもよい。

【0165】

組成物用の適切な油又は脂肪の選択は、所望の特性の達成に基づく。従ってクリーム剤は、チューブ又は他の容器からの漏出を防ぐのに適した粘稠度を有する、好ましくはベタベタせず、染みができず、そして洗える製品であるべきである。直鎖又は分枝鎖の、一塩基性又は二塩基性アルキルエステル、例えばミリスチン酸ジイソプロピル、オレイン酸デ

50

シル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシル又はCrodamol CAPとして知られる分枝鎖エステルブレンドが使用され得る。これらは、必要とされる特性によって単独で使用されても組み合わせて使用されてもよい。あるいは、高融点脂質、例えば白色ワセリン及び/若しくは流動パラフィン又は他の鉱油を使用することができる。

【0166】

直腸又は腔投与に適した医薬組成物は、患者に対して直腸又は腔に投与されるのに適した形態で、そして少なくとも1つの本発明の化合物を含有している製剤を意味する。坐剤は、このような製剤に特定の形態であり、これは本発明の化合物と適切な非刺激性賦形剤又は担体（例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール又は坐剤ワックス）とを混合することにより製造することができ、これらの補形薬又は担体は、常温では固体であるが体温では液体であり、従って直腸又は腔腔で溶融して活性成分を放出する。

10

【0167】

注射により投与される医薬組成物は、筋肉間（transmuscular）、静脈内、腹腔内、及び/又は皮下注射により投与され得る。本発明の組成物は、液体溶液で、特に生理的に適合性の緩衝液、例えばハンクス液又はリンガー液中で製剤化される。さらに、組成物は、固体形態で製剤化されて使用の直前に再溶解又は懸濁されてもよい。凍結乾燥形態も含まれる。製剤は滅菌であり、そして乳剤、懸濁剤、水性及び非水性の注射液を含み、これらは懸濁化剤及び増粘剤並びに抗酸化剤、緩衝剤、静菌薬及び製剤を等張性にする溶質を含有し得、そして意図されるレシピエントの血液と適切に調節されたpHを有する。

20

【0168】

鼻腔又は吸入投与に適した本発明の医薬組成物は、患者に対して鼻腔に又は吸引により投与されるのに適した形態である組成物を意味する。この組成物は、例えば1~500ミクロンの範囲の粒径（30ミクロン、35ミクロンなどのように5ミクロンの増分で20ミクロンと500ミクロンとの間の範囲の粒径を含む）を有する粉末形態の、担体を含有し得る。例えば鼻腔スプレー又は点鼻液としての投与のための、担体が液体である適切な組成物は、活性成分の水性又は油性の溶液を含む。エアロゾル投与に適した組成物は、従来の方法に従って製造され得、そして他の治療剤と共に送達されてもよい。定量吸入器は、吸入治療のために本発明の組成物を投与するために有用である。

30

【0169】

本発明の組成物中の活性成分の実際の投薬レベルは、患者についての特定の組成物及び投与方法について所望される治療応答を達成するのに有効である活性成分の量を得るように変更され得る。従って任意の特定の患者についての選択された投薬レベルは、所望の治療効果を含む種々の因子、投与経路、処置の所望の継続時間、疾患の病因及び重篤度、患者の状態、体重、性別、食事及び年齢、各活性成分の種類及び効力、吸収速度、代謝及び/又は排出並びにその他の因子に依存する。

【0170】

単回用量又は分割用量で患者に投与される本発明の化合物の総日用量は、例えば、1日に約0.001~約100mg/体重kg及び好ましくは0.01~10mg/kg/日の量であり得る。例えば、成人において、用量は、一般的には吸入により1日当たり約0.01~約100、好ましくは約0.01~約10mg/体重kg、経口投与により1日当たり約0.01~約100、好ましくは0.1~70、より特に0.5~10mg/体重kg、そして静脈内投与により1日当たり約0.01~約50、好ましくは0.01~10mg/体重kgである。組成物中の活性成分のパーセンテージは変更され得るが、適切な投薬量が得られるような比率を構成するべきである。投薬単位組成物は、その約数が日用量を構成するために使用され得るような量を含有し得る。明らかに、いくつかの単位投薬形態をほぼ同時に投与してもよい。投薬量は、所望の治療効果を得るために必要な程度の頻度で投与してもよい。より高い用量又はより低い用量に急速に反応する患者もいるかもしれないし、非常に低い維持量で十分と考えられる患者もいるかもしれない。その他の患者については、個々の特定の患者の生理学的要件によって、1日当たり1~4用量の割合で長期処置をすることが必要となるかもしれない。言うまでもないが、その他の患者

40

50

については、1日当たり1又は2より多くない用量を処方することが必要だろう。

【0171】

製剤は、製薬の技術分野で周知の方法のいずれかにより単位投薬形態で製造することができる。このような方法は、活性成分を、1つ又はそれ以上の補助成分を構成する担体と結合させる工程を含む。一般的に、製剤は、活性成分と液体担体又は微粉化固体担体又はその両方とを均一かつ密接に結合させ、次いで必要な場合、製品を成形することにより製造される。

【0172】

製剤は、単回用量又は複数回用量の容器、例えば密封されたアンプル及びエラストマーの栓を備えたバイアル中で提供され得、そして使用の直前に滅菌液体担体（例えば注射用水）の添加のみ必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）状態で貯蔵され得る。即時注射液剤及び即時注射懸濁剤は、前に記載した種類の滅菌散剤、顆粒剤及び錠剤から調製され得る。

10

【0173】

本発明の化合物は、公知の方法（従来使用される方法又は文献に記載される方法、例えばR.C.LarockによりComprehensive Organic Transformations、VCH publishers、1989に記載される方法を意味する）の応用又は適合により製造され得る。

【0174】

本明細書以後に記載される反応において、反応性官能基（例えばヒドロキシ基、アミノ基、イミノ基、チオ基又はカルボキシ基）を、これらが最終生成物において望まれる場合には、反応への不要な関与を避けるために保護する必要があるかもしれない。従来の保護基が、標準的な慣行に従って使用され得、例えばT.W. Greene and P. G. M. Wuts、Protecting Groups in Organic Synthesis、3rd edition、John Wiley & Sons、Inc.、1999を参照のこと。適切なアミン保護基としては、スルホニル（例えば、トシル）、アシル（例えば、ベンジルオキシカルボニル又はt-ブトキシカルボニル）及びアリールアルキル（例えば、ベンジル）が挙げられ、これらは必要に応じて加水分解又は水素添加分解により除去され得る。他の適切なアミン保護基としては、トリフルオロアセチル [-C(=O)CF₃]（これは塩基触媒加水分解により除去され得る）、又は固相樹脂結合ベンジル基、例えばMerrifield樹脂結合2,6-ジメトキシベンジル基（Ellmanリンカー）若しくは2,6-ジメトキシ-4-[2-(ポリスチリルメトキシ)エトキシ]ベンジル（これらは例えばTFAを用いる酸触媒加水分解により除去され得る）が挙げられる。

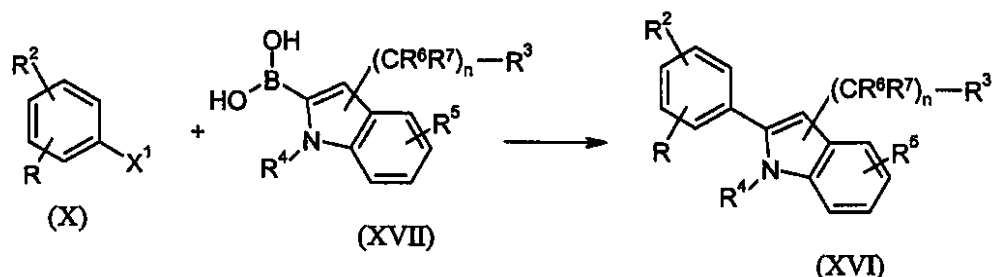
20

30

【0175】

式(XVI) [式中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びnは本明細書において定義されたとおりである] の化合物は、対応する式(X) [式中X¹はプロモ又はクロロであり、特にプロモである] の化合物を式(XVII)の対応するボロン酸とSuzukiカップリング反応させて、対応する式(XVI)の化合物を得ることにより製造され得る。

【化12】



40

【0176】

Suzukiカップリング反応は、例えばPdCl₂(dppf)₂、及びCsFの存在下、不活性溶媒（例えばジオキサン及び水の混合物(10:1)）中、温度約80℃にて都合よく行われ得る。

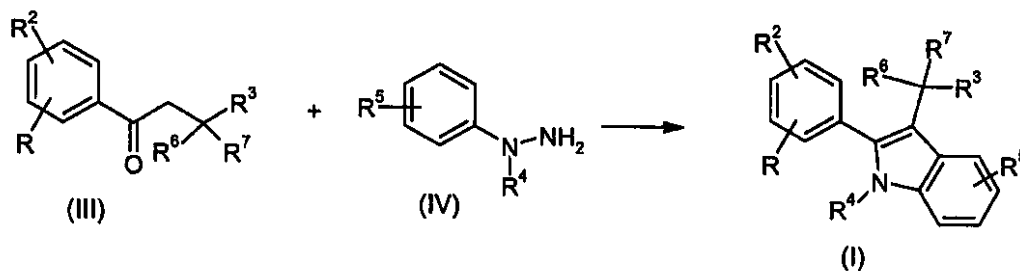
【0177】

式(I)の化合物 [式中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は本明細書中で定義されたとおり

50

である]は、対応する式(III)の化合物に対応する式(IV)の化合物をカップリングさせるFischerインドール反応により製造され得る:

【化13】



10

【0178】

このカップリング反応は、例えばp-トルエンスルホン酸及び塩化亜鉛の存在下、不活性溶媒(例えば氷酢酸)中、マイクロ波オーブンで約150 ~ 約180 にて都合よく行われ得る。カップリング反応はまた、例えば水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムの存在下、不活性溶媒(例えば水及び氷酢酸)中、約100 の温度にて都合よく行われ得る。カップリング反応はまた、例えば式(III)の化合物をHMBA-AM樹脂(Nova Biochemより)を用いてN-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド及び4-ジメチルアミノピリジンの存在下、不活性溶媒(例えば、DCM及びDMF)中、室温付近で処理し、続いてこのロードされたHMBA-AM樹脂を式(IV)の化合物を用いて塩化亜鉛の存在下、不活性溶媒(例えば氷酢酸)中、温度約80 にて処理することにより都合よく行われ得る。

20

【0179】

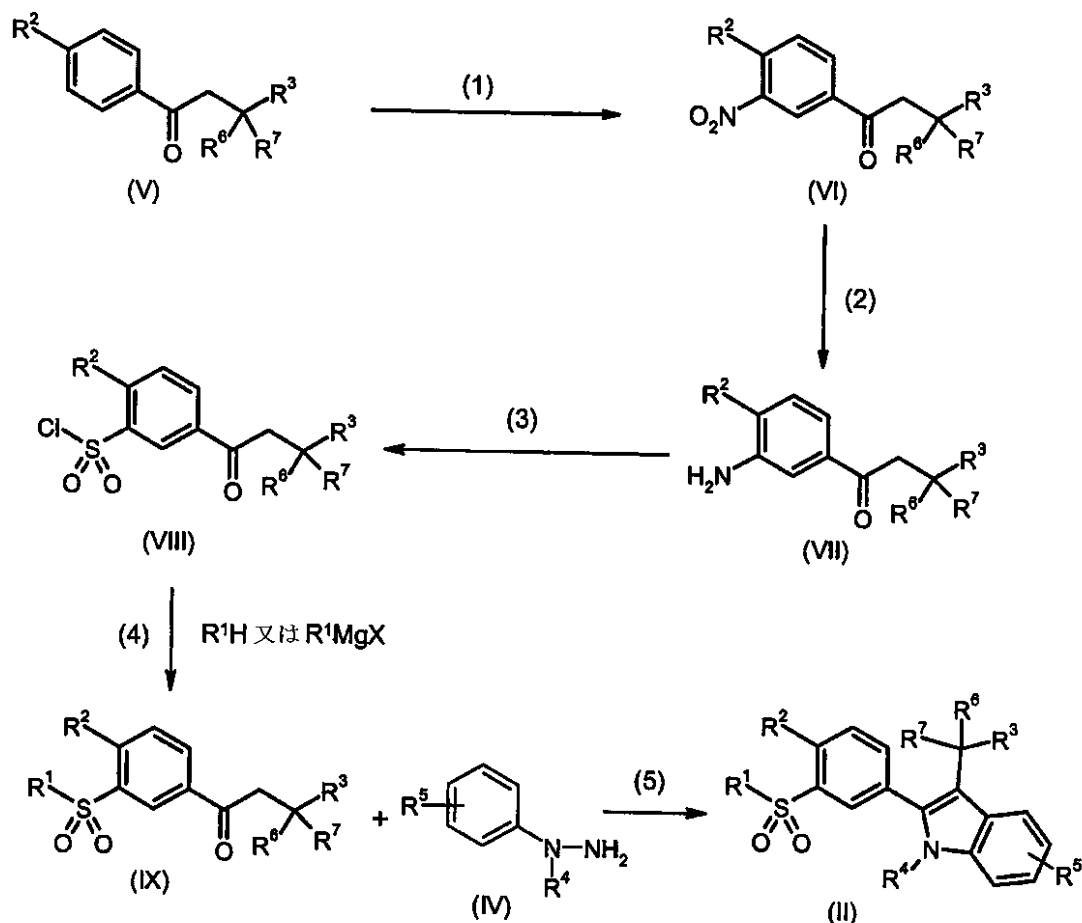
式(II) [式中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は本明細書中で定義されたとおりである] の化合物は、スキームIに示されるように、(1)対応する式(V)の化合物を硝酸と反応させて対応する式(VI)の化合物を得ること、(2)式(VI)の化合物を還元して対応する式(VII)の化合物を得ること、(3)式(VII)の化合物を対応する式(VIII)の化合物にMeerwein反応により変換すること、(4)式(VIII)の化合物をR¹H(ここでR¹は-NR'¹R'²である)又はR¹MgX(ここでR¹はアルキル、アリール又はアリールアルキルであり、そしてXはハロ、特にクロロ又はブromoである)と反応させて、対応する式(IX)の化合物を得ること、そして(5)式(IX)の化合物を対応する式(IV)の化合物とカップリングさせることにより製造され得る。

30

【0180】

【化 1 4】

スキーム I:



10

20

【0181】

第一段階の反応は、例えば温度約 $-7 \sim 0$ で都合よく行われ得る。第二段階の反応は、例えば亜硫酸水素ナトリウム及び塩酸の存在下、不活性溶媒（例えば、水）中、温度約 $100 \sim 105$ にて都合よく行われ得る。第三段階の反応は、例えば最初に式 (IX) の化合物を亜硝酸ナトリウム又は亜硝酸カリウムと、塩酸の存在下に不活性溶媒（例えば、THF又はDMF）中、温度約 $-10 \sim 0$ にて反応させ、次いで塩化銅(II)及び二酸化硫黄を飽和させた氷酢酸を反応混合物に温度約 0 から室温にて加えることにより都合よく行われる。第四段階の反応は、例えば不活性溶媒（例えば、THF及びエーテル (R^1MgX を使用する場合)、又はMeOH及びDCM (R^1H を使用する場合)）中、温度約 $0 \sim$ 室温にて都合よく行われ得る。第五段階の反応は、式 (I) の化合物の製造について上で記載したとおりの条件下で都合よく行われ得る。

30

【0182】

式 (I) の化合物 [式中 R 、 R^2 及び R^5 は本明細書中で定義されたとおりであり、 R^3 はカルボキシであり、そして R^4 、 R^6 及び R^7 は全て水素である] は、スキーム II に示されるように、(1) 対応する式 (X) [式中 X^1 はプロモ又はクロロであり、特にプロモである] の化合物と、式 (XI) の対応するボロン酸とをSuzukiカップリング反応させて対応する式 (XII) の化合物を得ること、(2) 式 (XII) の化合物を脱保護して対応する式 (XIII) の化合物を得ること、(3) 式 (XIII) の化合物を、最初に塩化オキサリルと反応させ、次いでMeOHと反応させて対応する式 (XIV) の化合物を得ること、(4) 式 (XIV) の化合物を還元して対応する式 (XV) の化合物を得ること、そして(5) 式 (XV) の化合物を加水分解して R^3 が $-\text{COOH}$ である式 (I) の化合物を得ることにより製造され得る。

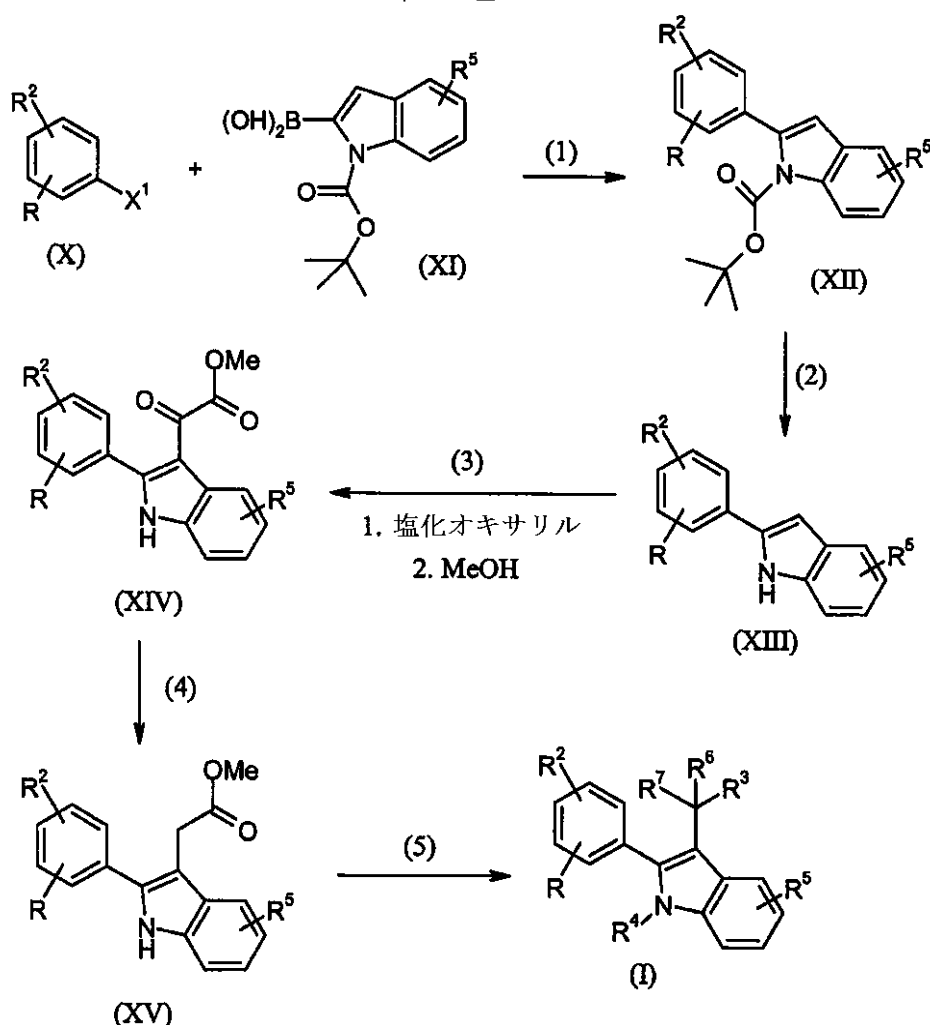
40

【0183】

50

【化 15】

スキーム II



式中 R³は -COOH であり、そして R⁴, R⁶ 及び R⁷は水素である

【0184】

第一段階のSuzukiカップリング反応は、例えばPdCl₂(dppf)₂、及びCsFの存在下、不活性溶媒（例えばジオキサンと水との混合物(10:1)）中、温度約80℃にて都合よく行われ得る。第二段階の脱保護は、例えば式(XII)の化合物をTFAを用いて不活性溶媒（例えばDCM）中、室温にて処理することにより都合よく行われ得る。第三段階の反応は、例えば、不活性溶媒（例えばDCM）中、室温にて都合よく行われ得る。第四段階の還元は、例えば、式(XIV)の化合物をトリエチルシランとTFA中で反応させることにより都合よく行われ得る。第五段階の加水分解は、例えば、塩基（例えばアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、又はアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸カリウム）を使用するアルカリ加水分解により、水性/有機溶媒混合物の存在下、有機溶媒（例えばジオキサン、THF又はMeOH）を使用して、およそ周囲温度からおよそ還流までの温度にて都合よく行われ得る。エステルの加水分解はまた、無機酸（例えば塩酸）を使用する酸加水分解により、水性/不活性有機溶媒混合物の存在下、有機溶媒（例えばジオキサン又はTHF）を使用して、約50℃～約80℃の温度にて行われ得る。

【0185】

本発明の化合物はまた、他の本発明の化合物の相互変換により製造され得る。

【0186】

従って、例えば、R³が -C(O)-NY¹Y²である式(I)の化合物は、R³がカルボキシである式(I)の化合物を式NHY¹Y²のアミンとカップリングさせて、標準的なペプチドカップリン

グ手順を使用してアミド結合を生じることにより製造され得る。例としては、(i)HBTU及びDIEAの存在下DCM中で室温でのカップリングが挙げられる。

【0187】

相互変換プロセスの別の例として、式(XVI)の化合物のエステルプロドラッグが、標準的なカップリング手順を使用して、 R^3 がカルボキシである式(XVI)の化合物を式 Y^3OH (式中 Y^3 はアルキル又はアミノ、アルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換されたアルキルである)のアルコールとカップリングさせて、エステル結合を生じることにより製造され得る。例としては(i)HBTUの存在下、そして場合によりDIEAの存在下、DCM中室温でのカップリングが挙げられる。

【0188】

相互変換プロセスの別の例として、 R^3 が $-CH_2OH$ である式(XVI)の化合物は、 R^3 がカルボキシである対応する式(XVI)の化合物の還元により製造され得る。この還元は、水素化リチウムアルミニウムとの、不活性溶媒(例えばTHF)中、約0 からおよそ還流温度の温度での反応により都合よく行われ得る。

【0189】

相互変換プロセスの別の例として、 R^3 が5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イルである式(XVI)の化合物は、 R^3 がカルボキシである対応する式(XVI)の化合物とヒドラジンとを、HBTU及びDIEAの存在下、不活性溶媒(例えばDCM)中、室温付近で反応させて、続いて得られたヒドラゾンを、不活性溶媒(例えば1,4 - ジオキサン)の存在下、還流温度にてCDIで処理することにより製造され得る。

【0190】

本発明のさらなる特徴によれば、本発明の化合物の酸付加塩は、公知の方法の応用又は適合により、遊離塩基と適切な酸との反応により製造され得る。例えば、本発明の化合物の酸付加塩は、遊離塩基を、適切な酸を含有する水若しくは水性アルコール溶液又は他の適切な溶媒に溶解し、そして溶液をエバポレートすることにより塩を単離するか、又は遊離塩基と酸とを有機溶媒中で反応させる(この場合、塩は直接分離するか又は溶液の濃縮により得ることができる)ことのいずれかにより、製造され得る。

【0191】

本発明の化合物の酸付加塩は、公知の方法の応用又は適合により塩から再生することができる。例えば、本発明の親化合物を、それらの酸付加塩からアルカリ(例えば炭酸水素ナトリウム水溶液又はアンモニア水溶液)での処理により再生することができる。

【0192】

本発明の化合物は、それらの塩基付加塩から公知の方法の応用又は適合により再生することができる。例えば、本発明の親化合物を、それらの塩基付加塩から、酸(例えば塩酸)で処理することにより再生することができる。

【0193】

本発明の化合物は、都合よく製造し得るか、又は本発明の方法の間に溶媒和物(例えば水和物)として形成し得る。本発明の化合物の水和物は、水性/有機溶媒混合物から、有機溶媒(例えばジオキサン、THF又はMeOH)を使用する再結晶により都合よく製造し得る。

【0194】

本発明のさらなる特徴によれば、本発明の化合物の塩基付加塩は、公知の方法の応用又は適合により、遊離酸と適切な塩基との反応により製造され得る。例えば、本発明の化合物の塩基付加塩は、遊離酸を、適切な塩基を含有する水若しくは水性アルコール溶液又は他の適切な溶媒に溶解し、そして溶液をエバポレートすることにより塩を単離するか、又は遊離酸と塩基とを有機溶媒中で反応させる(この場合、塩は直接分離するか又は溶液の濃縮により得ることができる)ことのいずれかにより、製造され得る。

【0195】

出発物質及び中間体は、本出願に記載される方法又は公知の方法の適合により製造し得る。

10

20

30

40

50

【 0 1 9 6 】

本発明の化合物、それらの方法又は製造及びそれらの生物学的活性は、例証のみのために示されそして本発明の範囲を限定するとみなされるべきではない以下の実施例の検討からより明確になるだろう。本発明の化合物は、例えば以下の分析方法により同定される。

【 0 1 9 7 】

保持時間(R_T)及び関連する質量イオンを決定するための高速液体クロマトグラフィー - 質量分析(LCMS)実験は、以下の方法のうちの1つを使用して行われる。

【 0 1 9 8 】

質量スペクトル(MS)はMicromass LCT質量分析計を使用して記録する。その方法はポジティブエレクトロスプレーイオン化であり、 m/z 100~1000の質量をスキャンする。液体クロマトグラフィーは、Hewlett Packard 1100 Series Binary Pump & Degasser; 固定相: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro - RP 20X4.0mmカラム、移動相: A = 水中0.1%ギ酸(FA)、B = アセトニトリル中0.1%FAで行う。CTC Analytical PAL Systemによる5 μ Lの注入量。流量は1mL/分である。グラジエントは、3分で10% B から90% B、そして2分で90% B から100% B である。補助検出器は: Hewlett Packard 1100 Series UV detector であり、波長 = 220nmそしてSedere SEDEX 75 Evaporative Light Scattering(ELS)検出器温度 = 46、 N_2 圧 = 4 bar である。

10

【 0 1 9 9 】

300MHz 1H 核磁気共鳴スペクトル(NMR)を周囲温度にてVarian Mercury(300 MHz)分光計でASW 5 mmプローブを用いて記録する。NMR化学シフト()はパーツパーミリオン(ppm)でテトラメチルシラン(TMS)を内部標準として参照して示す。

20

【 0 2 0 0 】

以下の実施例及び製造、さらに本出願の残りの部分で使用される場合、そこで使用される用語は、示される意味を有する: 「kg」はキログラムを指し、「g」はグラムを指し、「mg」はミリグラムを指し、「 μ g」はマイクログラムを指し、「mol」はモルを指し、「mmol」はミリモルを指し、「M」はモル濃度を指し、「mM」はミリモル濃度を指し、「 μ M」はマイクロモル濃度を指し、「nM」はナノモル濃度を指し、「L」はリットルを指し、「mL」又は「ml」はミリリットルを指し、「 μ L」はマイクロリットルを指し、「 $^{\circ}$ 」は摂氏度を指し、「mp」又は「m.p.」は融点を指し、「bp」又は「b.p.」は沸点を指し、「mm Hg」は水銀のミリメートルでの圧力を指し、「cm」はセンチメートルを指し、「nm」はナノメートルを指し、「abs.」は無水を指し、「conc.」は濃縮を指し、「c」はg/mLでの濃度を指し、「rt」は室温を指し、「TLC」は薄層クロマトグラフィーを指し、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィーを指し、「i.p.」は腹腔内を指し、「i.v.」は静脈内を指し、「s」=一重線、「d」=二重線; 「t」=三重線; 「q」=四重線; 「m」=多重線、「dd」=二重線の二重線; 「br」=幅広、「LC」=液体クロマトグラフ、「MS」=質量スペクトルグラフ、「ESI/MS」=エレクトロスプレーイオン化/質量スペクトルグラフ、「 R_T 」=保持時間、「M」=分子イオン、「PSI」=毎平方インチ当たりポンド、「DMSO」=ジメチルスルホキシド、「DMF」=N,N - ジメチルホルムアミド、「CDI」=1,1' - カルボニルジイミダゾール、「DCM」又は「 CH_2Cl_2 」=ジクロロメタン、「HCl」=塩酸、「SPA」=シンチレーション近接アッセイ、「ATTC」=American Type Culture Collection、「FBS」=ウシ胎仔血清、「MEM」=最小必須培地、「CPM」=カウント毎分、「EtOAc」=酢酸エチル、「PBS」=リン酸緩衝化生理食塩水、「TMD」=膜貫通ドメイン、「IBMX」=3 - イソブチル - 1 - メチルキサンチン、「cAMP」=環状アデノシンーリン酸、「IUPAC」=International Union of Pure and Applied Chemistry、「MHz」=メガヘルツ、「PEG」=ポリエチレングリコール、「MeOH」=メタノール、「N」=規定度、「THF」=テトラヒドロフラン、「h」=時間、「min」=分、「 $MeNH_2$ 」=メチルアミン、「 N_2 」=窒素ガス、「iPrOH」=イソプロピルアルコール、「O.D.」=外径、「MeCN」又は「 CH_3CN 」=アセトニトリル、「 Et_2O 」=エチルエーテル、「TFA」=トリフルオロ酢酸、「Prep LC」=分取「フラッシュ」液体クロマトグラフィー、「SPE」=固相抽出、「LAH」=水素化リチウムアルミニウム、「pmol」=ピコモル濃度、「ヘプタン」=n - ヘプタン、「HMBA - AM」樹脂=4 - ヒドロキシメチル安息香酸アミノメチル樹脂、

30

40

50

「PdCl₂(dppf)₂」=1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-二塩化パラジウム(II)DCM錯体、「HBTU」=2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、「DIEA」=ジイソプロピルエチルアミン、「CsF」=フッ化セシウム、「MeI」=ヨウ化メチル、「~」=約である。

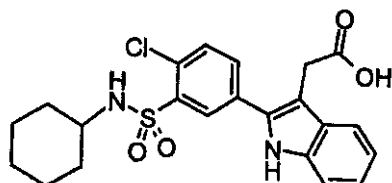
【実施例】

【0201】

実施例1:

(a) 2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸

【化16】



10

【0202】

方法A:

工程1. 発煙硝酸(1.5L)を氷/塩浴で約-5℃に冷却した。30分かけて、4-(4-クロロ-フェニル)-4-オキソ-酪酸(150g)を、機械的に攪拌した溶液に少しずつ加え、そして反応混合物を約-5℃と約-7℃との間の温度で3.5時間攪拌した。反応混合物を砕いた氷/水(3L)上に注ぎ、そして終夜室温で攪拌した。固形物質をろ過し、洗浄液が中性になるまで水で洗浄し、風乾し、そして最後に真空オーブンで約85℃にて乾燥して4-(4-クロロ-3-ニトロ-フェニル)-4-オキソ-酪酸を固体として得た(159.1g)。

20

【0203】

工程2. 4-(4-クロロ-3-ニトロ-フェニル)-4-オキソ-酪酸(150g)の水(900 mL)中の機械的に攪拌した懸濁液及び濃HCl(12mL)に、亜硫酸水素ナトリウム溶液(393g、800 mLの水)を40分かけて100-105℃で加えた。加えた後、この混合物を1時間還流させ、そして4N HCl(100mL)を加えることによりpHを~2に調整した。混合物をさらに30分間還流させ、室温まで冷却し、そして濾過して4-(3-アミノ-4-クロロ-フェニル)-4-オキソ-酪酸を固体として得た(79.3g)。LCMS: R_T=2.39分、MS: 228(M+H); ¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) 2.51(t, J=6Hz、2H) 3.11(t, J=6Hz、2H) 5.58(s, 2H)、7.1(dd、J=6.2Hz、J=2Hz、1H) 7.29(d, J=8Hz、1H) 7.36(d, J=2Hz、1H) 12.08(幅広s、1H)。

30

【0204】

工程3: DMF(20mL)中の4-(3-アミノ-4-クロロ-フェニル)-4-オキソ-酪酸(16.2g)を、濃HCl(35mL)及び氷(150g)の混合物に加えた。亜硝酸ナトリウム(5.25g)の水(18mL)中の溶液を、ピペットで溶液の表面より下に5分間かけて-5℃と-10℃との間の温度で加えた。反応混合物を0℃まで昇温させ、そして15分間攪拌した。この溶液をゆっくりと室温で、二酸化硫黄ガスを飽和させた氷酢酸(175mL)中の塩化銅二水和物(5.58g)の混合物に加えた。得られた溶液を45分間室温で攪拌し、水(500mL)を加え、そしてこの溶液を1時間攪拌した。フラスコを10℃に冷却し、そして固体をろ過し、そして水で洗浄して4-(4-クロロ-3-クロロスルホニル-フェニル)-4-オキソ-酪酸を固体として得た[12.94g、中間体(1)]。LCMS: R_T=2.68分、MS: 310(M+H); ¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) ppm 2.56(t, J=6Hz、2H) 3.19(t, J=6Hz、2H) 7.51(d, J=8Hz、1H) 7.87(dd、J=6Hz、J=2Hz、1H) 8.39(d, J=2Hz、1H) 12.66(幅広s、1H)。

40

【0205】

工程4: 4-(4-クロロ-3-クロロスルホニル-フェニル)-4-オキソ-酪酸(2g)を、シクロヘキシルアミン(1.56g)のDCM:MeOH混合物(1:1、50mL)中の攪拌溶液に0℃で加えた。反応混合物を室温まで昇温させ、そして20時間攪拌した。反応混合物を2N 水性HCl(pH~2)を用いて酸性化し、そして塩化メチレンで2回抽出した。合わせた有機層を水で洗

50

浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中でエバポレートして4-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-4-オキソ-酪酸を淡褐色粘性油状物として得た(1.7g)。LCMS: $R_T=2.9$ 分、MS: 374(M+H); $^1\text{H NMR}$ (300MHz、DMSO- D_6) 0.8-1.8(m, 10H) 2.61(t, J=6Hz, 2H) 3.04(m, 1H) 3.3(m, 2H) 7.8(d, J=8Hz, 1H) 8.06(d, J=8Hz, 1H) 8.2(d, J=8Hz, 1H) 8.46(s, 1H) 12.2(幅広s, 1H)。

【0206】

工程5: マイクロ波容器中の4-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-4-オキソ-酪酸(0.56g)、塩化亜鉛(205mg)、p-トルエンスルホン酸一水和物(285mg)の氷酢酸(8mL)中の混合物に、フェニルヒドラジン(165mg)を加えた。栓をした容器をマイクロ波で180℃に40分間加熱した。この反応混合物をEtOAcで希釈し、三角フラスコに移し、そして水性2N HCl(~50mL)を加えた。有機層を分離し、そして水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残留物をヘプタン中30%~100%のEtOAcで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた生成物をDCM中0%~30%MeOHで溶出してシリカゲルカラムで再びクロマトグラフィーにかけて、[2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸を固体として得た(81mg)。LCMS: $R_T=3.05$ 分、MS: 447(M+H); $^1\text{H NMR}$ (300MHz、DMSO- D_6) 0.8-1.7(m, 10H) 3.05(m, 1H) 3.74(s, 2H) 7.05(t, J=7Hz, 1H) 7.15(t, J=7.0Hz, 1H) 7.41(d, J=8.2Hz, 1H) 7.56(d, J=8Hz, 1H) 7.8(d, J=8.3Hz, 1H) 7.9(m, 2H) 8.27(d, J=2Hz, 1H) 11.56(s, 1H) 12.39(幅広s, 1H)。IC₅₀=2.2nM。

10

20

【0207】

方法B:

工程1: 4-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-4-オキソ-酪酸[2g、中間体(1)]、HBTU(2.5g)、及びDIEA(1.4g)のDCM(50mL)中の混合物を室温で16時間攪拌し、そして無水MeOH(2mL)を加えた。この混合物を室温で24時間攪拌し、そしてDCM(~100mL)で希釈した。この溶液を水性2N HCl、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮した。粗製物を、ヘプタン中10%~40%のEtOAcで溶出するショートシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して4-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-4-オキソ-酪酸メチルエステル(1g)を油状物として得た。MS: 388(M+H)。

30

【0208】

工程2: 栓をしたマイクロ波容器中の4-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-4-オキソ-酪酸メチルエステル(500mg)、フェニルヒドラジン塩酸塩(225mg)、p-トルエンスルホン酸一水和物(250mg)の氷酢酸(3mL)中の混合物をマイクロ波で150℃にて20分間加熱した。塩化亜鉛(180mg)を加え、そして得られた混合物をマイクロ波で160℃にて20分間加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、三角フラスコに移し、そして水性2N HCl(~50mL)を加えた。有機層を分離した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中でエバポレートした。残留物をヘプタン中30-70% EtOAcで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーと分取HPLC分離(移動相 0.1% TFAを含有するアセトニトリル-水; グラジエント 10分かけて10-100%)の繰り返しの組み合わせにより精製して[2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸(110mg)を得た。

40

【0209】

方法C:

工程1: Nova BiochemからのHMBA-AM樹脂(5g、1mmol/g)を無水DCM-DMFの9:1混合物(75mL)中で10分間膨潤させた。4-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-4-オキソ-酪酸(5.6g)の無水DCM-DMFの9:1混合物(25mL)中の溶液を加え、続いてN-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(2.6g)、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド(1.9g)及び4-ジメチルアミノピリジン(0.2g)を加えた。混合物を20時間室温で振盪した。樹脂をろ過し、そしてDMF、3:1 DMF-水、THF、DCM、MeOH及びEt₂Oでそれぞれ3回ず

50

つ続けて洗浄した。樹脂を真空で20時間乾燥した。

【0210】

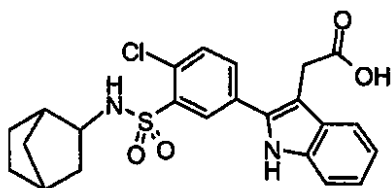
工程2：工程1からの4-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-4-オキソ-酪酸をロードしたHMBA-AM樹脂(3g)を氷酢酸(60mL)中で10分間膨潤させ、続いてフェニルヒドラジン塩酸塩(1.5g)及び塩化亜鉛(1.4g)を加えた。この混合物を20時間80℃で振盪した。樹脂をろ過し、そしてDMF、3:1 DMF-水、THF、MeOH及びDCMでそれぞれ3回ずつ続けて洗浄した。樹脂を真空で1時間乾燥し、そしてナトリウムメトキシドのMeOH中0.5M溶液(12mL)で1時間処理した。水(6mL)を加え、そして混合物を30分間撹拌した。この混合物から水を除き、そして樹脂をMeOHで洗浄した。合わせたる液を2N水性HCl(pH~2)で酸性化し、そしてEtOAcで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空で濃縮した。残留物をヘプタン中30%~100%のEtOAcで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して[2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸を固体として得た(50mg)。

10

【0211】

(b) {2-[3-(ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルスルファモイル)-4-クロロ-フェニル]-1H-インドール-3-イル}-酢酸

【化17】



20

工程1：シクロヘキシルアミンの代わりに(+/-)-endo-2-ノルボルニルアミン塩酸塩(1.4g)及びDIEA(3.4mL)を用いたこと以外は、実施例1(a)方法A、工程4と同様のやり方で進めることにより4-[3-(ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルスルファモイル)-4-クロロ-フェニル]-4-オキソ-酪酸を固体(1.9g)として製造した。LCMS：R_T=2.42分、MS：386(M+H)⁺；¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) (0.8-2.1(m, 10H) 2.61(t, J=6Hz、2H) 3.29(t, J=6Hz、2H) 3.06(m, 1H) 7.82(d, J=8Hz、1H) 8.18(m, 2H) 8.43(d, J=2Hz、1H) 12.2(幅広s、1H)。

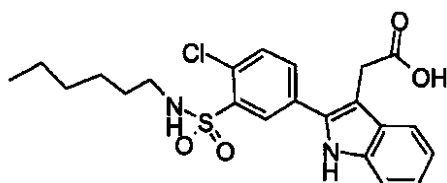
30

工程2：4-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-4-オキソ-酪酸の代わりに4-[3-(ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルスルファモイル)-4-クロロ-フェニル]-4-オキソ-酪酸(0.58g)を用いたこと以外は、実施例1(a)方法A、工程5と同様のやり方で進めることにより、{2-[3-(ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルスルファモイル)-4-クロロ-フェニル]-1H-インドール-3-イル}-酢酸(93mg)を製造した。LCMS：R_T=3.12分、MS：459(M+H)⁺；¹H NMR(300MHz、CD₃OD) 0.8-2.2(m, 10H) 3.6(m, 1H) 3.84(s, 2H) 7.1(t, J=7.50Hz、1H) 7.2(t, J=7.5Hz、1H) 7.42(d, J=8Hz、1H) 7.61(d, J=7.8Hz、1H) 7.71(d, J=8.2Hz、1H) 7.90(dd, J=6.0、2.3Hz、1H) 8.39(d, J=2Hz、1H)。IC₅₀=3nM

【0212】

(c) [2-(4-クロロ-3-ヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸

【化18】



工程1：シクロヘキシルアミンの代わりにN-ヘキシルアミン(1.62g)を用いたこと以外

50

は、実施例 1 (a) 方法 A、工程 4 と同様のやり方で進めることにより、4 - (4 - クロロ - 3 - ヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキソ - 酪酸 (1.8g) を製造した。LCMS : $R_T=2.57$ 分、MS : 376(M+H) ; $^1\text{H NMR}$ (300MHz、DMSO - D_6) 0.8(t, J=7Hz、3H) 1 - 1.4(m, 8H) 2.61(t, J=6Hz、2H) 2.85(m, 2H) 3.29(t, J=6Hz、2H) 7.82(d, J=8Hz、1H) 8.04(t, J=5Hz、1H) 8.2(dd, J=6Hz、J=2Hz、1H) 8.42(d, J=2Hz、1H) 12.2(幅広 s、1H)

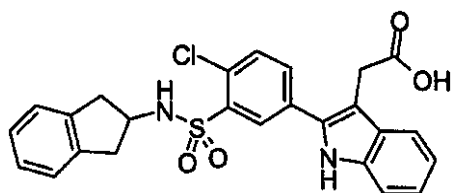
工程 2 : 4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキソ - 酪酸の代わりに 4 - (4 - クロロ - 3 - ヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキソ - 酪酸 (0.56g) を用いたこと以外は実施例 1 (a) 方法 A、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、[2 - (4 - クロロ - 3 - ヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 (54mg) を製造した。LCMS : $R_T=3.21$ 分、MS : 449(M+H) ; $^1\text{H NMR}$ (300MHz、 CD_3OD) 0.87(t, J=7Hz、3H) 1.3(m, 6H) 1.48(m, 2H) 3(t, J=7Hz、2H) 3.82(s, 2H) 7.06(t, J=7Hz、1H) 7.17(t, J=7.5Hz、1H) 7.42(d, J=8Hz、1H) 7.62(d, J=8Hz、1H) 7.72(d, J=8Hz、1H) 7.93(dd, J=6、2Hz、1H) 8.39(d, J=2.3Hz、1H) . $\text{IC}_{50}=31\text{nM}$

10

【0213】

(d) {2 - [4 - クロロ - 3 - (インダン - 2 - イルスルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル} - 酢酸

【化 19】



20

工程 1 : シクロヘキシルアミンの代わりに 2 - アミノインダン (2.14g) を用いたこと以外は、実施例 1 (a) 方法 A、工程 4 と同様のやり方で進めることにより、4 - [4 - クロロ - 3 - (インダン - 2 - イルスルファモイル) - フェニル] - 4 - オキソ - 酪酸 (2.1g) を製造した。LCMS : $R_T=2.45$ 分、MS : 408(M+H) ; $^1\text{H NMR}$ (300MHz、DMSO - D_6) 2.6(t, J=6Hz、2H) 2.84(m, 2H) 2.95(m, 2H) 3.3(m, 2H) 4.03(m, 1H) 7.1(m, 4H) 7.86(d, J=8Hz、1H) 8.22(dd, J=6Hz、J=2Hz、1H) 8.5(m, 2H) 12.2(幅広 s、1H)。

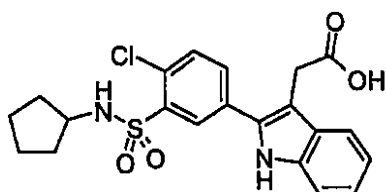
工程 2 : 4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキソ - 酪酸の代わりに 4 - [4 - クロロ - 3 - (インダン - 2 - イルスルファモイル) - フェニル] - 4 - オキソ - 酪酸 (0.61g) を用いたこと以外は、実施例 1 (a) 方法 A、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、{2 - [4 - クロロ - 3 - (インダン - 2 - イルスルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル} - 酢酸 (66mg) を製造した。LCMS : $R_T=3.11$ 分、MS : 481(M+H) ; $^1\text{H NMR}$ (300MHz、 CD_3OD) 2.88(m, 2H)、3.05(m, 2H) 3.86(s, 2H) 4.15(m, 1H) 7 - 7.22(m, 6H) 7.41(d, J=8Hz、1H) 7.62(d, J=8Hz、1H) 7.75(d, J=8Hz、1H) 8(d, J=2Hz、1H) 8.44(d, J=2Hz、1H) . $\text{IC}_{50}=9.6\text{nM}$

30

【0214】

(e) [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロペンチルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸

【化 20】



40

工程 1 : シクロヘキシルアミンの代わりにシクロペンチルアミン (1.37g) を用いたこと以外は実施例 1 (a) 方法 A、工程 4 と同様のやり方で進めることにより、4 - (4 - クロロ - 3 - シクロペンチルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキソ - 酪酸 (1.6g) を製造した。LCM

50

S : $R_T=2.25$ 分、MS : 360(M+H) ; ^1H NMR(300MHz、DMSO - D_6) 1.2 - 1.7(m, 8H) 2.6(t, J=6 Hz, 2H) 3.29(t, J=6Hz、2H) 3.5(m, 1H) 7.82(d, J=8Hz、1H) 8.08(d, J=8Hz、1H) 8.2(dd、J=6Hz、J=2Hz、1H) 8.46(d, J=2Hz、1H) 12.2(幅広s、1H)。

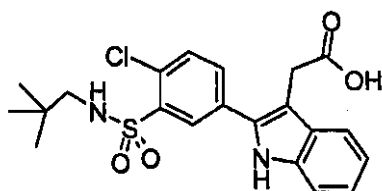
工程 2 : 4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキソ - 酪酸の代わりに4 - (4 - クロロ - 3 - シクロペンチルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキソ - 酪酸(0.55g)を用いたこと以外は、実施例 2 (a) 方法 A、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロペンチルスルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸(48mg)を製造した。LCMS : $R_T=2.96$ 分、MS : 433(M+H) ; ^1H NMR(300MHz、 CD_3OD) 0.8 - 1.8(m, 8H) 3.7(m, 1H) 3.85(s, 2H) 7.09(t, J=8Hz、1H) 7.19(t, J=7Hz、1H) 7.42(d, J=8Hz、1H) 7.62(d, J=8Hz、1H) 7.73(d, J=8Hz、1H) 7.93(dd、J=6Hz、J=2Hz、1H) 8.42(d, J=2Hz、1H)。

10

【 0 2 1 5 】

(f) { 2 - [4 - クロロ - 3 - (2,2 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸

【 化 2 1 】



20

工程 1 : シクロヘキシルアミンの代わりにネオペンチルアミン(1.4g)を用いたこと以外は、実施例 1 (a) 方法 A、工程 4 と同様のやり方で進めることにより、4 - [4 - クロロ - 3 - (2,2 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - フェニル] - 4 - オキソ - 酪酸(1.8g)を製造した。LCMS : $R_T=2.37$ 分、MS : 362(M+H) ; ^1H NMR(300MHz、DMSO - D_6) 0.82(m, 9H) 2.61(t, J=6Hz、2H) 2.69(d, J=8Hz、2H) 3.29(t, J=6Hz、2H) 7.82(d, J=8Hz、1H) 8(t, J=6Hz、1H) 8.2(dd、J=6Hz、J=2Hz、1H) 8.41(d, J=2Hz、1H) 12.2(幅広s、1H)。

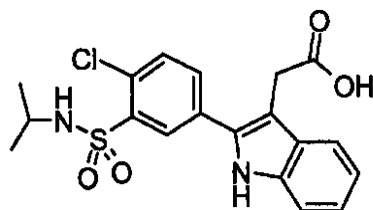
工程 2 : 4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキソ - 酪酸の代わりに4 - [4 - クロロ - 3 - (2,2 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - フェニル] - 4 - オキソ - 酪酸(0.55g)を用いたこと以外は、実施例 2 (a) 方法 A、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (2,2 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸(15mg)を製造した。LCMS : $R_T=3.06$ 分、MS : 435(M+H)。

30

【 0 2 1 6 】

(g) [2 - (4 - クロロ - 3 - イソプロピルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸

【 化 2 2 】



40

工程 1 : シクロヘキシルアミンの代わりにイソプロピルアミン(0.95g)を用いたこと以外は、実施例 1 (a) 方法 A、工程 4 と同様のやり方で進めることにより、4 - (4 - クロロ - 3 - イソプロピルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキソ - 酪酸(1.4g)を製造した。LCMS : $R_T=2.02$ 分、MS : 334(M+H) ; ^1H NMR(300MHz、DMSO - D_6) 1.01(d, J=6.4Hz、6H) 2.61(t, J=6Hz、2H) 3.29(t, J=6Hz、2H) 3.36(m, 1H) 7.83(d, J=8Hz、1H) 8.01(d, J=8Hz、1H) 8.2(dd、J=6Hz、J=2Hz、1H) 8.46(d, J=2Hz、1H) 12.2(幅広s、1H)。

50

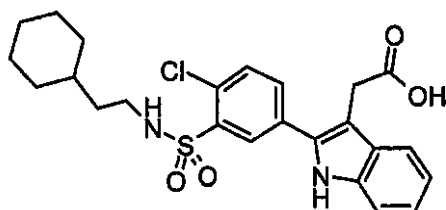
工程 2 : 4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキソ - 酪酸の代わりに4 - (4 - クロロ - 3 - イソプロピルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキソ - 酪酸(0.5g)を用いたこと以外は、実施例 1 (a) 方法 A、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、[2 - (4 - クロロ - 3 - イソプロピルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸(64mg)を製造した。LCMS : $R_T=2.81$ 分、MS : 407(M+H) ; ^1H NMR(300MHz、 CD_3OD) 1.12(d, J=6.5Hz、6H) 3.53(m, 1H) 3.85(s, 2H) 7.09(t, J=7.3Hz、1H) 7.19(t, J=7.4Hz、1H) 7.43(d, J=8Hz、1H) 7.62(d, J=8Hz、1H) 7.72(d, J=8.2Hz、1H) 7.95(d, J=6.2Hz、J=2Hz、1H) 8.41(d, J=2.3Hz、1H) . $\text{IC}_{50}=49\text{nM}$ 。

【0217】

(h) {2 - [4 - クロロ - 3 - (2 - シクロヘキシル - エチルスルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル} - 酢酸

10

【化23】



工程 1 : シクロヘキシルアミンの代わりに2 - シクロヘキシル - エチルアミン塩酸塩(0.79g)及びDIEA(1.7mL)を用い、そして4 - (4 - クロロ - 3 - クロロスルホニル - フェニル) - 4 - オキソ - 酪酸 [1g、中間体(1)]を使用したこと以外は実施例 1 (a) 方法 A、工程 4 と同様のやり方で進めることにより、4 - [4 - クロロ - 3 - (2 - シクロヘキシル - エチルスルファモイル) - フェニル] - 4 - オキソ - 酪酸(1.1g)を製造した。LCMS : $R_T=2.70$ 分、MS : 402(M+H) ; ^1H NMR(300MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 0.6 - 1.8(m, 13H) 2.5 - 3.7(一連のm、6H) 7.85(d, J=8Hz、1H) 8.05(d, J=6Hz、1H) 8.2(d, J=7Hz、1H) 8.42(d, J=2Hz、1H) 12.2(幅広s、1H)。

20

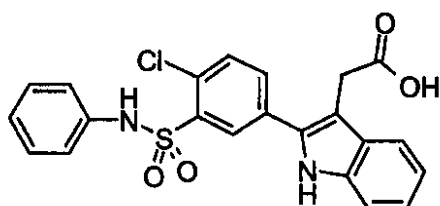
工程 2 : 4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキソ - 酪酸の代わりに4 - [4 - クロロ - 3 - (2 - シクロヘキシル - エチルスルファモイル) - フェニル] - 4 - オキソ - 酪酸(0.6g)を用いたこと以外は、実施例 1 (a) 方法 A、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、{2 - [4 - クロロ - 3 - (2 - シクロヘキシル - エチルスルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル} - 酢酸(74mg)を製造した。LCMS : $R_T=3.31$ 分、MS : 475(M+H) ; ^1H NMR(300MHz、 CD_3OD) 0.7 - 1.8(m, 13H) 3.04(m, 2H) 3.87(s, 2H) 7.08(t, J=7.2Hz、1H) 7.17(t, J=7.5Hz、1H) 7.42(d, J=8Hz、1H) 7.62(d, J=8Hz、1H) 7.73(d, J=8.2Hz、1H) 7.92(dd, J=6.3Hz、J=2Hz、1H) 8.40(d, J=2Hz、1H) . $\text{IC}_{50}=35\text{nM}$

30

【0218】

(i) [2 - (4 - クロロ - 3 - フェニルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸

【化24】



40

工程 1 : シクロヘキシルアミンの代わりにアニリン(1.5g)を用いたこと以外は、実施例 1 (a) 方法 A、工程 4 と同様のやり方で進めることにより、4 - (4 - クロロ - 3 - フェニルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキソ - 酪酸(1.8g)を製造した。LCMS : $R_T=2.2$ 分、MS : 368(M+H) ; ^1H NMR(300MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 2.59(t, J=6Hz、2H) 3.25(t, J=6Hz、2H) 7.01(t, J=7.4Hz、1H) 7.11(d, J=8.5Hz、2H) 7.22(t, J=8Hz、2H) 7.8(d, J=8Hz、1H) 8.18(dd, J=

50

6Hz、J=2Hz 1H)、8.47(d, J=2Hz、1H) 10.75(s, 1H)。

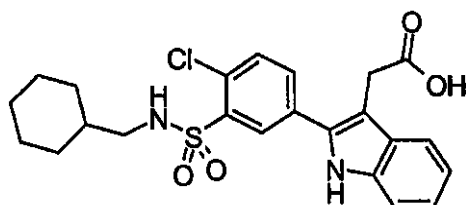
工程 2 : 4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキシ - 酪酸の代わりに4 - (4 - クロロ - 3 - フェニルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキシ - 酪酸(0.55g)を用いたこと以外は、実施例 1 (a)方法 A、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、[2 - (4 - クロロ - 3 - フェニルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸(155mg)を製造した。LCMS : $R_T=2.9$ 分、MS : 441(M+H) ; ^1H NMR(300MHz、 CD_3OD) 3.7(s, 2H) 7.05(m, 2H) 7.19(m, 5H) 7.4(d, J=8.2Hz、1H) 7.62(m, 2H) 7.85(dd、J=6.2、2Hz、1H) 8.4(d, J=2Hz、1H) . $\text{IC}_{50}=18\text{nM}$

【 0 2 1 9 】

(j) {2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキシルメチル - スルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル} - 酢酸

10

【化 2 5】



工程 1 : シクロヘキシルアミンの代わりにアミノメチルシクロヘキサン(1.82g)を用いたこと以外は、実施例 2 (a)方法 A、工程 4 と同様のやり方で進めることにより、4 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキシルメチル - スルファモイル) - フェニル] - 4 - オキシ - 酪酸(1.6g)を製造した。MS : 388(M+H)。

20

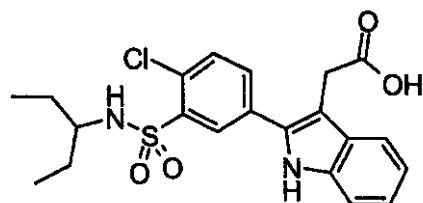
工程 2 : 4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキシ - 酪酸の代わりに4 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキシルメチル - スルファモイル) - フェニル] - 4 - オキシ - 酪酸(0.58g)を用いたこと以外は、実施例 1 (a)方法 A、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、{2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキシルメチル - スルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル} - 酢酸(94mg)を製造した。LCMS : $R_T=3.2$ 分、MS : 461(M+H) ; ^1H NMR(300MHz、 CD_3OD) 0.8 - 1.8(m, 11H) 2.82(d, J=7Hz、2H) 3.85(s, 2H) 7.09(t, J=7Hz、1H) 7.18(t, J=7.5Hz、1H) 7.42(d, J=8.3Hz、1H) 7.62(d, J=8Hz、1H) 7.72(d, J=8.2Hz、1H) 7.92(dd、J=6.3、2Hz、1H) 8.37(d, J=1.7Hz、1H)。

30

【 0 2 2 0 】

(k) {2 - [4 - クロロ - 3 - (1 - エチル - プロピルスルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル} - 酢酸

【化 2 6】



40

工程 1 : シクロヘキシルアミンの代わりに3 - アミノペンタン(1.4g)を用いたこと以外は、実施例 1 (a)方法 A、工程 4 と同様のやり方で進めることにより、4 - [4 - クロロ - 3 - (1 - エチル - プロピルスルファモイル) - フェニル] - 4 - オキシ - 酪酸(1.6g)を製造した。MS : 362(M+H)。

工程 2 : 4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキシ - 酪酸の代わりに4 - [4 - クロロ - 3 - (1 - エチル - プロピルスルファモイル) - フェニル] - 4 - オキシ - 酪酸(0.545g)を用いたこと以外は、実施例 1 (a)方法 A、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、{2 - [4 - クロロ - 3 - (1 - エチル - プロピルスルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル} - 酢酸(29mg)を製造した。LCMS : $R_T=3.17$ 分、MS : 435(M+H) ; ^1H NMR(300MHz、 $\text{DMSO} - d_6$) 0.71(t, J=7.5Hz、6H) 1.34(m, 4H) 3.02(m, 1H)

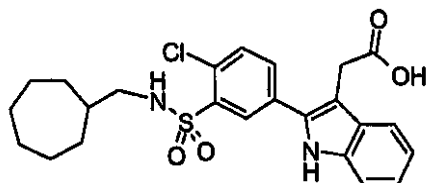
50

) 3.6(s, 2H) 7(t, J=7.2Hz、1H) 7.15(t, J=7.2Hz、1H) 7.39(d, J=8Hz、1H) 7.58(d, J=8Hz、1H) 7.75(d, J=8.3Hz、1H) 7.83(d, J=8.4Hz、1H) 8.03(d, J=7.2Hz、1H) 8.27(d, J=2Hz、1H) 11.48(s, 1H)。

【0221】

(l) {2-[4-クロロ-3-(シクロヘプチルメチル-スルファモイル)-フェニル]-1H-インドール-3-イル}-酢酸

【化27】



10

工程1：シクロヘキシルアミンの代わりにシクロヘプチルメチルアミン(2g)を用いたこと以外は、実施例1(a)方法A、工程4と同様のやり方で進めることにより、4-[4-クロロ-3-(シクロヘプチルメチル(cycloheptylmethyl)-スルファモイル)-フェニル]-4-オキソ-酪酸(1.9g)を製造した。MS：402(M+H)。

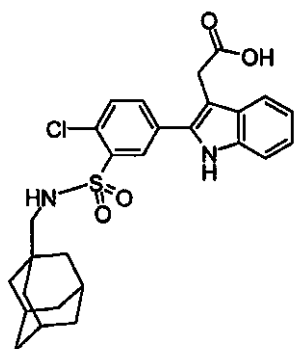
工程2：4-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-4-オキソ-酪酸の代わりに4-[4-クロロ-3-(シクロヘプチルメチル-スルファモイル)-フェニル]-4-オキソ-酪酸(600mg)を用いたこと以外は、実施例1(a)方法A、工程5と同様のやり方で進めることにより、{2-[4-クロロ-3-(シクロヘプチルメチル-スルファモイル)-フェニル]-1H-インドール-3-イル}-酢酸(161mg)を製造した。LCMS：R_T=3.43分、MS：475(M+H)；¹H NMR(300MHz、CD₃OD) 1-1.8(m, 13H) 2.8(d, J=7Hz、2H) 3.8(s, 2H) 7.05(t, J=7Hz、1H) 7.15(t, J=7Hz、1H) 7.39(d, J=8.3Hz、1H) 7.58(d, J=8Hz、1H) 7.68(d, J=8.2Hz、1H) 7.88(dd, J=6.2Hz、J=2Hz、1H) 8.34(d, J=2.2Hz、1H)。

20

【0222】

(m) (2-{4-クロロ-3-[(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン-1-イルメチル)-スルファモイル]-フェニル}-1H-インドール-3-イル)-酢酸

【化28】



30

工程1：シクロヘキシルアミンの代わりに1-アダマンタンメチルアミン(1.32g)を用い、そして4-(4-クロロ-3-クロロスルホニル-フェニル)-4-オキソ-酪酸[1g、中間体(1)]、溶媒としてジクロロエタン-エタノールの1：1混合物(50mL)を使用し、そして反応温度を60℃としたこと以外は実施例1(a)方法A、工程4と同様のやり方で進めることにより、4-{3-[(アダマンタン-1-イルメチル)-スルファモイル]-4-クロロ-フェニル}-4-オキソ-酪酸(0.67g)を製造した。MS：440(M+H)。

40

工程2：4-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-4-オキソ-酪酸の代わりに4-{3-[(アダマンタン-1-イルメチル)-スルファモイル]-4-クロロ-フェニル}-4-オキソ-酪酸(660mg)を用いたこと以外は、実施例1(a)方法A、工程5と同様のやり方で進めることにより、(2-{4-クロロ-3-[(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン-1-イルメチル)-スルファモイル]-フェニル}-1H-インドール-3-イル)-酢酸

50

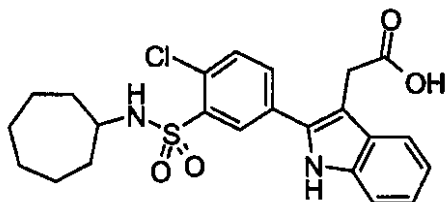
酢酸 (68mg) を製造した。LCMS : $R_T=3.64$ 分、MS : 513(M+H) ; ^1H NMR(300MHz、DMSO - D_6)

1.2 - 1.9(m, 15H) 2.6(d, $J=6.2\text{Hz}$ 、2H) 3.72(s, 2H) 7.03(t, $J=8\text{Hz}$ 、1H) 7.13(t, $J=7\text{Hz}$ 、1H) 7.4(d, $J=8\text{Hz}$ 、1H) 7.5(d, $J=7.7\text{Hz}$ 、1H) 7.8(m, 2H) 7.9(d, $J=8.2\text{Hz}$ 、1H) 8.21(d, $J=2\text{Hz}$ 、1H) 11.5(s, 1H) 12.4(幅広s、1H) . $\text{IC}_{50}=8.6\text{nM}$

【 0 2 2 3 】

(n) [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘブチルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸

【化 2 9】



10

工程 1 : シクロヘキシルアミンの代わりにシクロヘブチルアミン (0.45g) を用い、そして 4 - (4 - クロロ - 3 - クロロスルホニル - フェニル) - 4 - オキシ - 酪酸 [0.5g、中間体 (1)] を使用したこと以外は、実施例 1 (a) 方法 A、工程 4 と同様のやり方で進めることにより、4 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘブチルスルファモイル) - フェニル] - 4 - オキシ - 酪酸 (0.51g) を製造した。MS : 388(M+H)。

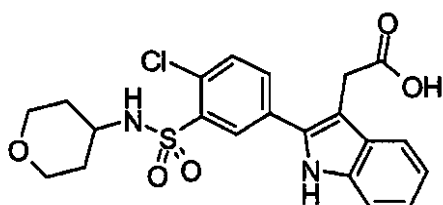
工程 2 : 4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキシ - 酪酸の代わりに 4 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘブチルスルファモイル) - フェニル] - 4 - オキシ - 酪酸 (500mg) を用い、そして塩化亜鉛 (180mg)、p - トルエンスルホン酸一水和物 (250mg)、フェニルヒドラジン (140mg) 及び氷酢酸 (4mL) を使用したこと以外は実施例 1 (a) 方法 A、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘブチルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 を固体 (94mg) として製造した。LCMS : $R_T=3.27$ 分、MS : 461(M+H) ; ^1H NMR(300MHz、DMSO - D_6) 1.1 - 1.8(m, 12H) 3.25(m, 1H) 3.72(s, 2H) 7.03(t, $J=7\text{Hz}$ 、1H) 7.15(t, $J=7.0\text{Hz}$ 、1H) 7.39(d, $J=8\text{Hz}$ 、1H) 7.54(d, $J=7.8\text{Hz}$ 、1H) 7.78(d, $J=8.5\text{Hz}$ 、1H) 7.9(m, 2H) 8.25(d, $J=2.3\text{Hz}$ 、1H) 11.54(s, 1H) 12.38(幅広s、1H)。

20

【 0 2 2 4 】

(o) { 2 - [4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルスルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸

【化 3 0】



30

工程 1 : シクロヘキシルアミンの代わりにテトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミン (0.4g) を用い、そして 4 - (4 - クロロ - 3 - クロロスルホニル - フェニル) - 4 - オキシ - 酪酸 [0.5g、中間体 (1)] を使用したこと以外は実施例 1 (a) 方法 A、工程 4 と同様のやり方で進めることにより、4 - [4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルスルファモイル) - フェニル] - 4 - オキシ - 酪酸 (0.52g) を製造した。MS : 376(M+H)。

工程 2 : 4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキシ - 酪酸の代わりに 4 - [4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルスルファモイル) - フェニル] - 4 - オキシ - 酪酸 (500mg) を用い、そして塩化亜鉛 (180mg)、p - トルエンスルホン酸一水和物 (250mg)、フェニルヒドラジン (140mg) 及び氷酢酸 (4mL) を使用したこと以外は実施例 1 (a) 方法 A、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、2 - [4 - クロロ - 3

40

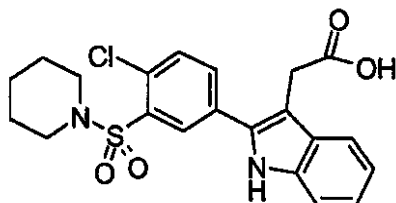
50

- (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルスルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル} - 酢酸を粉末(140mg)として製造した。LCMS : $R_T=2.69$ 分、MS : 449(M+H) ; ^1H NMR(300MHz、DMSO - D_6) 1.5(m, 4H) 3.18(m, 3H) 3.7(m, 4H) 7.03(t, J=7Hz、1H) 7.15(t, J=7Hz、1H) 7.39(d, J=8.3Hz、1H) 7.54(d, J=7.8Hz、1H) 7.78(d, J=8.3Hz、1H) 7.9(dd、J=6.3、2.3Hz、1H) 8.08(d, J=8Hz、1H) 8.26(d, J=8Hz、1H) 11.54(s, 1H) 12.38(幅広s、1H) . $\text{IC}_{50}=52\text{nM}$

【 0 2 2 5 】

(p) { 2 - [4 - クロロ - 3 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル} - 酢酸

【化 3 1】



10

工程 1 : シクロヘキシルアミンの代わりにピペリジン(2.1g)を用いたこと以外は実施例 1 (a)方法 A、工程 4 と同様のやり方で進めることにより、4 - [4 - クロロ - 3 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 4 - オキシ - 酪酸を固体(0.95g)として製造した。LCMS : $R_T=2.73$ 分、MS : 360(M+H) ; ^1H NMR(300MHz、DMSO - D_6) 1.5(m, 6H) 2.6(t, J=6Hz、2H) 3.3(m, 6H) 7.87(d, J=8Hz、1H) 8.23(dd、J=6Hz、J=2Hz 1H) 8.4(d, J=2Hz、1H) 12.19(幅広s、1H)。

20

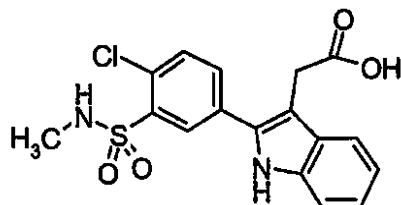
工程 2 : 4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキシ - 酪酸の代わりに { 2 - [4 - クロロ - 3 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル} - 酢酸(360mg)を用い、そして塩化亜鉛(140mg)、p - トルエンスルホン酸一水和物(190mg)、フェニルヒドラジン(110mg)及び氷酢酸(3mL)を使用し、そして反応温度を160 とした以外は実施例 1 (a)方法 A、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル} - 酢酸(14mg)を製造した。LCMS : $R_T=3.42$ 分、MS : 433(M+H) . $\text{IC}_{50}=678\text{nM}$

30

【 0 2 2 6 】

(q) [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸

【化 3 2】



40

工程 1 : シクロヘキシルアミンの代わりにメチルアミンのTHF中 1 M 溶液(25mL)を用いたこと以外は、実施例 1 (a)方法 A、工程 4 と同様のやり方で進めることにより、4 - (4 - クロロ - 3 - メチルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキシ - 酪酸(1.4g)を製造した。LCMS : $R_T=2.01$ 分、MS : 306(M+H) ; ^1H NMR(300MHz、DMSO - D_6) 2.6(t, J=6Hz、2H) 3.3(m, 5H) 7.85(m, 2H) 8.21(dd、J=6.3Hz、J=2Hz、1H) 8.4(d, J=2Hz、1H) 12.19(幅広s、1H)。

工程 2 : 4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキシ - 酪酸の代わりに4 - (4 - クロロ - 3 - メチルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキシ - 酪酸(300mg)を用い、そして塩化亜鉛(140mg)、p - トルエンスルホン酸一水和物(190mg)、フェニルヒドラジン(110mg)及び氷酢酸(3mL)を使用した以外は実施例 1 (a)方法 A、工程

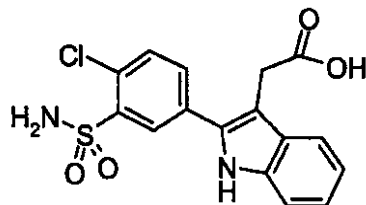
50

5と同様のやり方で進めることにより、[2-(4-クロロ-3-メチルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸 (28mg)を製造した。LCMS: $R_T=2.64$ 分、MS: 379(M+H); $^1\text{H NMR}$ (300MHz、DMSO- D_6) 2.61(t, J=6Hz、2H) 3.28(t, J=6.5Hz、2H) 7.8(m, 3H) 8.18(dd, J=6Hz、J=2Hz 1H) 8.47(d, J=2Hz、1H) 12.2(幅広s、1H)。

【0227】

(r) [2-(4-クロロ-3-スルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸

【化33】



10

工程 (Sep) 1: 4-(4-クロロ-3-クロロスルホニル-フェニル)-4-オキソ-酪酸 [2g、中間体(1)]を、アンモニアのMeOH中7N溶液(100mL)に0 で加えた。さらに無水MeOH(100mL)を加え、そして反応混合物を室温で20時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物をEtOAc (~200mL)に溶解し、水性2N HCl (~100mL)及び水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮して4-(4-クロロ-3-スルファモイル-フェニル)-4-オキソ-酪酸 (1.2g)を得た。LCMS: $R_T=2.48$ 分、MS: 313(M+Na)。

20

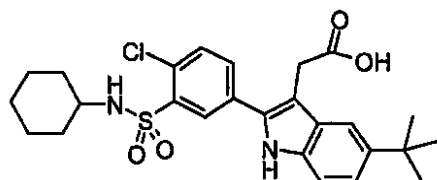
工程 2: 4-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-4-オキソ-酪酸の代わりに4-(4-クロロ-3-スルファモイル-フェニル)-4-オキソ-酪酸 (300mg)を用い、そして塩化亜鉛(140mg)、p-トルエンスルホン酸一水和物(190mg)、フェニルヒドラジン(110mg)及び氷酢酸(2mL)を使用し、そして反応温度を160 としたこと以外は実施例 2 (a)方法 A、工程 5と同様のやり方で進めることにより、[2-(4-クロロ-3-スルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸を固体(8mg)として製造した。LCMS: $R_T=2.47$ 分、MS: 365(M+H)。

【0228】

(s) [5-tert-ブチル-2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸

30

【化34】



フェニルヒドラジンの代わりに(4-tert-ブチル-フェニル)-ヒドラジン(0.33g)を用い、そして4-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-4-オキソ-酪酸(0.6g)、塩化亜鉛(0.22g)及びp-トルエンスルホン酸(0.31g)を使用したこと以外は、実施例 1 (a)、方法 A、工程 5と同様のやり方で進めることにより[5-tert-ブチル-2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸 (107mg)を製造した。LCMS: $R_T=3.6$ 分、MS: 503(M+H); $^1\text{H NMR}$ (300MHz、 CD_3OD)

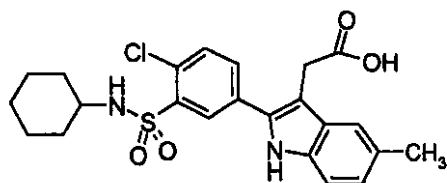
40

0.8-1.8(m, 19H) 3.1(m, 1H) 3.8(s, 2H) 7.3(d, J=8Hz、2H) 7.59(s, 1H) 7.67 d、J=8.3 Hz、1H) 7.88(dd、J=6Hz、J=2.2Hz、1H) 8.36(d、J=2.2Hz、1H) . $\text{IC}_{50}=4\text{nM}$

【0229】

(t) [2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-5-メチル-1H-インドール-3-イル]-酢酸

【化 3 5】



フェニルヒドラジンの代わりにp - トリル - ヒドラジン塩酸塩(0.26g)を用い、そして4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキシ - 酪酸(0.6g)、塩化亜鉛(0.22g)及びp - トルエンスルホン酸(0.31g)を使用したこと以外は実施例 1 (a) 方法 A、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸(36mg)を製造した。LCMS : $R_T=2.82$ 分、MS : 461(M+H) ; ^1H NMR(300MHz、 CD_3OD) 0.8 - 1.8(m, 10H) 2.42(s, 3H) 3.1(m, 1H) 3.77(s, 2H) 6.98(dd, $J=7\text{Hz}$ 、 $J=1.5\text{Hz}$ 、1H) 7.27(d, $J=8.5\text{Hz}$ 、1H) 7.36(s, 1H) 7.66(d, $J=8.3\text{Hz}$ 、1H) 7.87(dd, $J=6.3\text{Hz}$ 、 $J=2.2\text{Hz}$ 、1H) 8.35(d, $J=2.2\text{Hz}$ 、1H)。

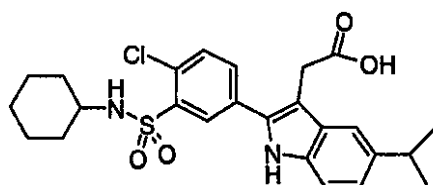
10

【 0 2 3 0 】

(u) [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - イソプロピル - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸

【化 3 6】

20



フェニルヒドラジンの代わりに(4 - イソプロピル - フェニル) - ヒドラジン(0.25g)を用い、そして4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキシ - 酪酸(0.6g)、塩化亜鉛(0.22g)及びp - トルエンスルホン酸(0.31g)を使用したこと以外は実施例 1 (a) 方法 A、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - イソプロピル - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸(43mg)を製造した。LCMS : $R_T=3.51$ 分、MS : 489(M+H) ; ^1H NMR(300MHz、 CD_3OD) 0.8 - 1.8(m, 16H) 2.97 - 3.2(m, 2H) 3.8(s, 2H) 7.08(dd, $J=7\text{Hz}$ 、 $J=1.5\text{Hz}$ 、1H) 7.3(d, $J=8.2\text{Hz}$ 、1H) 7.42(s, 1H) 7.66(d, $J=8.2\text{Hz}$ 、1H) 7.89(dd, $J=6\text{Hz}$ 、 $J=2.2\text{Hz}$ 、1H) 8.35(d, $J=2.2\text{Hz}$ 、1H)。

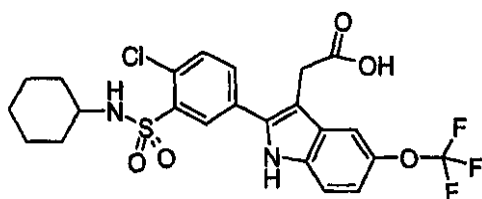
30

【 0 2 3 1 】

(v) [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - トリフルオロメトキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸

【化 3 7】

40



フェニルヒドラジンの代わりに(4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヒドラジン(0.25g)を用い、そして4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキシ - 酪酸(0.5g)、p - トルエンスルホン酸(0.26g)、塩化亜鉛(0.18g)及び氷酢酸(4mL)を使用したこと以外は実施例 1 (a) 方法 A、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - トリフルオロメト

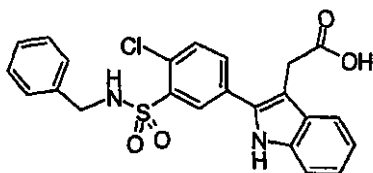
50

キシ - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸を固体として製造した(41mg)。LCMS : $R_T=3.38$ 分、MS : 531(M+H) ; $^1\text{H NMR}$ (300MHz、DMSO - D_6) 0.8 - 1.7 m、10H) 3.04(m, 1H) 3.76(s, 2H) 7.14(d, J=7.5Hz、1H) 7.49(d, J=8.7Hz、1H) 7.54(s, 1H) 7.82(d, J=8.2Hz、1H) 7.9(dd、J=6Hz、J=2Hz、1H) 7.95(d, J=8Hz、1H) 8.26(d, J=2Hz、1H) 11.86(s, 1H) 12.46(幅広s、1H) . $\text{IC}_{50}=4.2\text{nM}$

【 0 2 3 2 】

(w) [2 - (3 - ベンジルスルファモイル - 4 - クロロ - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸

【化 3 8】



10

工程 1 : シクロヘキシルアミンの代わりにベンジルアミン(1.73g)を用いたこと以外は実施例 1 (a) 方法 A、工程 4 と同様のやり方で進めることにより、4 - (3 - ベンジルスルファモイル - 4 - クロロ - フェニル) - 4 - オキソ - 酪酸(1.9g)を製造した。LCMS : $R_T=2.14$ 分、MS : 382(M+H) ; $^1\text{H NMR}$ (300MHz、DMSO - D_6) 2.6(t, J=6Hz、2H)、3.24(t, J=6Hz、2H)、4.14(d, J= 6Hz、2H)、7.15(m, 5H)、7.71(d, J=8Hz、1H)、8.1(dd, J=6.0、2Hz、1H)、8.31(d, J=2Hz、1H)、8.62(t, J=6Hz、1H)、12.2(幅広s、1H)。

20

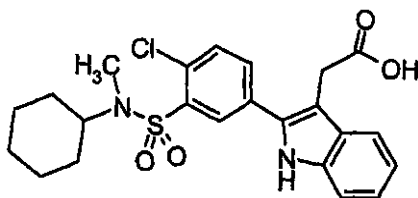
工程 2 : 4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキソ - 酪酸の代わりに4 - (3 - ベンジルスルファモイル - 4 - クロロ - フェニル) - 4 - オキソ - 酪酸(0.5g)を用い、そして塩化亜鉛(180mg)、p - トルエンスルホン酸一水和物(250mg)、フェニルヒドラジン(150mg)、氷酢酸(8mL)を使用し、分取HPLC分離(移動相 : 0.1% TFA含有アセトニトリル - 水 ; グラジエント10分かけて10 - 100%)により精製したこと以外は実施例 1 (a) 方法 A、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、[2 - (3 - ベンジルスルファモイル - 4 - クロロ - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸(90mg)を製造した。LCMS : $R_T=2.58$ 分、MS : 455(M+H) ; $^1\text{H NMR}$ (300MHz、 CD_3OD) 3.79(s, 2H) 4.21(s, 2H) 7 - 7.25(m, 7H) 7.39(d, J=8Hz、1H) 7.58(apparent m、2H) 7.8(dd、J=6Hz、J=2.2Hz、1H) 8.24(d, J=2.1Hz、1H)。

30

【 0 2 3 3 】

(x) { 2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキシル - メチル - スルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸

【化 3 9】



40

工程 1 : シクロヘキシルアミンの代わりにシクロヘキシル - メチル - アミン(1.8g)を用いたこと以外は実施例 1 (a) 方法 A、工程 4 と同様のやり方で進めることにより、4 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキシル - メチル - スルファモイル) - フェニル] - 4 - オキソ - 酪酸(1.96g)を製造した。LCMS : $R_T=2.57$ 分、MS : 386(M+H) ; $^1\text{H NMR}$ (300MHz、DMSO - D_6) 0.9 - 1.8(m, 10H)、2.6(t, J=6Hz、2H)、2.8(s, 3H)、3.3(t, J=6Hz、2H)、3.59(m, 1H)、7.87(d, J=8Hz、1H)、8.23(dd, J=6、2Hz、1H)、8.46(d, J=2Hz、1H)、12.2(幅広s、1H)。

工程 2 : 4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキソ - 酪酸の代わりに4 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキシル - メチル - スルファモイル) - フェニル] - 4 - オキソ - 酪酸(0.5g)を用い、そして塩化亜鉛(180mg)、p - トルエンスルホン酸一

50

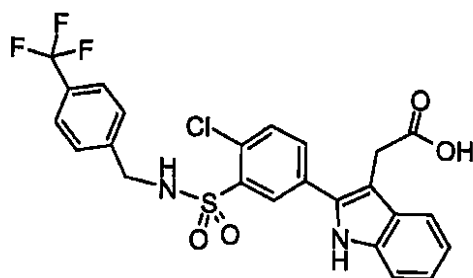
水和物(250mg)、フェニルヒドラジン(150mg)、氷酢酸(8mL)を使用し、分取HPLC分離(移動相:0.1% TFA含有アセトニトリル-水;グラジエント 10分かけて10-100%)により精製したこと以外は実施例1(a)方法A、工程5と同様のやり方で進めることにより、{2-[4-クロロ-3-(シクロヘキシル-メチル-スルファモイル)-フェニル]-1H-インドール-3-イル}-酢酸(95mg)を製造した。LCMS: $R_T=2.9$ 分、MS: 461(M+H); $^1\text{H NMR}$ (300MHz、 CD_3OD) 1-1.8(m,10H)、2.9(s,3H)、3.7(m,1H)、3.82(s,2H)、7.08(t,J=7Hz、1H)、7.18(t,J=8Hz、1H)、7.4(d,J=8Hz、1H)、7.6(d,J=7.9Hz、1H)、7.7(d,J=8.2Hz、1H)、7.89(dd、J=6.0、2.2Hz、1H)、8.4(d,J=2.2Hz、1H)。IC₅₀=346nM

【0234】

(y) {2-[4-クロロ-3-(4-トリフルオロメチル-ベンジルスルファモイル)-フェニル]-1H-インドール-3-イル}-酢酸

10

【化40】



20

工程1:シクロヘキシルアミンの代わりに4-トリフルオロメチル-ベンジルアミン(2.8g)を用いたこと以外は実施例1(a)方法A、工程4と同様のやり方で進めることにより、4-[4-クロロ-3-(4-トリフルオロメチル-ベンジルスルファモイル)-フェニル]-4-オキソ-酪酸(2.2g)を製造した。LCMS: $R_T=2.54$ 分、MS: 432(M+H); $^1\text{H NMR}$ (300MHz、 DM SO - D_6) 2.6(t,J=6Hz、2H)、3.23(t,J=6Hz、2H)、4.24(幅広s、2H)、7.42(d,J=8Hz、2H)、7.55(d,J=8Hz、2H)、7.7(d,J=8.4Hz、1H)、8.1(dd、J=6.4Hz、J=2Hz、1H)、8.3(d,J=2Hz、1H)、12.2(幅広s、1H)。

工程2:4-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-4-オキソ-酪酸の代わりに4-[4-クロロ-3-(4-トリフルオロメチル-ベンジルスルファモイル)-フェニル]-4-オキソ-酪酸(0.56g)を用い、そして塩化亜鉛(180mg)、p-トルエンスルホン酸-水和物(250mg)、フェニルヒドラジン(150mg)、氷酢酸(8mL)を使用し、分取HPLC分離(移動相:0.1% TFA含有アセトニトリル-水;グラジエント 10分かけて10-100%)により精製したこと以外は実施例1(a)方法A、工程5と同様のやり方で進めることにより、{2-[4-クロロ-3-(4-トリフルオロメチル-ベンジルスルファモイル)-フェニル]-1H-インドール-3-イル}-酢酸(170mg)を製造した。LCMS: $R_T=2.7$ 分、MS: 523(M+H); $^1\text{H NMR}$ (300MHz、 CD_3OD) 3.8(s,2H)、4.28(s,2H)、7.07(t,J=7Hz、1H)、7.17(t,J=7Hz、1H)、7.44(m,5H)、7.58(t,J=8Hz、2H)、7.84(dd、J=6Hz、J=2.2Hz、1H)、8.32(d,J=2.2Hz、1H)。IC₅₀=19nM

30

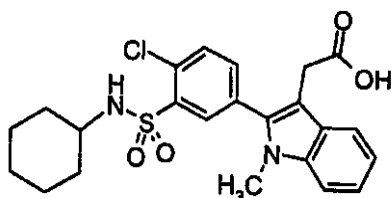
【0235】

実施例2:

40

(a) [2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-酢酸

【化41】



4-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-4-オキソ-酪酸 [1.

50

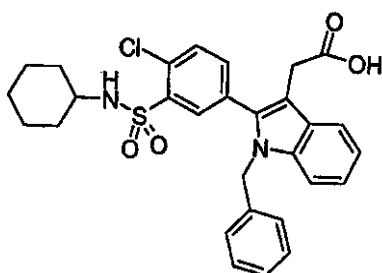
5g、実施例 1 (a)、方法 A、工程 4 を参照のこと]、塩化亜鉛(550mg)、p - トルエンスルホン酸一水和物(770mg)のtert - ブタノール(100mL)中の混合物に、1 - メチル - 1 - フェニルヒドラジン(500mg)を加えた。この混合物を20時間加熱還流し、室温まで冷却し、水性2N HCl(~ 200mL)に注ぎ、そしてEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そしてエバポレートした。残留物をMeOHから結晶化させて[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸を固体として得た(1.4g)。LCMS : R_T=3.25分、MS : 461(M+H) ; ¹H NMR(300MHz、DMSO - D₆) 0.8 - 1.7(m, 10H) 3.04(m, 1H) 3.51(s, 2H) 3.61(s, 3H) 7.1(t, J=7.4Hz、1H) 7.3(t, J=7Hz、1H) 7.49(d, J=8.3Hz、1H) 7.56(d, J=8Hz、1H) 7.74(dd、J=6Hz、J=2.2Hz、1H) 7.82(d, J=8Hz、1H) 7.95(d, J=8Hz、1H) 8.03(d, J=2.1Hz、1H) 12.28(幅広s、1H) . IC₅₀=52nM

10

【 0 2 3 6 】

(b) [1 - ベンジル - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸

【 化 4 2 】



20

方法 A :

1 - メチル - 1 - フェニルヒドラジンの代わりにN - ベンジル - N - フェニルヒドラジン塩酸塩(5.6g)を用い、4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキシ - 酪酸(6g)、塩化亜鉛(3.3g)、p - トルエンスルホン酸一水和物(4.6g)及びtert - ブタノール(200mL)を使用し、そして再結晶の代わりにヘプタン中20 - 60 % EtOAcで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製したこと以外は実施例 2 (a)と同様のやり方で進めることにより、[1 - ベンジル - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸(7g)を製造した。LCMS : R_T=3.64分、537(M+H) ; ¹H NMR(300MHz、DMSO - D₆) ppm 0.8 - 1.7(一連のm、10H) 2.9(m, 1H) 3.54(s, 2H) 5.33(s, 2H) 6.82(d, J=7Hz、2H) 7.16(m, 6H) 7.43(d, J=8Hz、1H) 7.61(d, J=8Hz、1H) 7.77(d, J=8Hz、1H) 7.93(d, J=8.1Hz、1H) 8(d, J=2Hz、1H) 12.3(幅広s、1H) . IC₅₀=42nM

30

方法 B :

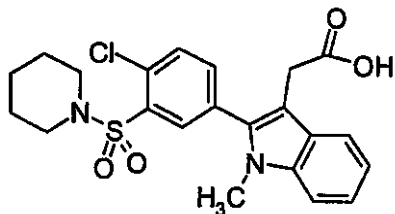
フェニルヒドラジンの代わりにN - ベンジル - N - フェニルヒドラジン塩酸塩(0.61g)を用い、4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキシ - 酪酸(0.75g)、p - トルエンスルホン酸(0.48g)、塩化亜鉛(0.34g)及び氷酢酸(4mL)を使用して、そして反応温度を160 としたこと以外は実施例 1 (a)方法 A、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、[1 - ベンジル - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸(410mg)を製造した。

40

【 0 2 3 7 】

(c) {2 - [4 - クロロ - 3 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル} - 酢酸

【化 4 3】



4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 4 - オキソ - 酪酸の代わりに4 - [4 - クロロ - 3 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 4 - オキソ - 酪酸 [0.36g、実施例 1 (p)、工程 1 を参照のこと]を用い、フェニルヒドラジンの代わりにN - メチル - N - フェニル - ヒドラジン(0.125g)を用い、p - トルエンスルホン酸(0.19g)、塩化亜鉛(0.14g)及び氷酢酸(2mL)を使用し、そして反応温度を160 とした以外は実施例 1 (a)方法 A、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸 (24 mg)を製造した。LCMS : $R_T=3.27$ 分、MS : 447(M+H) ; ^1H NMR(300MHz、 CDCl_3) ppm 1.6(m, 6H) 3.3(m, 4H) 3.63(s, 3H) 3.67(s, 2H) 7.15 - 7.4(m, 3H) 7.63(m, 3H) 8.13(s, 1H)。

10

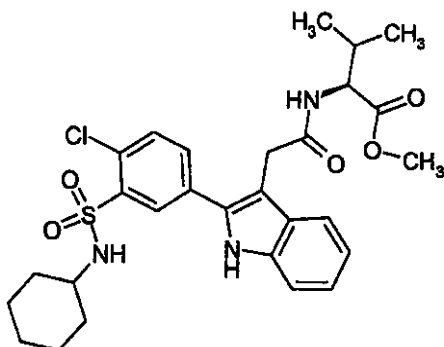
【 0 2 3 8 】

実施例 3 :

(a) (S) - 2 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - アセチルアミノ } - 3 - メチル - 酪酸

20

【化 4 4】



30

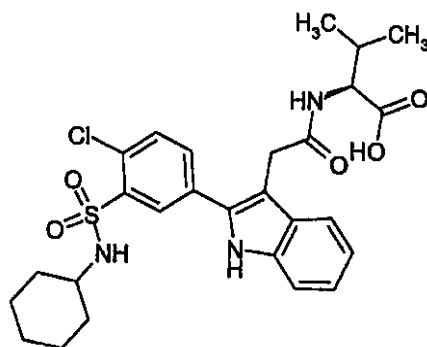
[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 [200mg、実施例 1 (a)]、HBTU(200mg)、及びDIEA(130mg)のDCM(20mL)中の混合物を室温で16時間攪拌し、続いて(S) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 メチルエステル(168mg)を加えた。6時間室温で攪拌した後、反応混合物をDCMで希釈し、水性2N HCl及び水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮した。残留物を、ヘプタン中50 - 100 % EtOAcそしてEtOAc中5 % MeOHで溶出するショートシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(S) - 2 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - アセチルアミノ } - 3 - メチル - 酪酸 メチルエステル(140mg)を得た。LCMS : $R_T=2.97$ 分、MS : 560(M+H) . $\text{IC}_{50}=160\text{nM}$

40

【 0 2 3 9 】

(b) (S) - 2 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - アセチルアミノ } - 3 - メチル - 酪酸

【化 4 5】



10

(S) - 2 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - アセチルアミノ } - 3 - メチル - 酪酸 メチルエステル [120mg、実施例 3 (a)]、水酸化リチウム (100mg) の MeOH (20mL) 及び水 (10mL) 中の混合物を 70℃ で 6 時間加熱し、室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、水性 2N HCl 及び水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮した。残留物を、DCM 中 0 - 20 % MeOH で溶出するショートシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して (S) - 2 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - アセチルアミノ } - 3 - メチル - 酪酸 を固体 (55mg) として得た。LCMS : $R_T=2.69$ 分、MS : 546 (M+H) ; ^1H NMR (300MHz、DMSO - D_6) ppm 0.7 - 1.7 (m, 16H) 2.06 (m, 1H) 3.04 (m, 1H) 3.64 (d, $J=15.5$ Hz, 1H) 3.8 (d, $J=15.3$ Hz, 1H) 4.08 (m, 1H) 7 (t, $J=7.7$ Hz, 1H) 7.13 (t, $J=8$ Hz, 1H) 7.38 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.66 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.73 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 7.9 (d, $J=8$ Hz, 1H) 8 (幅広 s, 1H) 8.14 (dd, $J=6.2$ Hz, $J=2$ Hz, 1H) 8.32 (d, $J=2$ Hz, 1H) 11.49 (s, 1H)。

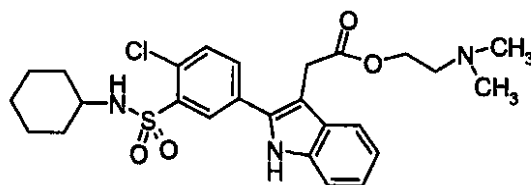
20

【 0 2 4 0 】

実施例 4 :

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 2 - ジメチルアミノ - エチルエステル

【化 4 6】



30

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 [200mg、実施例 1 (a)]、HBTU (200mg)、及び DIEA (130mg) の DCM (20mL) 中の混合物を、室温で 16 時間攪拌し、続いて 2 - ジメチルアミノ - エタノール (90mg) を加えた。室温で 6 時間攪拌した後、反応混合物を DCM で希釈し、水性 2N HCl 及び水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮した。残留物を、ヘプタン中 50 ~ 100 % EtOAc として EtOAc 中 5 % MeOH で溶出するショートシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 2 - ジメチルアミノ - エチルエステル (140mg) を得た。LCMS : $R_T=2.2$ 4 分、MS : 518 (M+H) ; ^1H NMR (300MHz、DMSO - D_6) 0.8 - 1.7 (m, 10H) 2.1 (s, 6H) 2.44 (m, 2H) 3.04 (m, 1H) 3.84 (s, 2H) 4.1 (t, $J=6$ Hz, 2H) 7.04 (t, $J=7$ Hz, 1H) 7.16 (t, $J=7$ Hz, 1H) 7.4 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.56 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.77 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 7.87 (dd, $J=6$ Hz, $J=2.3$ Hz, 1H) 7.95 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 8.23 (d, $J=2.2$ Hz, 1H) 11.59 (s, 1H)。

40

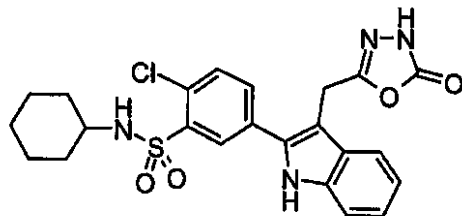
【 0 2 4 1 】

実施例 5 :

2 - クロロ - N - シクロヘキシル - 5 - [3 - (5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イルメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - ベンゼンスルホンアミド

50

【化 4 7】



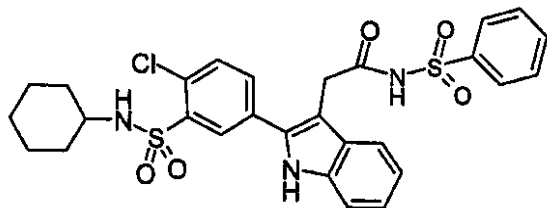
[2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸 [300mg、実施例 1 (a)]、HBTU(300mg)、及びDIEA(210mg)のDCM(30mL)中の混合物を室温で4時間攪拌し、続いてヒドラジン水和物(350mg)を加えた。室温で20時間攪拌した後、反応混合物をDCMで希釈し、水性2N HCl及び水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮した。残留物を1,4-ジオキサンに溶解し、そしてCDI(450mg)を加えた。反応混合物を6時間加熱還流させて、室温まで冷却し、そして終夜静置した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水性2N HCl及び水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮した。残留物を、ヘプタン中50-75% EtOAcで溶出するショートシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して2-クロロ-N-シクロヘキシル-5-[3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド(70mg)を得た。LCMS: $R_T=3.17$ 分、MS: 487(M+H); ^1H NMR(300MHz、DMSO- D_6) 0.8-1.7(m, 10H) 3.04(m, 1H) 4.13(s, 2H) 7.08(t, J=7.2Hz、1H) 7.2(t, J=7.5Hz、1H) 7.44(d, J=8Hz、1H) 7.58(d, J=8Hz、1H) 7.81(d, J=8.3Hz、1H) 7.87(dd、J=6.2Hz、J=2Hz、1H) 7.95(d, J=8Hz、1H) 8.23(d, J=2.1Hz、1H) 11.7(s, 1H) 12.1(幅広s、1H)。IC₅₀=33nM

【0242】

実施例 6:

5-[3-(2-ベンゼンスルホニルアミノ-2-オキソ-エチル)-1H-インドール-2-イル]-2-クロロ-N-シクロヘキシルベンゼンスルホンアミド

【化 4 8】



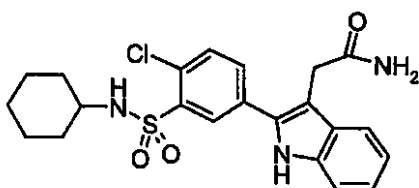
[2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸 [300mg、実施例 1 (a)]、HBTU(256mg)、及びDIEA(DIEA、180mg)のDCM(30mL)中の混合物を室温で16時間攪拌し、そして真空中で濃縮した。残留物をトルエンと2回共沸させ、そして次の反応で使用した(中間体A)。トルエン(30mL)中のベンゼンスルホンアミド(550mg)の混合物に、トリメチルアルミニウム(トルエン中2N、1.8mL)を0で滴下した。ガスの発生が終わった後、懸濁液を2時間加熱還流させ、トルエン及び無水THFの混合物(1:1、20mL)中の中間体Aの溶液を加えた。生じた混合物を4時間加熱還流させた。反応混合物を水でクエンチし、水性2N HClで酸性化し、そしてEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮した。残留物を、ヘプタン中50-80% EtOAcで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して5-[3-(2-ベンゼンスルホニルアミノ-2-オキソ-エチル)-1H-インドール-2-イル]-2-クロロ-N-シクロヘキシルベンゼンスルホンアミドを固体として得た(130mg)。LCMS: $R_T=2.87$ 分、MS: 586(M+H); ^1H NMR(300MHz、DMSO- D_6) 0.8-1.8(m, 10H) 3(m, 1H) 3.76(s, 2H) 6.95(t, J=8Hz、1H) 7.1(t, J=8Hz、1H) 7.36(m, 5H) 7.5-7.9(一連のm、5H) 8.1(d, J=2Hz、1H) 11.5(s, 1H) 12.4(幅広s、1H)。IC₅₀=5nM

【 0 2 4 3 】

実施例 7 :

(a) 2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - アセトアミド

【化 4 9】



10

工程 1 : 無水DMF(1mL)中で膨潤させたテトラフルオロフェノール樹脂(TFP、50mg、1mmol/g)に、[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 [55mg、実施例 1 (a)]、及びジイソプロピルカルボジイミド(30mg)を加えた。この混合物を室温で20時間振盪し、樹脂をDMF(2mL)で2回、THF(2mL)で2回、そしてDCM(2mL)で2回洗浄し、真空乾燥した。

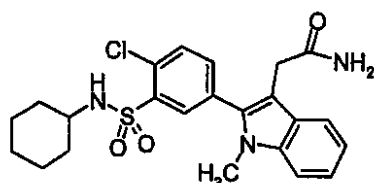
工程 2 : 工程 1 からの上記の樹脂(30mg)を無水DCM(0.5mL)中で膨潤させて、MeOH中7Nアンモニア(2mL)を加えた。この懸濁液を室温で20時間放置し、樹脂をろ過し、MeOH(2mL)で2回洗浄し、そして合わせた液及び洗浄液を真空で濃縮した。残留物を、ヘプタン中20 - 60% EtOAcで溶出するショートシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して 2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - アセトアミド (2mg)を得た。LCMS : $R_T=2.92$ 分、MS : 446(M+H) . $IC_{50}=132nM$

20

【 0 2 4 4 】

(b) 2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル] - アセトアミド

【化 5 0】



30

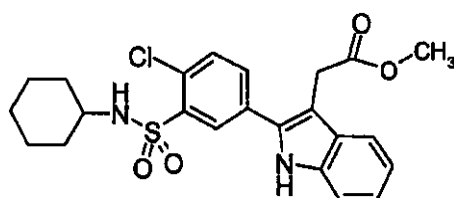
工程 1 において [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸の代わりに [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 [0.55g、実施例 2 (a)]を用いたこと以外は実施例7(a)と同様のやり方で進めることにより、2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル] - アセトアミドを固体として製造した(7mg)。LCMS : $R_T=3.07$ 分、MS : 460(M+H) .

【 0 2 4 5 】

実施例 8 :

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステル

【化 5 1】



50

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 -

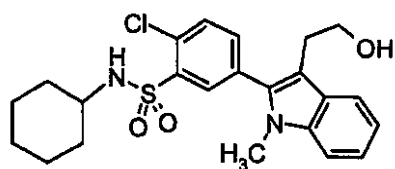
-イル]-酢酸[200mg、実施例1(a)]、及びHBTU(255mg)のDCM(50mL)中の混合物を室温で16時間攪拌し、続いて無水MeOH(1mL)を加えた。室温で22時間攪拌した後、反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮した。残留物を、ヘプタン中25-40% EtOAcで溶出するショートシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して[2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸メチルエステルを固体として得た(80mg)。LCMS: $R_T=3.39$ 分、MS: 461(M+H); ^1H NMR(300MHz、 CDCl_3) 1-1.9(m, 10H) 3.2(m, 1H) 3.73(s, 3H) 3.83(s, 2H) 4.97(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) 7.2(m, 2H) 7.40(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) 7.62(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H) 7.68(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) 7.91(dd, $J=6.3\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$, 1H) 8.3(s, 1H) 8.35(d, $J=2\text{Hz}$, 1H)。

【0246】

実施例9:

2-クロロ-N-シクロヘキシル-5-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-1-メチル-1H-インドール-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド

【化52】



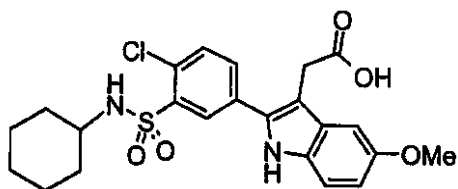
0に冷却した[2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-酢酸[100mg、実施例2(a)]の無水THF(5mL)中の溶液に、水素化リチウムアルミニウムのTHF中1M溶液(0.25mL)を加え、そしてこの混合物を室温まで昇温させながら30分攪拌した。反応混合物を無水MeOHでクエンチし、1N水性HCl(5mL)で希釈し、そしてEtOAcで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮した。残留物を、プレパックシリカゲルカラムでEtOAcで溶出してクロマトグラフィーにかけて2-クロロ-N-シクロヘキシル-5-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-1-メチル-1H-インドール-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド(12mg)を得た。LCMS: $R_T=3.37$ 分、MS: 447(M+H). $\text{IC}_{50}=8713\text{nM}$

【0247】

実施例10:

(a) [2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル]-酢酸

【化53】



【0248】

方法A:

4-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-4-オキソ-酪酸[1.86g、実施例1(a)、工程4を参照のこと]及び水酸化カリウム(0.294g)の水(20mL)中の温かい(80)溶液を、4-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩(1g)及び水酸化カリウム(0.322g)の水(20mL)中の溶液に加えた。この混合物を4時間還流させ、室温で20時間放置し、続いてエバポレートした。残留物を氷酢酸(60mL)に溶解し、そして1時間還流させた。約150mLの水を加え、そしてこの混合物を室温で1時間攪拌し、続いて固形沈殿物をろ過した。この固体をEtOAcに溶解し、生じた溶液をチャコールで処理し、続いてろ過した。ろ液を真空中で濃縮し、そして残留物をジイソプロピルエーテルで結晶化した。得られた物質を、

10

20

30

40

50

ISOLUTE(登録商標)(Separtis GmbH、Germanyより入手可能)として知られる市販のフラッシュ用シリカゲルカラムでEtOAc:n-ヘプタン:DCM:MeOH:28-30%アンモニア水(順に10:5:5:5:1の体積部)の溶離液混合物を用いて中圧液体クロマトグラフィー(MPLC)にかけて[2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファミル-フェニル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル]-酢酸(3.5mg)を得た。LCMS: $R_T=3.07$ 分、MS: 477(M+H); ^1H NMR(300MHz、DMSO- D_6) 0.8-1.7(m, 10H) 3.04(m, 1H) 3.7(s, 2H) 3.78(s, 3H) 6.84(d, J=8Hz, 1H) 7.02(s, 1H) 7.28(d, J=7.5Hz, 1H) 7.78(d, J=7.5Hz, 1H) 7.9(m, 2H) 8.22(s, 1H) 11.4(s, 1H) 12.1(幅広s, 1H). $\text{IC}_{50}=3\text{nM}$

【0249】

方法B:

10

工程1. 2-クロロニトロベンゼン(53g、0.34 mol)、鉄(1.5g)及び臭素(23mL、0.45 mol)の混合物を N_2 下で還流して20時間撹拌した。反応系を濃縮し、そして残留物を、10% EtOAc-ヘプタンで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。適切なフラクションを濃縮し、濾過し、そしてエタノールですすぎ、そして乾燥した。固体をエタノールから再結晶して5-プロモ-2-クロロニトロベンゼン(37.9g)を得た。母液を0 で終夜保存し、生成物の二番目の収穫を単離し、そして乾燥してさらに5-プロモ-2-クロロニトロベンゼン(7g)を得た。MS: 235(M+H); m.p. 65-67。

【0250】

工程2. 5-プロモ-2-クロロニトロベンゼン(10.3g、43.6 mmol)のEtOAc(200mL)中の溶液をRaneyニッケル(H_2O 中50%を6g)で55psi H_2 にて5時間水素添加した。混合物をセライト床に通してろ過し、そしてEtOAcですすいだ。ろ液をエーテル性HCl(60mL、 Et_2O 中1M溶液)で N_2 下にて処理した。生じた懸濁液を1時間撹拌し、そして Et_2O (100-200mL)を加えた。この混合物をろ過して5-プロモ-2-クロロアニリン塩酸塩(4.85g)を固体として得た。MS: 205(M+H); m.p. 152-155。

20

【0251】

工程3. 5-プロモ-2-クロロアニリン塩酸塩(41.4g、0.17 mol)の CH_3CN (380mL)中の懸濁液を5 に冷却し、そして濃HCl(277mL)を10分かけて加えた。この懸濁液を-5 に冷却し、そして NaNO_2 (14.2g、0.21 mol)の H_2O (40mL)中の溶液を10-15分かけて滴下した。この混合物をさらに5分間撹拌し、そしてHOAc中30%(w/w) SO_2 (435mL)を0 で加え、続いて塩化銅(II)二水和物(15.3g、0.09 mol)の H_2O (40mL)中の溶液を加えた。反応系を室温で1.5時間撹拌した。反応混合物をろ過し、そして固体を乾燥して5-プロモ-2-クロロベンゼンスルホニルクロリド(18.4g)を得た。ろ液を0 で18時間保存した。沈殿物を集め、そして乾燥してさらに5-プロモ-2-クロロベンゼンスルホニルクロリド(9.6g)を得た。MS: 288(M+H)。

30

【0252】

工程4. 反応フラスコにシクロヘキシルアミン(15mL、131 mmol)、DIEA(30mL、172 mmol)及び CH_2Cl_2 (150mL)を入れた。この混合物を N_2 下で-5 に冷却し、そして5-プロモ-2-クロロベンゼンスルホニルクロリド(25g、86.2 mmol)の CH_2Cl_2 (200mL)中の溶液を45分かけて滴下した。この混合物を室温で20時間撹拌し、-10 に冷却し、そして2N HCl(150mL)を加えた。有機層を2N HCl(2x150mL)及び H_2O (150mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)そして濃縮して5-プロモ-2-クロロ-N-シクロヘキシルベンゼンスルホンアミド 30g(99%)を固体として得た。MS: 351(M+H)。

40

【0253】

工程5. 1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メトキシ-1H-インドール-2-イルボロン酸(867mg)、5-プロモ-2-クロロ-N-シクロヘキシル-ベンゼンスルホンアミド[700mg、中間体(2)]及びCsF(420mg)のジオキサン- H_2O (20mL、10:1)中の溶液に、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (162mg)を室温にて N_2 下で加えた。反応系を80 に加熱し、そして2時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残留物をEtOAcに溶解し、そしてショートシリカカラムに通してろ過した。ろ液を真空中で濃縮し、そして残留物を、ヘプタン中5%~50% EtOAで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して2-(4-クロロ-3-シク

50

ロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを固体として得た(650mg)。LCMS : $R_T=3.61$ 分、MS : 519(M+H)。

【 0 2 5 4 】

工程 6 . TFA(3mL)を2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(640mg)のDCM(6mL)中の溶液に加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物を真空中で濃縮した。残留物をEtOAcに溶解し、そして1N NaHCO_3 で洗浄した。有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、そして濃縮して2 - クロロ - N - シクロヘキシル - 5 - (5 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - イル) - ベンゼンスルホンアミドを固体として得た(496mg)。LCMS : $R_T=3.17$ 分、MS : 419(M+H)。

【 0 2 5 5 】

工程 7 . 塩化オキサリル(0.15mL)を2 - クロロ - N - シクロヘキシル - 5 - (5 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - イル) - ベンゼンスルホンアミド(480mg)のDCM(11mL)中の溶液にゆっくりと室温に加えた。3時間撹拌した後、MeOH(3mL)を加え、そして15分間撹拌した。この混合物を濃縮した。残留物を、ヘプタン中10% ~ 50% EtOAcで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - オキソ - 酢酸 メチルエステルを固体として得た(390mg)。LCMS : $R_T=2.8$ 分、MS : 505(M+H)。

【 0 2 5 6 】

工程 8 . トリエチルシラン(0.24mL)を[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - オキソ - 酢酸 メチルエステル(380mg)のTFA(4mL)中の溶液に室温でゆっくりと加えた。5時間撹拌した後、揮発性物質を真空中で除去した。残留物をEtOAcに溶解し、そして1N NaHCO_3 で洗浄した。有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、そして濃縮した。残留物を、ヘプタン5% ~ 40% EtOAcで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステルを固体として得た(123mg)。LCMS : $R_T=3.07$ 分、MS : 491(M+H) ; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) 1.16 - 1.29(m, 5H)、1.49 - 1.8(m, 5H)、3.2(m, 1H)、3.73(s, 3H)、3.79(s, 2H)、3.87(s, 3H)、5.1(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H)、6.89(dd, $J=8.7$, 2.4Hz, 1H)、7.08(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H)、7.26(d, $J=9\text{Hz}$, 1H)、7.57(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H)、7.85(dd, $J=8.4$, 2.4Hz, 1H)、8.34(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H)、8.52(s, 1H)。

【 0 2 5 7 】

工程 9 . [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステル(30mg)のMeOH/ H_2O (1 : 1, 0.6mL)中の溶液に、水酸化リチウム水和物(5mg)を加えた。反応混合物を70 °で3時間撹拌した。EtOAc(15mL)を加え、そしてこの溶液を1N HCl(10mL)で洗浄した。有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、そして濃縮して[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸を固体として得た(25mg)。LCMS : $R_T=2.85$ 分、MS : 477(M+H) ; ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) 1.23 - 1.3(m, 5H)、1.51 - 1.74(m, 5H)、3.06 - 3.16(m, 1H)、3.79(s, 2H)、3.83(s, 3H)、6.83(dd, $J=8.7$, 2.4Hz, 1H)、7.08(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H)、7.29(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H)、7.67(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H)、7.88(dd, $J=8.4$, 2.4Hz, 1H)、8.37(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H)。

【 0 2 5 8 】

(b) [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸

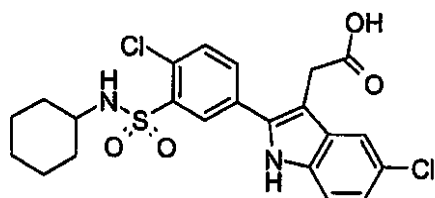
10

20

30

40

【化 5 4】



【 0 2 5 9 】

工程 1 . 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - イルボロン酸の代わりに1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - クロロ - 1H - インドール - 2 - イルボロン酸(700mg)を用い、そして5 - プロモ - 2 - クロロ - N - シクロヘキシル - ベンゼンスルホンアミド(631mg)を使用したこと以外は実施例10(a)、方法 B、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを固体(557mg)として製造した。

10

【 0 2 6 0 】

工程 2 . 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの代わりに5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(557mg)を用いたこと以外は実施例10(a)、方法 B、工程 6 と同様のやり方で進めることにより、2 - クロロ - 5 - (5 - クロロ - 1H - インドール - 2 - イル) - N - シクロヘキシル - ベンゼンスルホンアミドを固体として製造した(370mg)。

20

【 0 2 6 1 】

工程 3 . 2 - クロロ - N - シクロヘキシル - 5 - (5 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - イル) - ベンゼンスルホンアミドの代わりに2 - クロロ - 5 - (5 - クロロ - 1H - インドール - 2 - イル) - N - シクロヘキシル - ベンゼンスルホンアミド(370mg)を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法 B、工程 7 と同様のやり方で進めることにより、[5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - オキソ - 酢酸 メチルエステルを固体として製造した(200mg)。LCMS : $R_T=3.04$ 分、MS : 509(M+H)。

30

【 0 2 6 2 】

工程 4 . [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - オキソ - 酢酸 メチルエステルの代わりに、[5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - オキソ - 酢酸 メチルエステル(170mg)を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法 B、工程 8 と同様のやり方で進めることにより、[5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステルを固体として製造した(80mg)。LCMS : $R_T=3.39$ 分、MS : 495(M+H) ; $^1\text{H NMR}$ (300MHz、 CD_3OD) 1.23 - 1.3(m, 5H)、1.51 - 1.74(m, 5H)、3.06 - 3.16(m, 1H)、3.73(s, 3H)、3.81(s, 2H)、7.14(dd, $J=8.7$ 、2.1Hz、1H)、7.36(d, $J=8.7$ Hz、1H)、7.57(d, $J=1.5$ Hz、1H)、7.71(d, $J=8.4$ Hz、1H)、7.86(dd, $J=8.4$ 、2.4Hz、1H)、8.35(d, $J=2.4$ Hz、1H)。

40

【 0 2 6 3 】

工程 5 . [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステルの代わりに[5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステル(75mg)を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法 B、工程 9 と同様のやり方で進めることにより、[5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸を固体として製造した(70mg)。LCMS : $R_T=2.85$ 分、MS : 481(M+H) ; $^1\text{H NMR}$ (300MHz、 CD_3OD) 1.09 - 1.33(m, 5H)、1.51 - 1.74(m, 5H)、3.07 - 3.16(m, 1H)、3.79(s, 2H)、7.13(dd, $J=8.4$ 、1.8Hz、1H)、7.36(d, $J=8.7$ Hz、1H)。

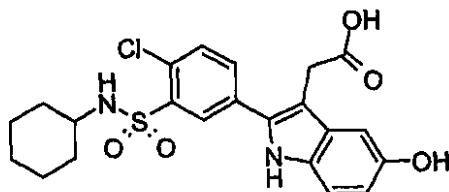
50

z、1H)、7.58(d, J=2.1Hz、1H)、7.71(d, J=8.1Hz、1H)、7.89(dd、J=8.1、2.1Hz、1H)、8.37(d, J=2.1Hz、1H)。

【0264】

(c) [2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル]-酢酸

【化55】



10

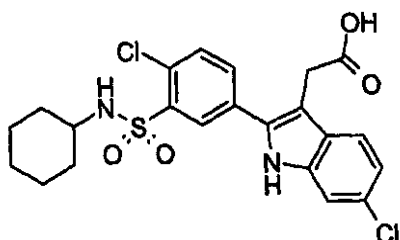
[2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル]-酢酸 [80mg、実施例10(a)]のDCM(2mL)中の溶液に、三臭化ホウ素(0.335mL、DCM中1M)を加えた。反応系を室温で18時間撹拌した。EtOAc(10mL)及び1N NaHCO₃(10mL)を加えた。有機層を分離し、MgSO₄乾燥し、そして濃縮して[2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル]-酢酸を固体として得た(8mg)。LCMS: R_T=2.1分、MS: 463(M+H)⁺; ¹H NMR(300MHz、CD₃OD) 1.09-1.35(m, 5H)、1.51-1.74(m, 5H)、3.07-3.16(m, 1H)、3.76(brs、2H)、6.74(dd、J=8.7、1.8Hz、1H)、6.97(m, 1H)、7.23(d, J=8.4Hz、1H)、7.67(d, J=8.1Hz、1H)、7.88(d, J=6.3Hz、1H)、8.36(m, 1H)。IC₅₀=4.2nM

20

【0265】

(d) [6-クロロ-2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸

【化56】



30

【0266】

工程1. ジ-tert-ブチルジカーボネート(15.8g)を、6-クロロインドール(10g)及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.91g)のDCM(330mL)中の溶液に加えた。生じた混合物を室温で4時間撹拌した。反応混合物を1N HCl(100mL)及び1N NaHCO₃(100mL)で洗浄した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥し、そして濃縮した。粗製物をヘプタン/エーテルから再結晶して6-クロロ-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(14.9g)を得た。

【0267】

工程2. 6-クロロ-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(2g)の乾燥THF(10mL)中の溶液に、ホウ酸トリイソプロピル(2.74mL)をN₂下で加えた。この混合物を氷浴で0℃に冷却した。リチウムジイソプロピルアミン(4.97mL、2M)を1時間かけて0℃に加えた。反応系を0℃で30分間撹拌した。2N HCl(10mL)を加えた。生じた混合物をEtOAcで抽出した。有機層を乾燥し、濾過しそして濃縮した。残留物を、ヘプタン中5%~60% EtOAcで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して1-(tert-ブトキシカルボニル)-6-クロロ-1H-インドール-2-イルボロン酸を固体として得た(1g)。

40

【0268】

工程3. 1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メトキシ-1H-インドール-2-イルボロン酸の代わりに1-(tert-ブトキシカルボニル)-6-クロロ-1H-インドール-2-イル

50

ルボロン酸 (502mg) を用い、そして 5 - ブロモ - 2 - クロロ - N - シクロヘキシル - ベンゼン
スルホンアミド [500mg、中間体 (2)] を使用したこと以外は実施例 10(a)、方法 B、工程 5
と同様のやり方で進めることにより、6 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルス
ルファモイル - フェニル) - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを固体と
して製造した (429mg)。

【 0 2 6 9 】

工程 4 . 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキ
シ - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの代わりに 6 - クロロ - 2 - (4 - ク
ロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - インドール - 1 - カルボン酸 tert
- ブチルエステル (557mg) を用いたこと以外は、実施例 10(a)、方法 B、工程 6 と同様のやり
方で進めることにより、2 - クロロ - 5 - (6 - クロロ - 1H - インドール - 2 - イル) - N -
シクロヘキシル - ベンゼンスルホンアミドを固体として製造した (480mg)。

10

【 0 2 7 0 】

工程 5 . 2 - クロロ - N - シクロヘキシル - 5 - (5 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - イ
ル) - ベンゼンスルホンアミドの代わりに 2 - クロロ - 5 - (6 - クロロ - 1H - インドール - 2
- イル) - N - シクロヘキシル - ベンゼンスルホンアミド (480mg) を用いたこと以外は、実
施例 10(a)、方法 B、工程 7 と同様のやり方で進めることにより、[6 - クロロ - 2 - (4 -
クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - オ
キソ - 酢酸 メチルエステルを固体として製造した (210mg)。LCMS : $R_T=2.77$ 分、MS : 509 (M
+H)。

20

【 0 2 7 1 】

工程 6 . [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メト
キシ - 1H - インドール - 3 - イル] - オキソ - 酢酸 メチルエステルの代わりに [6 - クロロ
- 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 -
イル] - オキソ - 酢酸 メチルエステル (200mg) を用いたこと以外は、実施例 10(a)、方法 B
、工程 8 と同様のやり方で進めることにより、[6 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロ
ヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステル
を固体として製造した (189mg)。

【 0 2 7 2 】

工程 7 . [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メト
キシ - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステルの代わりに [6 - クロロ - 2 - (4
- クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] -
酢酸 メチルエステル (189mg) を用いたこと以外は、実施例 10(a)、方法 B、工程 9 と同様
のやり方で進めることにより、[6 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスル
ファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸を固体として製造した (151mg)。
LCMS : $R_T=2.83$ 分、MS : 481 (M+H) ; 1H NMR (300MHz、 CD_3OD) 1.09 - 1.35 (m, 5H)、1.51 -
1.74 (m, 5H)、3.11 (m, 1H)、3.81 (brs、2H)、7.05 (d, $J=6.9$ Hz、1H)、7.39 (m, 1H)、7.55 (m, 1
H)、7.69 (m, 1H)、7.87 (m, 1H)、8.37 (m, 1H)、11.17 (brs、1H) . $IC_{50}=1nM$

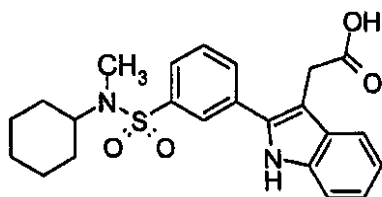
30

【 0 2 7 3 】

(e) { 2 - [3 - (シクロヘキシル - メチル - スルファモイル) - フェニル] - 1H - インド
ール - 3 - イル } - 酢酸

40

【 化 5 7 】



【 0 2 7 4 】

工程 1 . 3 - ブロモ - ベンゼンスルホニルクロリド (2.82mL) を、シクロヘキシル - メチ

50

ル - アミン (3mL) 及び DIEA (5.1mL) の DCM (40mL) 中の溶液に 0 でゆっくりと加えた。生じた混合物を室温まで昇温させて終夜撹拌した。反応混合物を 1N HCl (20mL) で洗浄した。有機層を分離し、MgSO₄ で乾燥し、そして濃縮した。残留物をヘプタンでトリチュレーションして 3 - プロモ - N - シクロヘキシル - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド を固体として得た (6g)。LCMS : R_T=3.54 分、MS : 332 (M+H)。

【 0 2 7 5 】

工程 2 . 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - イルボン酸の代わりに 1 - (tert - ブトキシカルボニル) インドール - 2 - ボロン酸 (1.64g) を用い、そして 3 - プロモ - N - シクロヘキシル - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド (1.04g) を使用したこと以外は実施例 10(a)、方法 B、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、2 - [3 - (シクロヘキシル - メチル - スルファモイル) - フェニル] - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル を固体として製造した (1.46g)。LCMS : R_T=3.69 分、MS : 469 (M+H)。

10

【 0 2 7 6 】

工程 3 . 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの代わりに 2 - [3 - (シクロヘキシル - メチル - スルファモイル) - フェニル] - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.45g) を用いたこと以外は、実施例 10(a)、方法 B、工程 6 と同様のやり方で進めることにより、N - シクロヘキシル - 3 - (1H - インドール - 2 - イル) - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド を固体として製造した (1.06g)。LCMS : R_T=3.25 分、MS : 369 (M+H)。

20

【 0 2 7 7 】

工程 4 . 2 - クロロ - N - シクロヘキシル - 5 - (5 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - イル) - ベンゼンスルホンアミドの代わりに N - シクロヘキシル - 3 - (1H - インドール - 2 - イル) - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド (1.06g) を用いたこと以外は、実施例 10(a)、方法 B、工程 7 と同様のやり方で進めることにより、{ 2 - [3 - (シクロヘキシル - メチル - スルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - オキソ - 酢酸 メチルエステル を固体として製造した (910mg)。LCMS : R_T=3.35 分、MS : 455 (M+H)。

【 0 2 7 8 】

工程 5 . [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - オキソ - 酢酸 メチルエステルの代わりに { 2 - [3 - (シクロヘキシル - メチル - スルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - オキソ - 酢酸 メチルエステル (300mg) を用いたこと以外は、実施例 10(a)、方法 B、工程 8 と同様のやり方で進めることにより、{ 2 - [3 - (シクロヘキシル - メチル - スルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸 メチルエステル を固体として製造した (190mg)。LCMS : R_T=3.59 分、MS : 441 (M+H)。

30

【 0 2 7 9 】

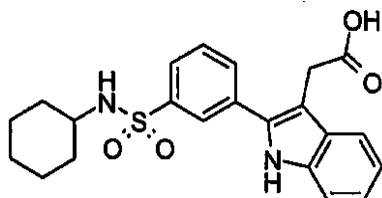
工程 6 . [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステルの代わりに { 2 - [3 - (シクロヘキシル - メチル - スルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸 メチルエステル (157mg) を用いたこと以外は、実施例 10(a)、方法 B、工程 9 と同様のやり方で進めることにより、{ 2 - [3 - (シクロヘキシル - メチル - スルファモイル) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸 を固体として製造した (147mg)。LCMS : R_T=2.74 分、MS : 427 (M+H) ; ¹H NMR (300MHz、CDCl₃) 1.23 - 1.4 (m, 5H)、1.52 - 1.62 (m, 3H)、1.72 - 1.75 (m, 2H)、2.8 (s, 3H)、3.78 - 3.85 (m, 1H)、3.88 (s, 2H)、7.18 - 7.31 (m, 2H)、7.42 (d, J=8.1Hz、1H)、7.6 - 7.71 (m, 2H)、7.82 - 7.89 (m, 2H)、8.09 (m, 1H)、8.35 (brs、1H)。LC₅₀=346nM

40

【 0 2 8 0 】

(f) [2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸

【化 5 8】



【0281】

工程 1. 3-プロモ-ベンゼンスルホニルクロリド(5g)を、シクロヘキシルアミン(3.4 mL)及びDIEA(6.6mL)のDCM(100mL)中の溶液に0 でゆっくりと加えた。生じた混合物を室温まで昇温させ20時間撹拌した。反応混合物を2N 水性HCl(～50mL)を用いて酸性化した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中でエバポレートして3-プロモ-N-シクロヘキシル-ベンゼンスルホンアミドを固体として得た(5.1g)。LCMS: $R_T=2.94$ 分、MS: 318(M+H)。

10

【0282】

工程 2. 1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メトキシ-1H-インドール-2-イルボロン酸の代わりに1-(tert-ブトキシカルボニル)インドール-2-ボロン酸(1.64g)を用い、そして3-プロモ-N-シクロヘキシル-ベンゼンスルホンアミド(1g)を使用したこと以外は、実施例10(a)、方法B、工程5と同様のやり方で進めることにより、2-(3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色固体として製造した(1.13g)。

20

【0283】

工程 3. 2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-5-メトキシ-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに2-(3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.06 g)を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法B、工程6と同様のやり方で進めることにより、N-シクロヘキシル-3-(1H-インドール-2-イル)-ベンゼンスルホンアミドを固体として製造した(700mg)。LCMS: $R_T=3.45$ 分、MS: 355(M+H)；

【0284】

工程 4. 2-クロロ-N-シクロヘキシル-5-(5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-ベンゼンスルホンアミドの代わりにN-シクロヘキシル-3-(1H-インドール-2-イル)-ベンゼンスルホンアミド(700mg)を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法B、工程7と同様のやり方で進めることにより、[2-(3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-オキソ-酢酸 メチルエステルを固体として製造した(730mg)。

30

【0285】

工程 5. [2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル]-オキソ-酢酸 メチルエステルの代わりに[2-(3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-オキソ-酢酸 メチルエステル(700mg)を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法B、工程8と同様のやり方で進めることにより、[2-(3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸 メチルエステルを固体として製造した(550mg)。LCMS: $R_T=3.32$ 分、MS: 427(M+H)。

40

【0286】

工程 6. [2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル]-酢酸 メチルエステルの代わりに[2-(3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸 メチルエステル(120 mg)を用いたこと以外は実施例10(a)、方法B、工程9と同様のやり方で進めることにより、[2-(3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸を固体として製造した(105mg)。LCMS: $R_T=2.54$ 分、MS: 413(M+H)。 ^1H NMR(300MHz、 CD_3

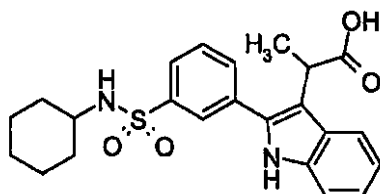
50

OD) 1.13 - 1.27(m,5H)、1.51 - 1.75(m,5H)、3.13(m,1H)、3.85(s,2H)、7.06(t,J=7.5Hz、1H)、7.16(t,J=7.5Hz、1H)、7.4(d,J=8.1Hz、1H)、7.6(d,J=7.8Hz、1H)、7.66(t,J=7.5Hz、1H)、7.85(d,J=7.8Hz、1H)、7.91(d,J=7.8Hz、1H)、8.21(s,1H)、10.92(brs、1H).
 $C_{50}=106\text{nM}$

【0287】

(g) 2 - [2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - プロピオン酸

【化59】



10

【0288】

工程1. ジ - tert - ブチルジカーボネート(450mg)を、[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステル(400mg) トリエチルアミン(0.3mL)及び4 - (ジメチルアミノ)ピリジン(23mg)のDCM(5mL)中の溶液に加えた。反応系を室温で1.5時間撹拌した。反応混合物を1N HCl(5mL)及び1N NaHCO₃(5mL)で洗浄した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥し、そして濃縮して2 - [3 - (N - tert - ブチルオキシカルボニル) - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル] - 3 - メトキシカルボニルメチル - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(600mg)を得た。LCMS : R_T=3.32分、MS : 427(M+H)。

20

【0289】

工程2. 2 - [3 - (N - tert - ブチルオキシカルボニル) - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル] - 3 - メトキシカルボニルメチル - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(590mg)のDMF(5mL)中の溶液に、NaH(113mg)を少しずつ0 にて加えた。生じた混合物を0 で15分間撹拌し、そしてMeIを0 に加えた。反応混合物を室温まで昇温させ、3時間撹拌した。飽和NH₄Cl(10mL)を加えることにより反応をクエンチした。混合物をEtOAc(20mL)で抽出した。有機層を水(3x10mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。残留物を、ヘプタン中10% ~ 45% EtOAcで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して2 - [3 - (N - tert - ブチルオキシカルボニル) - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル] - 3 - (1 - メトキシカルボニル - エチル) - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを固体として得た(445mg)。LCMS : R_T=3.82分、MS : 649(M+Na)。

30

【0290】

工程3. TFA(1mL)を2 - [3 - (N - tert - ブチルオキシカルボニル) - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル] - 3 - (1 - メトキシカルボニル - エチル) - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(100mg)のDCM(6mL)中の溶液に加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物を真空中で濃縮した。残留物をEtOAcに溶解し、そして1N NaHCO₃で洗浄した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥し、そして濃縮した。残留物を、ヘプタン中10% ~ 50% EtOAcで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して2 - [2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - プロピオン酸 メチルエステルを固体として得た(65mg)。LCMS : R_T=3.94分、MS : 663(M+Na)。

40

【0291】

工程4. [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステルの代わりに2 - [2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - プロピオン酸 メチルエステル(65mg)を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法B、工程9と同様のやり方で進めることにより、2 - [2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - プロピオン酸を固体として製造した(41mg)。LCMS : R_T=3.02分、MS : 427(M+H)

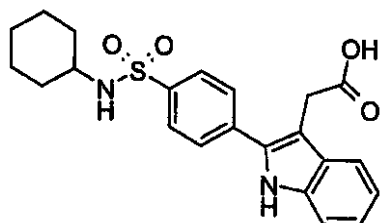
50

); ^1H NMR(300MHz、 CDCl_3) 1.08 - 1.27(m, 5H)、1.39 - 1.79(m, 5H)、1.61(s, 3H)、3.21(m, 1H)、4.99(t, J=8.4Hz、1H)、7.13(t, J=6.9Hz、1H)、7.22(t, J=5.7Hz、1H)、7.36(d, J=8.1Hz、1H)、7.55(t, J=7.8Hz、1H)、7.81(t, J=8.4Hz、2H)、7.87(d, J=8.1Hz、1H)、8.15(s, 1H)、8.44(brs、1H)。

【0292】

(h) [2-(4-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸

【化60】



10

【0293】

工程1. 4-ブロモ-ベンゼンスルホニルクロリド(20g)をシクロヘキシルアミン(14mL)及びDIEA(26mL)のDCM(300mL)中の溶液に0 でゆっくりと加えた。生じた混合物を室温まで昇温させて20時間撹拌した。反応混合物を、2N 水性HCl(～150mL)を用いて酸性化した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空でエバポレートして4-ブロモ-N-シクロヘキシル-ベンゼンスルホンアミドを固体として得た(19g)。LCMS: $R_T=2.94$ 分、MS: 318(M+H)。

20

【0294】

工程2. 1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メトキシ-1H-インドール-2-イルボロン酸の代わりに1-(tert-ブトキシカルボニル)インドール-2-ボロン酸(1.64g)を用い、そして4-ブロモ-N-シクロヘキシル-ベンゼンスルホンアミド(1g)を使用したこと以外は実施例10(a)、方法B、工程5と同様のやり方で進めることにより、2-(4-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを固体として製造した(1.38g)。LCMS: $R_T=3.97$ 分、MS: 455(M+H)。

30

【0295】

工程3. 2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-5-メトキシ-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに2-(4-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.38g)を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法B、工程6と同様のやり方で進めることにより、N-シクロヘキシル-4-(1H-インドール-2-イル)-ベンゼンスルホンアミドを固体として製造した(1.02g)。

【0296】

工程4. 2-クロロ-N-シクロヘキシル-5-(5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-ベンゼンスルホンアミドの代わりにN-シクロヘキシル-4-(1H-インドール-2-イル)-ベンゼンスルホンアミド(1g)を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法B、工程7と同様のやり方で進めることにより、[2-(4-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-オキソ-酢酸 メチルエステルを固体として製造した(121mg)。

40

【0297】

工程5. [2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル]-オキソ-酢酸 メチルエステルの代わりに[2-(4-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-オキソ-酢酸 メチルエステル(121mg)を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法B、工程8と同様のやり方で進めることにより、[2-(4-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸 メチルエステルを固体として製造した(102mg)。

50

【0298】

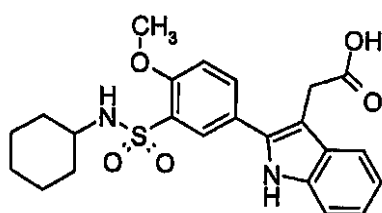
工程6. [2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル]-酢酸 メチルエステルの代わりに[2-(4-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸 メチルエステル(120mg)を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法B、工程9と同様のやり方で進めることにより、[2-(4-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸を固体として製造した(60mg)。LCMS: $R_T=2.5$ 分、MS: 413(M+H); $^1\text{H NMR}$ (300MHz、 CD_3OD) 1.17-1.27(m, 5H)、1.51-1.74(m, 5H)、3.07(m, 1H)、3.85(s, 2H)、7.04(t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H)、7.16(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)、7.39(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H)、7.61(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H)、7.87(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H)、7.95(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H)、10.86(s, 1H). $\text{IC}_{50}=1162\text{nM}$

10

【0299】

(i) [2-(3-シクロヘキシルスルファモイル-4-メトキシ-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸

【化61】



20

【0300】

工程1. 5-ブロモ-2-メトキシ-ベンゼンスルホニルクロリド(10g)を、シクロヘキシルアミン(6mL)及びDIEA(12mL)のDCM(200mL)中の溶液に0 でゆっくりと加えた。生じた混合物を室温まで昇温させ20時間攪拌した。反応混合物を2N 水性HCl(~100mL)を用いて酸性化した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空でエバポレートして5-ブロモ-N-シクロヘキシル-2-メトキシ-ベンゼンスルホンアミドを固体として得た(9.8g)。LCMS: $R_T=2.84$ 分、MS: 348(M+H)。

【0301】

工程2. 1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メトキシ-1H-インドール-2-イルボロン酸の代わりに1-(tert-ブトキシカルボニル)インドール-2-ボロン酸(1.64g)を用い、そして5-ブロモ-N-シクロヘキシル-2-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド(1.09g)を使用したこと以外は実施例10(a)、方法B、工程5と同様のやり方で進めることにより、2-(3-シクロヘキシルスルファモイル-4-メトキシ-フェニル)-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを固体として製造した(1.48g)。LCMS: $R_T=3.99$ 分、MS: 485(M+H)。

30

【0302】

工程3. 2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-5-メトキシ-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに2-(3-シクロヘキシルスルファモイル-4-メトキシ-フェニル)-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.48g)を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法B、工程6と同様のやり方で進めることにより、N-シクロヘキシル-5-(1H-インドール-2-イル)-2-メトキシ-ベンゼンスルホンアミドを固体として製造した(1.17g)。

40

【0303】

工程4. 2-クロロ-N-シクロヘキシル-5-(5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-ベンゼンスルホンアミドの代わりにN-シクロヘキシル-5-(1H-インドール-2-イル)-2-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド(500mg)を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法B、工程7と同様のやり方で進めることにより、[2-(3-シクロヘキシルスルファモイル-4-メトキシ-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-オキソ-酢酸 メチルエステルを固体として製造した(413mg)。

50

【 0 3 0 4 】

工程 5. [2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル]-オキソ-酢酸 メチルエステルの代わりに[2-(3-シクロヘキシルスルファモイル-4-メトキシ-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-オキソ-酢酸 メチルエステル(310mg)を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法 B、工程 8 と同様のやり方で進めることにより、[2-(3-シクロヘキシルスルファモイル-4-メトキシ-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸 メチルエステルを固体として製造した(312mg)。

【 0 3 0 5 】

工程 6. [2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル]-酢酸 メチルエステルの代わりに[2-(3-シクロヘキシルスルファモイル-4-メトキシ-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸 メチルエステル(312mg)を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法 B、工程 9 と同様のやり方で進めることにより、[2-(3-シクロヘキシルスルファモイル-4-メトキシ-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸を固体として製造した(19mg)。LCMS: $R_T=2.54$ 分、MS: 443(M+H); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) 1.15-1.37(m, 5H)、1.5-1.74(m, 5H)、3.08(m, 1H)、3.78(brs, 2H)、4(s, 3H)、7.03(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)、7.12(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)、7.28(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)、7.36(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H)、7.56(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H)、7.93(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H)、8.17(s, 1H). $\text{IC}_{50}=63\text{nM}$

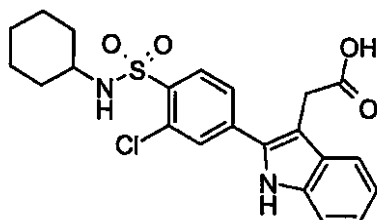
10

【 0 3 0 6 】

(j) [2-(3-クロロ-4-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸

20

【 化 6 2 】



30

【 0 3 0 7 】

工程 1. シクロヘキシル-メチル-アミンの代わりにシクロヘキシルアミン(2.06g)を用い、そして4-プロモ-2-クロロ-ベンゼンスルホニルクロリド(5.3g)を使用したこと以外は、実施例10(e)、工程 1 と同様のやり方で進めることにより、4-プロモ-2-クロロ-N-シクロヘキシル-ベンゼンスルホンアミド(6.4g)を製造した。LCMS: $R_T=3.02$ 分、MS: 352(M+H)。

【 0 3 0 8 】

工程 2. 1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メトキシ-1H-インドール-2-イルボロン酸の代わりに1-(tert-ブトキシカルボニル)インドール-2-ボロン酸(1.26g)を用い、そして4-プロモ-2-クロロ-N-シクロヘキシル-ベンゼンスルホンアミド(1g)を使用したこと以外は実施例10(a)、方法 B、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、2-(3-クロロ-4-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを固体として製造した(1.14g)。

40

【 0 3 0 9 】

工程 3. 2-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-5-メトキシ-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに2-(3-クロロ-4-シクロヘキシルスルファモイル-フェニル)-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.14g)を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法 B、工程 6 と同様のやり方で進めることにより、2-クロロ-N-シクロヘキシル-4-(1H-インドール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを固体として製造した(901mg)。

50

【 0 3 1 0 】

工程 4. 2 - クロロ - N - シクロヘキシル - 5 - (5 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - イル) - ベンゼンスルホンアミドの代わりに2 - クロロ - N - シクロヘキシル - 4 - (1H - インドール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド(500mg)を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法 B、工程 7 と同様のやり方で進めることにより、[2 - (3 - クロロ - 4 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - オキソ - 酢酸 メチルエステルを固体として製造した(600mg)。

【 0 3 1 1 】

工程 5. [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - オキソ - 酢酸 メチルエステルの代わりに[2 - (3 - クロロ - 4 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - オキソ - 酢酸 メチルエステル(500mg)を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法 B、工程 8 と同様のやり方で進めることにより、[2 - (3 - クロロ - 4 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステルを固体(310mg)として得た。LCMS : $R_T=3.50$ 分、MS : 461(M+H)。

10

【 0 3 1 2 】

工程 6. [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステルの代わりに[2 - (3 - クロロ - 4 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステル(277mg)を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法 B、工程 9 と同様のやり方で進めることにより、[2 - (3 - クロロ - 4 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸を白色固体として製造した(158mg)。LCMS : $R_T=2.54$ 分、MS : 447(M+H) ; $^1\text{H NMR}$ (300MHz、 CDCl_3) 1.15 - 1.37(m, 5H)、1.5 - 1.79(m, 5H)、3.19(m, 1H)、3.88(s, 2H)、5.1(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H)、7.19(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H)、7.28(t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)、7.43(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H)、7.68(t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H)、7.80(s, 1H)、8.12(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H)、8.60(s, 1H)。IC₅₀=1222nM

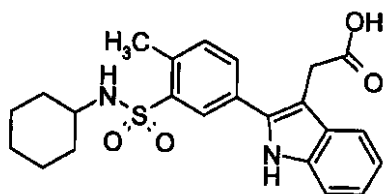
20

【 0 3 1 3 】

(k) [2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 4 - メチル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸

【 化 6 3 】

30



【 0 3 1 4 】

工程 1. クロロスルホン酸(7.3mL)を、4 - プロモトルエン(3g)のDCM(29mL)中の溶液に 0 でゆっくりと加えた。生じた混合物を0 で4時間攪拌し、そして破碎した氷(500mL)上に注いだ。この混合物をDCM(250mL)で抽出した。有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、そして濃縮して5 - プロモ - 2 - メチル - ベンゼンスルホニルクロリドを油状物として得た(2.65g)。

40

【 0 3 1 5 】

工程 2. シクロヘキシル - メチル - アミンの代わりにシクロヘキシルアミン(1.17g)を用い、そして5 - プロモ - 2 - メチル - ベンゼンスルホニルクロリド(2.65g)を使用したこと以外は、実施例10(e)、工程 1 と同様のやり方で進めることにより、5 - プロモ - 2 - メチル - N - シクロヘキシル - ベンゼンスルホンアミドを結晶として製造した(2.7g)。LCMS : $R_T=2.97$ 分、MS : 332(M+H)。

【 0 3 1 6 】

工程 3. 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - イルボ

50

ロン酸の代わりに1 - (tert - ブトキシカルボニル) インドール - 2 - ボロン酸 (668mg) を用い、そして5 - ブロモ - 2 - メチル - N - シクロヘキシル - ベンゼンスルホンアミド (500mg) を使用したこと以外は実施例10(a)、方法 B、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 4 - メチル - フェニル) - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを固体として製造した (361mg)。

【 0 3 1 7 】

工程 4 . 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの代わりに2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 4 - メチル - フェニル) - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (360mg) を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法 B、工程 6 と同様のやり方で進めることにより、N - シクロヘキシル - 5 - (1H - インドール - 2 - イル) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミドを固体として製造した (280mg)。

10

【 0 3 1 8 】

工程 5 . 2 - クロロ - N - シクロヘキシル - 5 - (5 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - イル) - ベンゼンスルホンアミドの代わりにN - シクロヘキシル - 5 - (1H - インドール - 2 - イル) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (280mg) を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法 B、工程 7 と同様のやり方で進めることにより、[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 4 - メチル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - オキソ - 酢酸 メチルエステルを固体として製造した (230mg)。LCMS : $R_T=2.8$ 分、MS : 455 (M+H)。

20

【 0 3 1 9 】

工程 6 . [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - オキソ - 酢酸 メチルエステルの代わりに [2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 4 - メチル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - オキソ - 酢酸 メチルエステル (210mg) を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法 B、工程 8 と同様のやり方で進めることにより、[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 4 - メチル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステルを固体として得た (162mg)。LCMS : $R_T=3.3$ 分、MS : 441 (M+H) ; $^1\text{H NMR}$ (300MHz、 CDCl_3) 1.09 - 1.28 (m, 5H)、1.5 - 1.62 (m, 3H)、1.78 - 1.81 (m, 2H)、2.7 (s, 3H)、3.2 (m, 1H)、3.73 (s, 3H)、3.83 (s, 2H)、4.56 (d, $J=7.8\text{Hz}$ 、1H)、7.15 - 7.28 (m, 2H)、7.42 (t, $J=7.2\text{Hz}$ 、2H)、7.68 (d, $J=7.5\text{Hz}$ 、1H)、7.81 (dd, $J=7.8$ 、1.8Hz、1H)、8.28 (d, $J=2.1\text{Hz}$ 、1H)、8.34 (s, 1H)。

30

【 0 3 2 0 】

工程 7 . [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステルの代わりに [2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 4 - メチル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステル (150mg) を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法 B、工程 9 と同様のやり方で進めることにより、[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 4 - メチル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸をベージュ色固体として製造した (133mg)。LCMS : $R_T=2.94$ 分、MS : 427 (M+H) ; $^1\text{H NMR}$ (300MHz、 CD_3OD) 1.11 - 1.28 (m, 5H)、1.5 - 1.54 (m, 2H)、1.64 - 1.7 (m, 3H)、2.69 (brs、3H)、3.08 (m, 1H)、3.84 (brs、2H)、7.05 (t, $J=7.8\text{Hz}$ 、1H)、7.15 (t, $J=8.4\text{Hz}$ 、1H)、7.39 (d, $J=8.1\text{Hz}$ 、1H)、7.47 (d, $J=7.8\text{Hz}$ 、1H)、7.58 (d, $J=7.5\text{Hz}$ 、1H)、7.80 (d, $J=7.5\text{Hz}$ 、1H)、8.28 (s, 1H) . $\text{IC}_{50}=2\text{nM}$

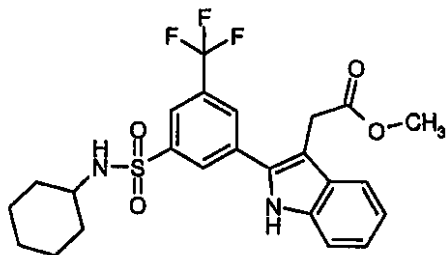
40

【 0 3 2 1 】

実施例 11 :

[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステル

【化 6 4】



【0322】

10

工程 1. 3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド(2g)を無水アセトニトリル(50mL)に溶解した。炭酸カリウム(0.85g)を加え、そしてこの溶液を0に冷却した。シクロヘキシルアミン(0.61g)を、0で無水アセトニトリル(5mL)中の溶液として滴下した。反応混合物を室温まで昇温させ、18時間撹拌した。反応混合物をろ過した。ろ液を減圧下でエバポレートした。残留物をEtOAcと10%水性HClとの間で分配し、そして層を分離した。有機層を飽和10% NaHCO₃溶液及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして乾固するまでエバポレートした。粗製物質を、ヘプタン、そして10% EtOAc / ヘプタンで溶出してシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。生成物を含むフラクションを合わせて減圧下でエバポレートした。残留物をヘプタンでトリチュレーションし、そして生じた固体をろ過し、ヘプタンで洗浄し、そして真空下で乾燥して3-ブロモ-N-シクロヘキシル-5-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド(1.72g)を得た。LCMS: R_T=3.09分、MS: 384(M-H)。

20

【0323】

工程 2. 3-ブロモ-N-シクロヘキシル-5-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド(0.5g)、1-N-Boc-2-インドールボロン酸(0.67g)、及びCsF(0.39g)を10:1 ジオキサン:水(22mL)中に懸濁した。溶液をN₂でパージし、そしてPdCl₂(dppf)₂(105mg)を加えた。溶液を80に5時間加熱した。この混合物を減圧下でエバポレートした。残留物をEtOAc / ヘプタンで処理し、濾過し、そしてヘプタンで洗浄した。ろ液を減圧下でエバポレートし、残留物を3-4% EtOAc / ヘプタンで溶出してシリカゲルでクロマトグラフィーにかけて2-(3-シクロヘキシルスルファモイル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.61g)を黄褐色固体として得た。LCMS: R_T=3.64分; MS: 523(M+H)。

30

【0324】

工程 3. 2-(3-シクロヘキシルスルファモイル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.58g)をTFA(8mL)に溶解し、室温で1時間撹拌した。TFAを減圧下で除去し、そして残留物をヘプタンでトリチュレーションした。生じた沈殿をろ過し、洗浄し、そして真空乾燥した。粗製物質をEtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配し、そして層を分離した。有機層を飽和NaHCO₃、水、及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして減圧下でエバポレートした。この物質をDCM / ヘプタンから再結晶してN-シクロヘキシル-3-(1H-インドール-2-イル)-5-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド(0.35g)を固体として得た。LCMS: R_T=3.29分、MS: 423(M+H)。

40

【0325】

工程 4. N-シクロヘキシル-3-(1H-インドール-2-イル)-5-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド(0.3g)を無水Et₂O(25mL)に懸濁した。Et₂O(1mL)中の塩化オキサリル(0.14g)を室温で滴下し、そしてこの混合物を7時間撹拌した。MeOH(2mL)を加え、そして反応混合物を10分間撹拌し、そして減圧下でエバポレートした。残留物をEtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配し、そして層を分離した。有機層を飽和NaHCO₃で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして減圧下でエバポレートした。粗製物質を、15% EtOAc / ヘプタンで溶出してシリカゲルでクロマトグラフィーにかけて[2-(3-シクロヘキ

50

シルスルファモイル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - オキシ - 酢酸 メチルエステル (0.35g) を固体として得た。LCMS : $R_T=3.19$ 分、MS : 509 (M+H)。

【 0 3 2 6 】

工程 5 . [2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - オキシ - 酢酸 メチルエステル (0.32g) を TFA (6mL) に溶解した。トリエチルシラン (0.15g) を加え、そしてこの溶液を室温で 7 時間攪拌した。反応混合物をエバポレートし、そして残留物を EtOAc に溶解した。有機層を飽和 NaHCO_3 、水、及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして減圧下でエバポレートした。粗製物質を、15% EtOAc / ヘプタンで溶出してシリカゲルでクロマトグラフィーにかけた。この物質を DCM / ヘプタンから再結晶して [2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステル (0.17g) を固体として得た。LCMS : $R_T=4.27$ 分、MS : 495 (M+H) ; ^1H NMR (300MHz、 CDCl_3) 1.08 - 1.83 (m, 10H)、3.28 (m, 1H)、3.74 (s, 3H)、3.82 (s, 2H)、4.77 (d, 1H、 $J=7.7\text{Hz}$)、7.19 - 7.3 (m, 2H)、7.42 (d, 1H、 $J=8.3\text{Hz}$)、7.73 (d, 1H、 $J=7.9\text{Hz}$)、8.13 (s, 1H)、8.18 (s, 1H)、8.44 (m, 2H)。

10

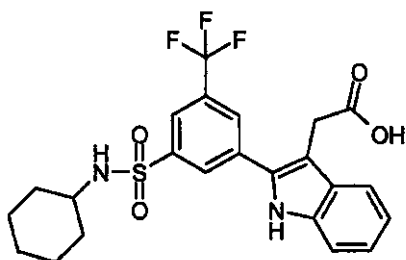
【 0 3 2 7 】

実施例 12 :

[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸

20

【 化 6 5 】



[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステル (144mg、実施例 11 を参照のこと) を 1 : 1 MeOH : H_2O (6mL) に懸濁した。水酸化リチウム - 水和物 (24mg) を加え、そしてこの懸濁液を 80 に 4 時間加熱し、そして室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を EtOAc と 10% 水性 HCl との間で分配し、そして層を分離した。有機層をさらに 10% HCl 及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そしてエバポレートした。残留物を EtOAc / ヘプタンから再結晶して [2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 (89mg) を得た。LCMS : $R_T=2.59$ 分、MS : 481 (M+H) ; (^1H NMR、 CD_3OD) 1.1 - 1.78 (m, 10H)、3.19 (m, 1H)、3.87 (s, 2H)、7.10 (t, 1H、 $J=7.7\text{Hz}$)、7.21 (t, 1H、 $J=7.2\text{Hz}$)、7.43 (d, 1H、 $J=8\text{Hz}$)、7.64 (d, 1H、 $J=7.9\text{Hz}$)、8.11 (s, 1H)、8.26 (s, 1H)、8.47 (s, 1H)、11.16 (s, 1H) . $\text{IC}_{50}=232\text{nM}$

30

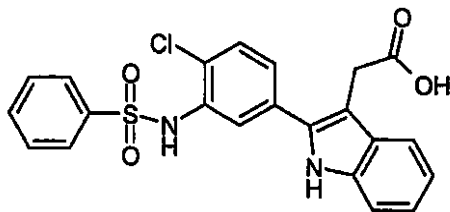
40

【 0 3 2 8 】

実施例 13 :

[2 - (3 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 - クロロフェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸

【化 6 6】



【 0 3 2 9 】

工程 1. 5 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミン (0.48g) をピリジン (6mL) に溶解し、この溶液を 0 に冷却した。DCM (2mL) 中のベンゼンスルホニルクロリド (0.41g) を滴下した。この溶液を 0 で 30 分間攪拌し、そして室温で 2 時間攪拌した。ピリジンを減圧下で除去し、そして残留物を EtOAc に溶解した。有機層を 10 % 水性 HCl、飽和 NaHCO₃、及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そしてエバポレートして、粗製物質を EtOAc / ヘプタンから再結晶して N - (5 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニル) - ベンゼンスルホンアミド (0.62g) を固体として得た。LCMS : R_T=3.06 分、MS : 346 (M+H)。

10

【 0 3 3 0 】

工程 2. N - (5 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニル) - ベンゼンスルホンアミド (0.61g)、1 - N - boc - 2 - インドール ボロン酸 (0.92g)、及び CsF (0.54g) を 10 : 1 ジオキサン : 水 (22 mL) 中に懸濁し、そしてこの溶液を N₂ でパージした。PdCl₂(dppf)₂ (145mg) を加え、そしてこの混合物を 80 に 3 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を EtOAc で溶出してシリカゲルのプラグに通した。EtOAc 溶液を乾固するまでエバポレートし、そして残留物を EtOAc / ヘプタンで処理した。沈殿物をろ過し、ヘプタンで洗浄し、そして乾燥した。この物質をヘプタンそして 4 - 20 % EtOAc / ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して 2 - (3 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 - クロロ - フェニル) - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル を固体として得た (0.72g)。LCMS : R_T=3.39 分、MS : 483 (M+H)。

20

【 0 3 3 1 】

工程 3. 2 - (3 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 - クロロ - フェニル) - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0.6g) を TFA (6mL) に溶解し、そして室温で 1 時間攪拌した。TFA を減圧下で除去し、そして残留物を EtOAc に溶解した。この溶液を飽和 NaHCO₃ 水溶液、水、及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。残留物を、DCM で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。生成物を含有するフラクションをエバポレートした。得られた残留物を EtOAc / ヘプタンから再結晶して N - [2 - クロロ - 5 - (1H - インドール - 2 - イル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド を固体として得た (430mg)。LCMS : R_T=2.94 分、MS : 383 (M+H)。

30

【 0 3 3 2 】

工程 4. N - [2 - クロロ - 5 - (1H - インドール - 2 - イル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (0.4g) を無水 Et₂O (25mL) に懸濁し、そして塩化オキサリル (0.2g) を室温で滴下した。生じた懸濁液を 10 時間攪拌した。MeOH (5mL) を加え、そしてこの溶液を 10 分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を DCM / ヘプタンから再結晶して [2 - (3 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 - クロロフェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - オキソ - 酢酸メチルエステル (379mg) を粉末として得た。LCMS : R_T=2.65 分、MS : 469 (M+H)。

40

【 0 3 3 3 】

工程 5. [2 - (3 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 - クロロフェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - オキソ - 酢酸メチルエステル (120mg) を TFA (2mL) に溶解した。トリエチルシラン (59mg) を加え、そしてこの溶液を室温で 6 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、そして残留物を EtOAc に溶解し、そして飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧下でエバポレートした。粗製物質を 10 - 15 % EtOAc / ヘプタンで溶出してシリカゲルでクロマトグラフィーにかけて [2 - (3 - ベンゼンスルホニルアミノ

50

- 4 - クロロフェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステルを固体として得た(41mg)。LCMS : $R_T=2.92$ 分、MS : 455(M+H)。

【 0 3 3 4 】

工程 6 . [2 - (3 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 - クロロフェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステル(40mg)を1 : 1 MeOH : 水(2mL)に溶解した。水酸化リチウム-水和物(7.4mg)を加え、そしてこの混合物を80 に6時間加熱した。MeOHを減圧下で除去し、そして残留物をEtOAcと10 % 水性HClとの間で分配した。EtOAc層を10 % 水性HClで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。残留物をEt₂O / ヘプタンで処理して[2 - (3 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 - クロロフェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸を固体として得た(38mg)。LCMS : $R_T=2.47$ 分、MS : 441(M+H) ; ¹H NMR(300MHz、CD₃OD) 3.83(s,2H)、7.05(t,1H、J=7.5Hz)、7.15(t,1H、J=7Hz)、7.47(m,7H)、7.78(d,2H、J=7.3Hz)、7.9(d,1H、J=2.1Hz) . IC₅₀=39nM

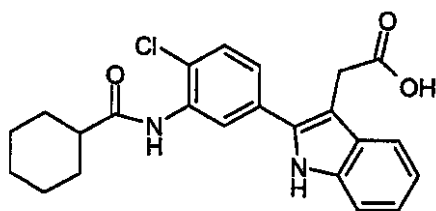
10

【 0 3 3 5 】

実施例14 :

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキサンカルボニル - アミノ) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸

【 化 6 7 】



20

【 0 3 3 6 】

工程 1 . ベンゼンスルホニルクロリドの代わりにシクロヘキサンカルボニルクロリド(0.5g)を用いたこと以外は、実施例13、工程 1 と同様のやり方で進めることにより、シクロヘキサンカルボン酸(5 - プロモ - 2 - クロロ - フェニル) - アミド(420mg)を粉末として製造した。LCMS : $R_T=3.51$ 分、MS : 316(M+H) .

【 0 3 3 7 】

工程 2 . N - (5 - プロモ - 2 - クロロ - フェニル) - ベンゼンスルホンアミドの代わりにシクロヘキサンカルボン酸(5 - プロモ - 2 - クロロ - フェニル) - アミド(400mg)を用いたこと以外は実施例13、工程 2 と同様のやり方で進めることにより2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキサンカルボニルアミノ) - フェニル] - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(410mg)を油状物として製造した。LCMS : $R_T=3.74$ 分、MS : 453(M+H)。

30

【 0 3 3 8 】

工程 3 . 2 - (3 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 - クロロ - フェニル) - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの代わりに2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキサンカルボニルアミノ) - フェニル] - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(400mg)を用いたこと以外は、実施例13、工程 3 と同様のやり方で進めることによりシクロヘキサンカルボン酸 [2 - クロロ - 5 - (1H - インドール - 2 - イル) - フェニル] - アミド(230mg)を製造した。LCMS : $R_T=3.57$ 分、MS : 353(M+H) .

40

【 0 3 3 9 】

工程 4 . N - [2 - クロロ - 5 - (1H - インドール - 2 - イル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミドの代わりにシクロヘキサンカルボン酸 [2 - クロロ - 5 - (1H - インドール - 2 - イル) - フェニル] - アミド(200mg)を用いたこと以外は、実施例13、工程 4 と同様のやり方で進めることにより { 2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキサンカルボニル - アミノ) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - オキシ - 酢酸 メチルエステル(200mg)を製造した。

【 0 3 4 0 】

工程 5 . [2 - (3 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 - クロロフェニル) - 1H - インドール

50

- 3 - イル] - オキシ - 酢酸 メチルエステルの代わりに { 2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキサンカルボニル - アミノ) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - オキシ - 酢酸 メチルエステル(180mg)を用いたこと以外は、実施例13、工程5と同様のやり方で進めることにより、{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキサンカルボニル - アミノ) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸 メチルエステル(156mg)を製造した。LCMS : $R_T=3.12$ 分、MS : 425(M+H)。

【 0 3 4 1 】

工程6 . [2 - (3 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 - クロロフェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステルの代わりに { 2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキサンカルボニル - アミノ) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸 メチルエステル(150mg)を用いたこと以外は、実施例13、工程6と同様のやり方で進めることにより、{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキサンカルボニル - アミノ) - フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル } - 酢酸(35mg)を製造した。LCMS : $R_T=2.86$ 分、MS : 411(M+H) ; 1H NMR(300MHz、 CD_3OD) 1.27 - 1.99(m, 10H)、2.51(m, 1H)、3.84(s, 2H)、7.04(t, 1H、 $J=7.2$ Hz)、7.14(t, 1H、 $J=6.9$ Hz)、7.37(d, 1H、 $J=8$ Hz)、7.57(m, 3H)、7.99(s, 1H)、10.81(s, 1H) . $IC_{50}=5856$ nM

10

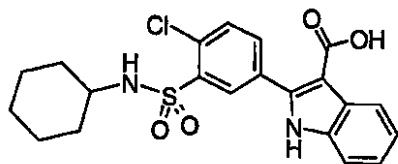
【 0 3 4 2 】

実施例15 :

2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - カルボン酸

【 化 6 8 】

20



工程1 : 2 - クロロ - N - シクロヘキシル - 5 - (1H - インドール - 2 - イル) - ベンゼンスルホンアミド(500mg)の1,2 - ジクロロエタン(20mL)中の溶液に、無水DMF(145mg)、続いてオキシ塩化リン(364mg)を加えた。反応混合物を90 で6時間加熱し、そして室温まで放冷させた。この混合物を氷 - 水(10mL)で希釈し、そして1時間、酢酸ナトリウムの1M水溶液(5mL)と共に撹拌した。この混合物をDCMで抽出し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。粗製物を分取HPLC分離(移動相 : 0.1% TFA含有アセトニトリル - 水 ; グラジエント 10分かけて10 - 100%)により精製して、2 - クロロ - N - シクロヘキシル - 5 - (3 - ホルミル - 1H - インドール - 2 - イル) - ベンゼンスルホンアミド(350mg)を得た。LCMS : $R_T=2.83$ 分、MS : 417(M+H) . 1H NMR(300MHz、 $DMSO - d_6$) 0.8 - 1.8(m, 10H)、3.08(m, 1H)、7.3(m, 2H)、7.55(d, $J=7.5$ Hz、1H)、7.88(d, $J=8.3$ Hz、1H)、8.05(m, 2H)、8.22(d, $J=7.2$ Hz、1H)、8.32(d, $J=2.2$ Hz、1H)、9.98(s, 1H)、12.65(s, 1H) .

30

工程2 : 2 - クロロ - N - シクロヘキシル - 5 - (3 - ホルミル - 1H - インドール - 2 - イル) - ベンゼンスルホンアミド(200mg)の1,4 - ジオキサン(10mL)及び水(5mL)中の溶液に、無水亜硫酸ナトリウム(75mg)を加え、続いてスルファミン酸(350mg)を加えた。反応混合物を1時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3mL)をゆっくりと加え、そして10分間撹拌した。この混合物を濃縮した。残留物をEtOAc(50mL)で希釈し、2N 水性HCl(25mL)、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。粗製物を分取HPLC分離(移動相 : 0.1% TFA含有アセトニトリル - 水 ; グラジエント 10分かけて10 - 100%)により精製して2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 3 - カルボン酸(5mg)を得た。LCMS : $R_T=2.6$ 分、MS : 433(M+H) . 1H NMR(300MHz、 $DMSO - d_6$) 0.8 - 1.8(m, 10H)、3.06(m, 1H)、7.22(m, 2H)、7.47(d, $J=7$ Hz、1H)、7.77(d, $J=8.3$ Hz、1H)、7.92(m, 2H)、8.09(d, $J=7$ Hz、1H)、8.3(d, $J=2.2$ Hz、1H)、12.15(幅広s、1H)、12.25(s, 1H) . $IC_{50}=741$ nM

40

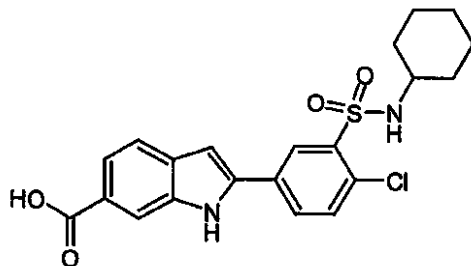
【 0 3 4 3 】

実施例16 :

50

2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 6 - カルボン酸

【化 6 9】



10

工程 1. 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - イルボン酸の代わりに1 - (tert - ブチルオキシカルボニル) - 6 - メトキシカルボニル - インドール - 2 - イルボン酸(150mg)を用い、そして5 - プロモ - 2 - クロロ - N - シクロヘキシル - ベンゼンスルホンアミド(128mg)を使用したこと以外は実施例10(a)、方法 B、工程 5 と同様のやり方で進めることにより、2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - インドール - 1,6 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 6 - メチルエステルを固体として製造した(90mg)。

工程 2. 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの代わりに2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - インドール - 1,6 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 6 - メチルエステル(90mg)を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法 B、工程 6 と同様のやり方で進めることにより、2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 6 - カルボン酸 メチルエステルを固体として製造した(69mg)。

20

工程 3. [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステルの代わりに2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 6 - カルボン酸 メチルエステル(64mg)を用いたこと以外は、実施例10(a)、方法 B、工程 9 と同様のやり方で進めることにより、2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1H - インドール - 6 - カルボン酸を固体として製造した(45mg)。LCMS : $R_T=4.75$ 分、MS : 433.11(M +H) ; ^1H NMR(300MHz、DMSO - D_6) 1.1 - 1.63(m, 10H)、3.07(m, 1H)、7.15(s, 1H)、7.67(s, 2H)、7.79(m, 1H)、8.02 - 8.14(m, 3H)、8.50(s, 1H)、12.20(s, 1H)、12.61(s, 1H)。IC₅₀=5 10nM

30

【 0 3 4 4 】

薬理試験

本発明の化合物の阻害作用を、ヒトDP機能性アッセイで評価した。内因性DP受容体を発現するヒト細胞株LS174Tを使用してcAMPアッセイを使用した。プロトコルは以前に記載されたプロトコル(Wright DH、Ford - Hutchinson AW、Chadee K、Metters KM、The human prostanoid DP receptor stimulates mucin secretion in LS174T cells、Br J Pharmacol 131(8):1537 - 45(2000))と同様である。

40

【 0 3 4 5 】

ヒトLS174 T細胞におけるSPA cAMPアッセイのプロトコル

材料

- ・ PGD2(Cayman Chemical Cat#12010)
- ・ IBMX(Sigma Cat# 5879)
- ・ cAMP SPA 直接スクリーニングアッセイシステム(AmershamコードRPA 559)
- ・ 96 - ウェル細胞プレート(Wallac Cat# 1450 - 516)
- ・ Wallac 1450 Microplate Triluxシンチレーションカウンター(PerkinElmer)
- ・ プレートシーラー

50

- ・Eppendorfチューブ
- ・ダルベッコリン酸緩衝化生理食塩水(PBS)(Invitrogen Cat#14040 - 133)
- ・蒸留水
- ・Vortex
- ・磁気攪拌機及び攪拌子

【0346】

試薬調製:

全ての試薬は再構成の前に室温に平衡化させておくべきである。

1 × アッセイ緩衝液

ボトルの中身を500mLメスシリンダに蒸留水で繰り返し洗浄することにより移す。蒸留水を用いて最終体積を500mLに調整し、十分に混合する。

10

溶解試薬 1 & 2

溶解試薬 1 及び 2 の各々をそれぞれ200mLのアッセイ緩衝液に溶解する。室温に20分間放置して溶解させる。

SPA抗ウサギピーズ

30mLの溶解緩衝液2をボトルに加える。そのボトルを5分間穏やかに振盪する。

抗血清

15mLの溶解緩衝液2を各バイアルに加え、そして中身が完全に溶解するまで穏やかに混合する。

トレーサ (125 - cAMP)

20

14mLの溶解緩衝液2を各バイアルに加え、そして中身が完全に溶解するまで穏やかに混合する。

【0347】

免疫試薬の調製

1) 等体積のトレーサ、抗血清及びSPA抗ウサギ試薬をボトルに加え、所望の数のウェルに十分な体積(150 μ L/ウェル)のこの混合物があることを確実にする。

2) 十分に混合する。

3) この免疫試薬溶液は、各アッセイの前に新しく調製するべきであり、再使用するべきではない。

【0348】

30

標準

1) 1 mLの溶解緩衝液1を加え、そして中身が完全に溶解するまで穏やかに混合する。

2) 最終溶液はcAMPを512pmol/mLの濃度で含有する。

3) 7つのポリプロピレン又はポリスチレンチューブに、0.2pmol、0.4pmol、0.8pmol、1.6pmol、3.2pmol、6.4pmol及び12.8pmolのラベルを付ける。

4) 500 μ Lの溶解緩衝液1を全てのチューブにピペットで取る。

5) 12.8pmolチューブに500 μ Lのストック標準(512pmol/mL)をピペットで取り、そして十分に混合する。12.8pmolチューブから500 μ Lを6.4pmolチューブに移し、そして十分に混合する。この2倍希釈を残りのチューブで続けて繰り返す。

6) 各連続希釈から50 μ Lのアリコートをと、ストック標準は0.2 - 25.6pmol標準の範囲の8つのcAMP標準レベルを生じるだろう。

40

【0349】

化合物希釈緩衝液

50 μ Lの1 mM IBMXを100mL PBS中に加えて、最終濃度を100 μ Mにし、そして30 で20分間超音波処理する。

【0350】

PGD2調製

1 mgのPGD2(FW、352.5)を284 μ L DMSOに溶解して10mMストック溶液を作製し、そして20 で保存する。各アッセイの前に、新しく調製する。3 μ Lの10mMストック溶液を20mL DMSOに加え、それを十分に混合し、そして10mLを40mL PBSに移す。

50

【 0 3 5 1 】

化合物希釈

化合物の希釈をBiomex 2000(Beckman)でMethod 1#cAMP DP 11 pointsを使用して行う。

【 0 3 5 2 】

10mMストック化合物プレートから 5 μ Lの各化合物をそれぞれ96 - ウェルプレートのウェルに以下のように移す。

【表 1】

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1											
B	2											
C	3											
D	4											
E	5											
F	6											
G	7											
H	参照											

10

20

【 0 3 5 3 】

カラム 7 を28 μ L DMSOで満たす他は、プレートを45 μ LのDMSOで満たす。カラム 1 をピペットで完全に取り、12 μ Lをカラム 7 に平行に移す。1 : 10連続希釈をカラム 1 からカラム 6 に行い、そしてカラム 7 からカラム 11に 5 μ L ~ 45 μ LのDMSOを移すことにより行い、以下の濃度にする：

【表 2】

第一プレート	最終濃度
カラム12	0
カラム11	0.03 μ M
カラム10	0.3 μ M
カラム9	3 μ M
カラム8	0.03mM
カラム7	0.3mM
カラム6	0.01 μ M
カラム5	0.1 μ M
カラム4	1 μ M
カラム3	0.01mM
カラム2	0.1mM
カラム1	1 mM

10

20

【0354】

新しい96 - ウェルプレートに247.5 μ Lの化合物希釈緩衝液で満たす。2.5 μ Lの連続希釈された化合物を上記のプレートから新しいプレートに(1 : 100希釈)、以下のように移す:

【表 3】

第1プレート	第2プレート	最終濃度
カラム12	カラム1	0
カラム6	カラム2	0.1nM
カラム11	カラム3	0.3nM
カラム5	カラム4	1 nM
カラム10	カラム5	3 nM
カラム4	カラム6	0.01 μ M
カラム9	カラム7	0.03 μ M
カラム3	カラム8	0.1 μ M
カラム8	カラム9	0.3 μ M
カラム2	カラム10	1 μ M
カラム7	カラム11	3 μ M
カラム1	カラム12	10 μ M

10

20

【0355】

細胞増殖

1. LS174 Tは常に、MEM(ATCC Cat# 30 - 2003)、10% FBS(ATCC Cat# 30 - 2020)さらに2 mM L - グルタミン中、37 °C 及び5% CO₂で増殖させる。

2. 0.05% Trypsin and Versine(Invitrogen Cat# 25300 - 054)を37 °C で水浴で加温する。

30

3. 細胞から増殖培地を除去する。T165フラスコ中の細胞を4 mL Trypsinで2回洗浄し、続いて37 °C 及び5% CO₂で3分間インキュベートする。

4. 10mLの培地を加え、そしてピペットで完全に取って細胞を分離し、そして細胞をカウントする。

5. 細胞密度を 2.25×10^5 細胞/mlにし、そして200 μ L 細胞 / ウェル(45,000細胞/well)を96 - ウェルプレートにアッセイの1日前に播種する。

【0356】

アッセイ手順

1日目

40

96 - ウェルプレートにおいて200 μ L培地中の45,000細胞 / ウェルを播種する。細胞プレートを37 °C 、5% CO₂および95%湿度で終夜インキュベートする。

2日目

1. 化合物希釈を行う。

2. アッセイ緩衝液、溶解緩衝液1 & 2、PGD₂および標準を調製する。

3. 細胞から培地を吸引し、そして100 μ Lの化合物溶液をZymark Sciclone - ALH/FD プロトコルcAMP DPを使用して加える。

4. 細胞を37 °C 、5% CO₂および95%湿度で15分間インキュベートする。

5. 5 μ Lの300nM PGD₂(20X 15nM最終濃度)を、Zymark プロトコルcAMP DP PGD₂を使用して各ウェルに加え、そして細胞を37 °C 、5% CO₂および95%湿度でさらに15分間インキ

50

ュベートする。

6. 細胞から培地を吸引し、そして50 μLの溶解緩衝液1をZymarkプロトコルcAMP DP I ysisを使用して加え、そして室温で振盪しながら30分間インキュベートする。

7. 150 μLの免疫試薬を全てのウェル(総体積200 μL/ウェル)に加える。

8. プレートをしールし、そして2分間振盪し、Wallacマイクロタイタープレートμシンチレーションカウンターのチャンバに16時間入れる。

3日目

[¹²⁵I] cAMPの量を2分間、1450 Triluxシンチレーションカウンターでカウントする

【0357】

データ処理

cAMP対CPMの標準曲線を設定する

【表4】

表1. 標準用の典型的アッセイデータ

cAMP (pmol/mL)	CPM		平均 CPM
0.2	5725	5769	5530
0.4	5367	5259	6317
0.8	4695	4796	6507
1.6	4251	4178	6581
3.2	3434	3429	6601
6.4	2758	2716	6711
12.8	2094	2054	6680
25.6	1531	1573	6653

【0358】

未知のサンプルのcAMP濃度(pmol/mL)を、cAMP対CPMの標準曲線から計算する。阻害%を以下の式を使用して計算する:

【数1】

$$\text{阻害\%} = \frac{(\text{コントロールのpmol} - \text{サンプルのpmol}) \times 100}{\text{コントロールのpmol (細胞+PGD2のみ)}}$$

【0359】

結果

本発明の範囲内の化合物は、ヒトLS174 T細胞におけるSPA cAMPアッセイにおいて約1ナノモル濃度～約10マイクロモル濃度の範囲内の濃度で50%阻害を生じた。本発明の範囲内の特定の化合物は、ヒトLS174 T細胞におけるSPA cAMPアッセイにおいて約1～約500ナノモル濃度の範囲内の濃度で50%阻害を生じた。本発明の範囲内のより特定の化合物は、ヒトLS174 T細胞におけるSPA cAMPアッセイにおいて約1～約100ナノモル濃度の範囲内の濃度で50%阻害を生じた。

【0360】

本発明は、その精神又は本質的な属性から逸脱することなく他の具体的な形態で具体化され得る。

【手続補正書】

10

20

30

40

【提出日】平成18年10月31日(2006.10.31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

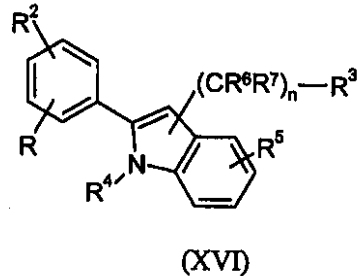
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(XVI)：

【化1】



[式中：

Rは、 R^1SO_2- 、 R^1SO- 、 R^1CO- 、 $R^8-C(=O)-NH-$ 、又は R^8-SO_2-NH- であり；

R^1 は、アルキル、アルケニル、若しくはアルキニル（これらはそれぞれ1つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される）、

シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、若しくは多環式アルカアリール（これらはそれぞれ1つ又はそれ以上の環基置換基で場合により置換される）であるか、又は

Rが R^1SO_2- もしくは R^1CO- である場合に $-NR'R''$ であり；

R' は水素、

アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、若しくは多環式アルカアリール（これらはそれぞれ1つ又はそれ以上の環基置換基で場合により置換される）、又は

アルキル、アルケニル若しくはアルキニル（これらはそれぞれ1つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される）であり；

R'' は、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^2 は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ又はアルキニルオキシであり；

R^3 は、アシル、シアノ、カルボキシ、酸生物学的等価体、 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、

アロイル若しくはヘテロアロイル（これらはそれぞれ1つ又はそれ以上の環基置換基で場合により置換される）、

アルキル若しくはアルキニル（これらはそれぞれ1つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される）、又は

アルコキシ、アルケニルオキシ若しくはアルキニルオキシ（これらはそれぞれ1つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される）であり；

Y^1 および Y^2 は、それぞれ独立して水素、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアミノ、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアミノ、又は

アルキル、アルケニル若しくはアルキニル（これらはそれぞれ1つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される）であり；

R^4 は、水素、アシル、アロイル、ヘテロアリール、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアルキルスルホニル、 $-C(O)-NY^4Y^5$ 、 $-C(O)-O-Y^6$ 、

アルキル、アルケニル若しくはアルキニル（これらはそれぞれアリール、ヘテロアリール、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アロイル、ヘテロアロイル又はアシルで場合により置換される）、又は

($C_2 - C_6$) - アルキル、アルケニル若しくはアルキニル（これらはそれぞれハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで置換される）であり；

Y^4 および Y^5 は、それぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

Y^6 はアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^5 は、水素、ハロ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ又はハロアルキニルオキシであり；

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^8 は、アルキル、アルケニル、若しくはアルキニル（これらはそれぞれ1つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される）、又は

アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、若しくは多環式アルカアリール（これらはそれぞれ1つ又はそれ以上の環基置換基で場合により置換される）であり；そして

n は、1～6であるか又は R^3 がカルボキシ、酸生物学的等価体もしくは $-C(O)-NY^1Y^2$ である場合には0であり；

ただし R^1 がアミノである場合、 R^4 は水素でありそして n は1～6である]

の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物[ただしプロドラッグは、2-(4-アセチル-フェニル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルではない]。

【請求項2】

n が1～3であるか、又は R^3 がカルボキシ、酸生物学的等価体、若しくは $-C(O)-NY^1Y^2$ である場合には0である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

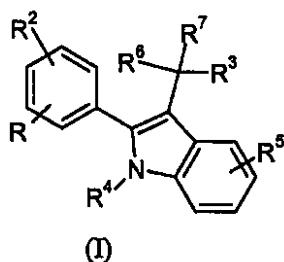
【請求項3】

n が1である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項4】

化合物が、式(I)：

【化2】



である請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩

、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

式中、

R は、 R^1SO_2- 、 R^1SO- 、 R^1CO- 、 $R^8-C(=O)-NH-$ 又は R^8-SO_2-NH- であり；

R^1 は、アルキル、アルケニル若しくはアルキニル（これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される）、

アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル（これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の環基置換基で場合により置換される）であるか、又は

R が R^1SO_2- である場合には $-NR'R''$ であり；

R' は水素、

アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル、若しくはシクロアルキルアリール（これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の環基置換基で場合により置換される）、又は

アルキル、アルケニル若しくはアルキニル（これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される）であり；

R'' は水素、アルキルであり；

R^2 は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、又はアルコキシであり；

R^3 は、アシル、シアノ、カルボキシ、酸生物学的等価体、 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、アルキル（これは 1 つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される）、又はアルコキシ（これは 1 つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される）、

Y^1 および Y^2 は、それぞれ独立して水素、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアミノ、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアミノ、又はアルキル（これは 1 つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される）であり；

R^4 は、水素、アシル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアルキルスルホニル、 $-C(O)-NY^4Y^5$ 、 $-C(O)-O-Y^6$ 、

アルキル、アルケニル若しくはアルキニル（これらはそれぞれカルボキシ、アルコキシカルボニル又はアシルで場合により置換される）、又は

(C_2-C_6) -アルキル、アルケニル若しくはアルキニル（これらはそれぞれヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで置換される）であり；

Y^4 及び Y^5 はそれぞれ独立して水素、又はアルキルであり；

Y^6 はアルキルであり；

R^5 は、水素、ハロ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ又はハロアルキニルオキシであり；

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、水素、又はアルキルであり；そして

R^8 は、アルキル（これは 1 つ又はそれ以上の脂肪族基置換基で場合により置換される）、又は

アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル、シクロアルキルアリール、ヘテロアリールシクロアルキル、若しくはシクロアルキルヘテロアリール（これらはそれぞれ 1 つ又はそれ以上の環基置換基で場合により置換される）である；

請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

式中、

R は、 R^1SO_2- 、 $R^8-C(=O)-NH-$ 又は R^8-SO_2-NH- であり；

R^1 は、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、又は $-NR'R''$ であり；

R' は、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル、シクロアルキルアリール、ヘテロアリールシクロアルキル、シクロアルキルヘテロアリール、

アリール若しくはヘテロアリール（これらはそれぞれアルキル、ハロ又はハロアルキルで場合により置換される）、又は

アルキル（これはシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールで場合により置換され、ここで該シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールはアルキル、ハロ又はハロアルキルで場合により置換される）であり；

R'' は水素又はアルキルであり；

R^2 は、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル又はアルコキシであり；

R^3 は、アシル、シアノ、カルボキシ、酸生物学的等価体、 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、

アルキル（ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで場合により置換される）、又は

アルコキシ（これはヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで場合により置換される）であり、

Y^1 及び Y^2 はそれぞれ独立して水素、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はアルキル（これはカルボキシ又はアルコキシカルボニルで場合により置換される）であり；

R^4 は、水素、アシル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアルキルスルホニル、アリールアルキル、 $-C(O)-NY^4Y^5$ 、 $-C(O)-O-Y^6$ 、

アルキル（これはカルボキシ、アルコキシカルボニル又はアシルで場合により置換される）、又は (C_2-C_6) -アルキル（これはヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで置換される）であり；

Y^4 及び Y^5 は、それぞれ独立して水素又はアルキルであり；

Y^6 はアルキルであり；

R^5 は、水素、ハロ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシであり；

R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素又はアルキルであり；そして

R^8 は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル、又はシクロアルキルアリールである；

請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

式中、

R は、 R^1SO_2- 、 $R^8-C(=O)-NH-$ 又は R^8-SO_2-NH- であり；

R^1 は、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル又は $-NR'R''$ であり；

R' は、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル、シクロアルキルアリール、アリール（これはアルキル、ハロ又はハロアルキルで場合により置換される）、又はアルキル（これはシクロアルキル又はアリールで場合により置換され、ここで該アリールはアルキル、ハロ又はハロアルキルで場合により置換される）であり；

R'' は、水素又はアルキルであり；

R^2 は、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル又はアルコキシであり；

R^3 は、アシル、シアノ、カルボキシ、酸生物学的等価体、 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、

アルキル（これはヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで場合により置換される）、又はアルコキシ（これはヒドロキシ、アルコキシ、アミノ

、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで場合により置換される)、

Y^1 及び Y^2 はそれぞれ独立して水素、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアミノ、又はアルキル(これはカルボキシ又はアルコキシカルボニルで場合により置換される)であり;

R^4 は、水素、アシル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールアルキル、 $-C(O)-NY^4Y^5$ 、 $-C(O)-O-Y^6$ 、

アルキル(これはカルボキシ、アルコキシカルボニル又はアシルで場合により置換される)、又は

(C_2-C_6) -アルキル(これはヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで置換される)であり;

Y^4 及び Y^5 はそれぞれ独立して水素又はアルキルであり;

Y^6 はアルキルであり;

R^5 は、水素、ハロ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシであり;

R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素又はアルキルであり;そして

R^8 は、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル、又はシクロアルキルアリールである;

請求項4に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項8】

R が R^1SO_2- である、請求項4に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項9】

R が R^1SO_2- であり、そして R^1 が $-NR'R''$ である、請求項4に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項10】

R が R^1SO_2- であり;

R^1 が $-NR'R''$ であり;

R' がシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル又はシクロアルキルアリールであり;そして

R'' が水素又はアルキルである;

請求項4に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項11】

R が R^1SO_2- であり、 R^1 が $-NR'R''$ であり、 R' がシクロアルキルであり、そして R'' が水素又はアルキルである、請求項4に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項12】

R が R^8-SO_2-NH- である、請求項4に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項13】

R^2 がハロである、請求項4に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 14】

R^2 がクロロである、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 15】

R^2 がアルキル、アルコキシ又はハロアルキルである、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 16】

R^2 がメチル、メトキシ又は $-CF_3$ である、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 17】

R^3 が $-C(O)-NY^1Y^2$ 、カルボキシ、酸生物学的等価体；又はヒドロキシで置換されたアルキルである；請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 18】

R^3 が $-COOH$ である、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 19】

R^4 が水素、アルキル又はアリアルアルキルである、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 20】

R^4 が水素である、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 21】

R^5 が水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ又はハロアルコキシである、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 22】

R^6 及び R^7 が両方とも水素である、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 23】

式中、

R が R^1SO_2- であり；

R^1 が $-NR'R''$ であり；

R^2 がハロであり；

R^3 が $-C(O)-NY^1Y^2$ 、カルボキシ、酸生物学的等価体；又はヒドロキシで置換されたアルキルであり；

R^4 が水素、アルキル又はアリアルアルキルであり；

R^5 が水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ又はハロアルコキシであり；そして

R^6 及び R^7 が両方とも水素である；

請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、そ

の薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 2 4】

式中、

R が R^1SO_2 - であり；

R^1 が $-NR'R''$ であり；

R' がシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル、シクロアルキルアリール、又はアルキル（これはシクロアルキル又はアリールで場合により置換され、ここで該アリールはハロアルキルで場合により置換される）であり；

R'' が水素又はアルキルであり；

R^2 がハロであり；

R^3 が $-C(O)-NY^1Y^2$ 、カルボキシ、又は酸生物学的等価体であり；

Y^1 及び Y^2 がそれぞれ独立して水素、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、又はカルボキシ若しくはアルコキシカルボニルで置換されたアルキルであり；

R^4 が水素、アルキル又はアリールアルキルであり；

R^5 が水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ又はハロアルコキシであり；そして

R^6 及び R^7 が両方とも水素である；

請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 2 5】

式中、

R が R^1SO_2 - であり；

R^1 がピペリジニル又は $-NR'R''$ であり；

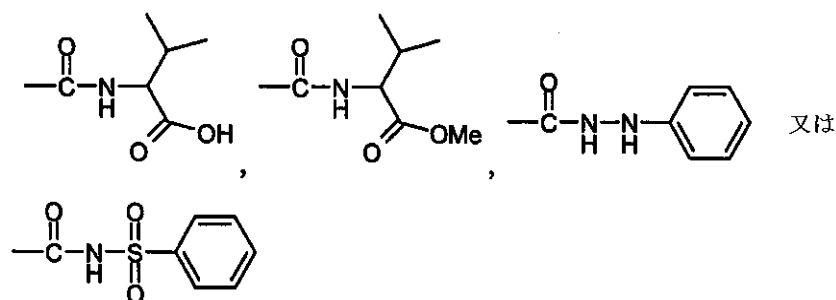
R' が水素、シクロヘプタン、シクロヘプタン-メチレン、シクロヘキサン、シクロヘキサン-メチレン、シクロヘキサン-エチレン、シクロペンタン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、インダニル、フェニル、テトラヒドロピラニル、トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン-メチレン、メチル、イソプロピル、イソペンチル、n-ヘキサニル、ベンジル、又は 4-トリフルオロメチル-ベンジルであり；

R'' が水素又はメチルであり；

R^2 がクロロであり；

R^3 がカルボキシ、 $-CH_2-OH$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-SO_2-CH_3$ 、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、

【化 3】



であり；

R^4 が水素、メチル又はベンジルであり；

R^5 が水素、クロロ、ヒドロキシ、メチル、イソプロピル、t-ブチル、メトキシ又はトリフルオロメトキシであり；そして

R^6 及び R^7 が両方とも水素である；

請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、そ

の薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 26】

式中：

R が R^1SO_2 - であり；

R^1 が $-NR'R''$ であり；

R' がシクロヘプタン、シクロヘプタン - メチレン、シクロヘキサン、シクロヘキサン - メチレン、シクロヘキサン - エチレン、シクロペンタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、インダニル、テトラヒドロピラニル、トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン - メチレン、イソプロピル、イソペンチル、

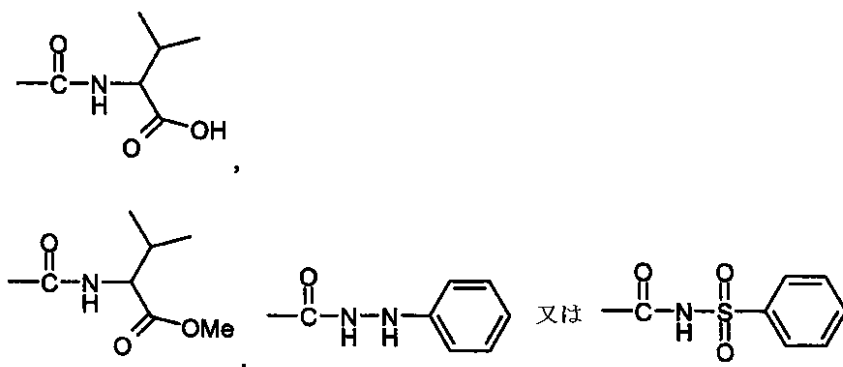
n - ヘキサニル、ベンジル、又は 4 - トリフルオロメチル - ベンジルであり；

R'' が水素又はメチルであり；

R^2 がクロロであり；

R^3 がカルボキシ、 $-C(O)-NH_2$ 、5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、

【化 4】



であり；

R^4 が水素、メチル又はベンジルであり；

R^5 が水素、クロロ、ヒドロキシ、メチル、イソプロピル、t - ブチル、メトキシ又はトリフルオロメトキシであり；そして

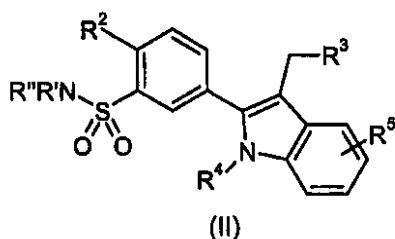
R^6 及び R^7 が両方とも水素である；

請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 27】

化合物が式 (II)：

【化 5】



の化合物である、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 28】

R' がシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル又はシクロアルキルアリールであり、そして R'' が水素又はアルキルである、請求項 27 に記載の化合物又

はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 29】

R^1 がシクロアルキルであり、そして R^2 が水素又はアルキルである、請求項 27 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 30】

R^2 がハロゲンである、請求項 27 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 31】

R^2 がクロロである、請求項 27 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 32】

R^2 がアルキル、アルコキシ又はハロアルキルである、請求項 27 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 33】

R^2 がメチル、メトキシ又は $-CF_3$ である、請求項 27 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 34】

R^3 が $-C(O)-NY^1Y^2$ 、カルボキシ、酸生物学的等価体；又はヒドロキシで置換されたアルキルである、請求項 27 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 35】

R^3 が $-COOH$ である、請求項 27 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 36】

R^4 が水素、アルキル又はアリールアルキルである、請求項 27 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 37】

R^4 が水素である、請求項 27 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 38】

R^5 が水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はハロアルコキシである、請求項 27 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 39】

式中、

R^1 がシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールシクロアルキル、シクロアルキルアリール、又はアルキル（シクロアルキル又はアリールで場合により置換され、ここで該アリールはハロアルキルで場合により置換される）であり；

R^1 が水素又はアルキルであり；

R^2 がハロであり；

R^3 が $-C(O)-NY^1Y^2$ 、カルボキシ、酸生物学的等価体；又はヒドロキシで置換されたアルキルであり；

R^4 が水素、アルキル又はアリアルアルキルであり；そして

R^5 が水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ又はハロアルコキシである；

請求項 27 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 40】

式中；

R^1 がシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアルシクロアルキル若しくはシクロアルキルアリアル、又はアルキル、若しくはシクロアルキルで置換されたアルキルであり；

R^2 が水素又はアルキルであり；

R^3 がハロであり；

R^4 が $-C(O)-NY^1Y^2$ 、カルボキシ、又は酸生物学的等価体であり；

Y^1 及び Y^2 がそれぞれ独立して水素、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、又はカルボキシ若しくはアルコキシカルボニルで置換されたアルキルであり；

R^5 が水素、アルキル又はアリアルアルキルであり；そして

R^6 が水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ又はハロアルコキシである；

請求項 27 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 41】

式中、

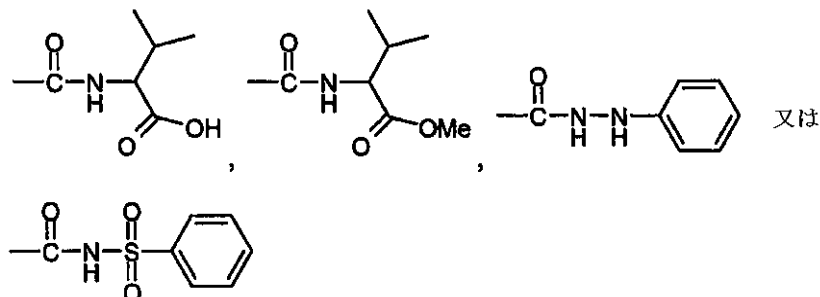
R^1 が水素、シクロヘプタン、シクロヘプタン-メチレン、シクロヘキサン、シクロヘキサン-メチレン、シクロヘキサン-エチレン、シクロペンタン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、インダニル、フェニル、テトラヒドロピラニル、トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン-メチレン、メチル、イソプロピル、イソペンチル、n-ヘキサニル、ベンジル又は 4-トリフルオロメチル-ベンジルであり；

R^2 が水素又はメチルであり；

R^3 がクロロであり；

R^4 がカルボキシ、 $-CH_2-OH$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-SO_2-CH_3$ 、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、

【化 6】



であり；

R^5 が水素、メチル又はベンジルであり；そして

R^6 が水素、クロロ、ヒドロキシ、メチル、イソプロピル、t-ブチル、メトキシ又はトリフルオロメトキシである；

請求項 27 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水

和物もしくは溶媒和物。

【請求項 4 2】

式中、

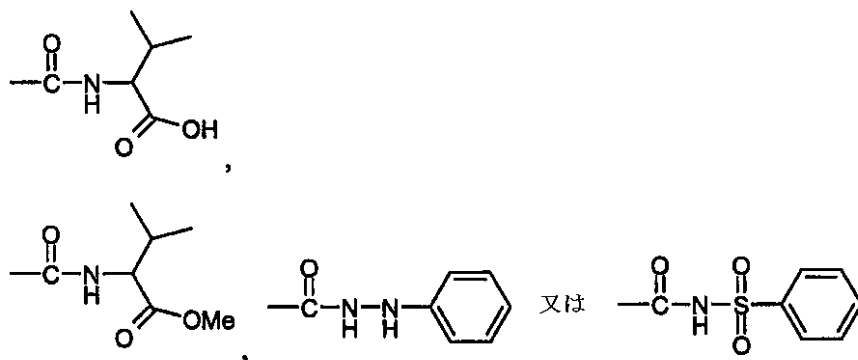
R' がシクロヘプタン、シクロヘプタン - メチレン、シクロヘキサン、シクロヘキサン - メチレン、シクロヘキサン - エチレン、シクロペンタン、ビスシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、インダニル、テトラヒドロピラニル、トリシクロ [3 . 3 . 1 . 1 3 . 7] デカン - メチレン、イソプロピル、イソペンチル、n - ヘキサニル、ベンジル又は 4 - トリフルオロメチル - ベンジルであり；

R'' が水素又はメチルであり；

R² がクロロであり；

R³ がカルボキシ、- C (O) - NH₂、5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、

【化 7】



であり；

R⁴ が水素、メチル又はベンジルであり；そして

R⁵ が水素、クロロ、ヒドロキシ、メチル、イソプロピル、t - ブチル、メトキシ又はトリフルオロメトキシである；

請求項 2 7 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 4 3】

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸；

{ 2 - [3 - (ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルスルファモイル) - 4 - クロロ - フェニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 酢酸；

[2 - (4 - クロロ - 3 - ヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸；

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (インダン - 2 - イルスルファモイル) - フェニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 酢酸；

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロペンチルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸；

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (2 , 2 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - フェニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 酢酸；

[2 - (4 - クロロ - 3 - イソプロピルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸；

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (2 - シクロヘキシル - エチルスルファモイル) - フェニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 酢酸；

[2 - (4 - クロロ - 3 - フェニルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸；

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキシルメチル - スルファモイル) - フェニル] -

1 H - インドール - 3 - イル } - 酢酸 ;
 { 2 - [4 - クロロ - 3 - (1 - エチル - プロピルスルファモイル) - フェニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 酢酸 ;
 { 2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘブチルメチル - スルファモイル) - フェニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 酢酸 ;
 (2 - { 4 - クロロ - 3 - [(トリシクロ [3 . 3 . 1 . 1 3 , 7] デカン - 1 - イルメチル) - スルファモイル] - フェニル } - 1 H - インドール - 3 - イル) - 酢酸 ;
 [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘブチルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;
 { 2 - [4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルスルファモイル) - フェニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 酢酸 ;
 { 2 - [4 - クロロ - 3 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 酢酸 ;
 [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;
 [2 - (4 - クロロ - 3 - スルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;
 [5 - tert - ブチル - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;
 [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;
 [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - イソプロピル - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;
 [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;
 [2 - (3 - ベンジルスルファモイル - 4 - クロロ - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;
 { 2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキシル - メチル - スルファモイル) - フェニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 酢酸 ;
 { 2 - [4 - クロロ - 3 - (4 - トリフルオロメチル - ベンジルスルファモイル) - フェニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 酢酸 ;
 [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;
 [1 - ベンジル - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;
 { 2 - [4 - クロロ - 3 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル } - 酢酸 ;
 (S) - 2 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - アセチルアミノ } - 3 - メチル - 酪酸 ;
 (S) - 2 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - アセチルアミノ } - 3 - メチル - 酪酸 ;
 [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 2 - ジメチルアミノ - エチルエステル ;
 2 - クロロ - N - シクロヘキシル - 5 - [3 - (5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - ベンゼンスルホンアミド ;
 5 - [3 - (2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 2 - オキソ - エチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 2 - クロロ - N - シクロヘキシル ベンゼンスルホンアミド ;
 2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - アセトアミド ;

2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] - アセトアミド ;

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステル ;

2 - クロロ - N - シクロヘキシル - 5 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル] - ベンゼンスルホンアミド ;

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

[5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

[2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

[6 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

{ 2 - [3 - (シクロヘキシル - メチル - スルファモイル) - フェニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 酢酸 ;

[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

2 - [2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - プロピオン酸 ;

[2 - (4 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

[2 - (3 - クロロ - 4 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 4 - メチル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 メチルエステル ;

[2 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

[2 - (3 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 - クロロフェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 酢酸 ;

{ 2 - [4 - クロロ - 3 - (シクロヘキサンカルボニル - アミノ) - フェニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 酢酸 ;

2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 ; 又は

2 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイル - フェニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 ;

である、請求項 1 に記載の化合物若しくは薬学的に許容しうるエステルプロドラッグ又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物。

【請求項 4 4】

薬学的有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を、薬学的に許容しうる担体との混合状態で含む、医薬組成物。

【請求項 4 5】

薬学的有効量の請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許

容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を、薬学的に許容しうる担体との混合状態で含む、医薬組成物。

【請求項 46】

アレルギー性疾患、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化を伴う障害、アナフィラキシーショック、気管支収縮、気管支炎、じんま疹、湿疹、かゆみを伴う疾患、かゆみに伴う行動の結果として二次的に生じる疾患、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血性再灌流障害、脳血管障害、慢性関節リウマチ、胸膜炎、又は潰瘍性大腸炎の処置を必要とする患者において、該患者に薬学的有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を投与することからなる、該疾患を処置するための方法。

【請求項 47】

かゆみに伴う行動の結果として二次的に生じる疾患が、白内障、網膜剥離、炎症、感染又は睡眠障害である、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

処置を必要とする患者において、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支ぜん息、食物アレルギー、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化に伴う障害、アナフィラキシーショック、気管支収縮、気管支炎、じんま疹、湿疹、アトピー性皮膚炎、じんま疹、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血性再灌流障害、脳血管障害、慢性関節リウマチ、胸膜炎又は潰瘍性大腸炎を処置するための方法であって、該患者に薬学的有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を投与することからなる、方法。

【請求項 49】

アレルギー性疾患の処置を必要とする患者において、該患者に薬学的有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を投与することからなる、該疾患を処置する方法。

【請求項 50】

気管支ぜん息の処置を必要とする患者において、該患者に薬学的有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を投与することからなる、該疾患を処置する方法。

【請求項 51】

アレルギー性鼻炎の処置を必要とする患者において、該患者に薬学的有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を投与することからなる、該疾患を処置する方法。

【請求項 52】

アレルギー性皮膚炎の処置を必要とする患者において、該患者に薬学的有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を投与することからなる、該疾患を処置する方法。

【請求項 53】

アレルギー性結膜炎の処置を必要とする患者において、該患者に薬学的有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を投与することからなる、該疾患を処置する方法。

【請求項 54】

慢性閉塞性肺疾患の処置を必要とする患者において、該患者に薬学的有効量の請求項 1

に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又は該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物を投与することからなる、該疾患を処置する方法。

【請求項 55】

薬学的有効量の請求項 1 に記載の化合物、抗ヒスタミン薬、ロイコトリエンアンタゴニスト、ベータアゴニスト、PDE 4 阻害剤、TP アンタゴニスト及び CrTh 2 アンタゴニストからなる群より選択される化合物を、薬学的に許容しうる担体との混合状態で含む、医薬組成物。

【請求項 56】

抗ヒスタミン薬がフェキソフェナジン、ロラタジン又はセチリジンであり、ロイコトリエンアンタゴニストがモンテルカスト又はザフィルルカストであり、ベータアゴニストがアルブテロール、サルブテロール又はテルブタリンであり、PDE 4 阻害剤がロフルミラスト又はシロミラストであり、TP アンタゴニストがラマトロバンであり、そして CrTh 2 アンタゴニストがラマトロバンである、請求項 51 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0088

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0088】

本発明の別の特定の実施態様は、式中 n が 1 である式 (XVI) の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0089

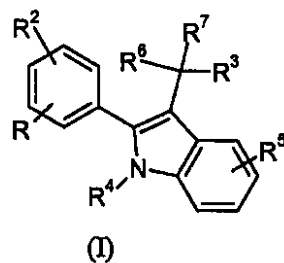
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0089】

本発明の別の特定の実施態様は、化合物が式 (I) :

【化 6】



の化合物である式 (XVI) の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、若しくは溶媒和物、その薬学的に許容しうるプロドラッグ、又はプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/002736

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D209/12 C07D209/18 C07D209/22 C07D209/24 C07D413/06
A61K31/404 A61K31/405 A61K31/4245 A61P11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	DATABASE CHEMCATS [Online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002381259 retrieved from STN Order numbers : DHT-5086, -5041, -4986, -4941 and -4886. abstract	1-3
P, X	& "AMBINTER STOCK SCREENING COLLECTION" 3 July 2005 (2005-07-03), AMBINTER , PARIS, FRANCE ----- -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 May 2006

Date of mailing of the international search report

01/06/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Von Daacke, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/002736

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CACCHI, SANDRO ET AL: "Palladium-catalyzed cyclization of o-alkynyltrifluoroacetanilides with allyl esters. A regioselective synthesis of 3-allylindoles" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 63(4), 1001-1011 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 1998, XP002381255 Table 2, entry 21; Table 3, entry 5	1-3
X	EP 0 639 567 A1 (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC., JAPAN) 22 February 1995 (1995-02-22) examples 5,40,111	1-3
X	FUKUYAMA, TOHRU ET AL: "A Novel Tin-Mediated Indole Synthesis" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 116(7), 3127-8 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, 1994, XP002381256 example 5b; table 2	1-3
P,A	WO 2005/054232 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BONNERT, ROGER, VICTOR; MOHAMM) 16 June 2005 (2005-06-16) the whole document	1-56
P,A	EP 1 600 440 A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD) 30 November 2005 (2005-11-30) the whole document	1-56
A	& WO 2004/078719 A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD; IWAHASHI, MAKI; NAGANAWA, ATSUSHI; NISHIY) 16 September 2004 (2004-09-16) the whole document	1-56
A	WO 2004/106302 A (ASTRAZENECA AB; BONNERT, ROGER; RASUL, RUKHSANA) 9 December 2004 (2004-12-09) the whole document	1-56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/002736**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 46-54 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/002736

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0639567	A1	22-02-1995	AU 665690 B2	11-01-1996
			AU 4271193 A	13-12-1993
			CA 2135160 A1	25-11-1993
			WO 9323374 A1	25-11-1993
			US 5496844 A	05-03-1996
WO 2005054232	A	16-06-2005	NONE	
EP 1600440	A	30-11-2005	WO 2004078719 A1	16-09-2004
			US 2006089353 A1	27-04-2006
WO 2004078719	A	16-09-2004	EP 1600440 A1	30-11-2005
			US 2006089353 A1	27-04-2006
WO 2004106302	A	09-12-2004	AU 2004242624 A1	09-12-2004
			CA 2526866 A1	09-12-2004
			EP 1656346 A1	17-05-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 11/08 (2006.01)		A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)		A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)		A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)		A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 27/12 (2006.01)		A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)		A 6 1 P 27/12	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)		A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/20	
		A 6 1 P 31/00	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 キース・ジェイ・ハリス
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 9 3 0 . チェスター・タイガーブルックレーン 3
- (72)発明者 ハンス・ヨッヘン・ランゲ
ドイツ連邦共和国 6 5 7 1 9 ホーフハイム - ヴアラウ・リュエデスハイマーシュトラッセ 7
- (72)発明者 ローズ・エム・マシュエ
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 5 5 1 . リンゴーズ・マイルストーンドライブ 3 9
- (72)発明者 スティーヴン・ジェイ・シムズホック
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 4 4 . ヒルズバラ・バナードドライブ 1 3
- (72)発明者 サディウス・アール・ニーデュザク
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター・ヒューズロード 1 2
- (72)発明者 シャロン・ジャクソン
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 8 9 . ホワイトハウスステーション・アースキンロード 2
- (72)発明者 チャウシア・ヤン
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 8 9 . ホワイトハウスステーション・ミルストーンレーン 5
- (72)発明者 ケネス・ジェイ・ボードー
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 8 9 3 0 . キントナーズヴィル・ダラム - ノックスロード 2 1 1

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC58 DD06 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC71 GA07 GA10 MA01 MA04 NA14
ZA33 ZA34 ZA36 ZA59 ZA89 ZB11 ZB13 ZB15 ZB31
4C204 BB01 CB03 DB22 EB03 FB01 GB01 GB24 GB25 GB26

【要約の続き】

みを伴う疾患(例えばアトピー性皮膚炎及びじんま疹)、かゆみに伴う行動(例えばひっかくこと及びたたくこと)の結果として二次的に生じる疾患(例えば白内障、網膜剥離、炎症、感染又は睡眠障害)、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血

性再灌流障害、脳血管障害、慢性関節リウマチ、胸膜炎、潰瘍性大腸炎などを含むがこれらに限定されない)に罹患した患者を、該患者に薬学的有効量の式(XVI)の化合物を投与することにより処置する方法に関する。