

(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2017-505346

(P2017-505346A)

(43) 公表日 平成29年2月16日 (2017.2.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C O 7 2
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C O 8 6
C O 7 D 498/04 (2006.01)	C O 7 D 498/04 1 O 5	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 248 頁) 最終頁に続く		

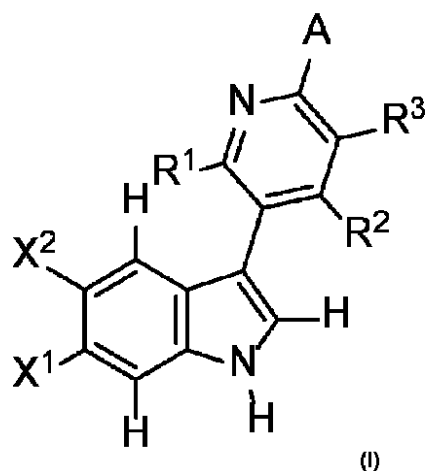
(21) 出願番号	特願2016-568160 (P2016-568160)	(71) 出願人	516127112
(86) (22) 出願日	平成27年2月11日 (2015.2.11)		アイティーオス セラベウティクス
(85) 翻訳文提出日	平成28年10月4日 (2016.10.4)		ベルギー国 B-6041 シャルルロワ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2015/051036		、リュ・オーギュスト・ピカー 48
(87) 国際公開番号	W02015/121812	(74) 代理人	100133927
(87) 国際公開日	平成27年8月20日 (2015.8.20)		弁理士 四本 能尚
(31) 優先権主張番号	14154911.3	(74) 代理人	100137040
(32) 優先日	平成26年2月12日 (2014.2.12)		弁理士 宮澤 純子
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100147186
(31) 優先権主張番号	61/996, 974		弁理士 佐藤 真紀
(32) 優先日	平成26年2月12日 (2014.2.12)	(74) 代理人	100174447
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 龍田 美幸
(31) 優先権主張番号	2014/0774		
(32) 優先日	平成26年11月6日 (2014.11.6)		
(33) 優先権主張国	ベルギー (BE)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 新規な 3- (インドール-3-イル) -ピリジン誘導体、医薬組成物、および使用方法

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物に関する。本発明はさらに、式 I の化合物の T D O 2 阻害薬としての使用に関する。本発明はまた、がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病などの神経変性障害、H C V および H I V などの慢性ウイルス感染症、うつ病、および肥満の治療および／または予防のための、式 I の化合物の使用に関する。本発明はまた、式 I の化合物の製造方法に関する。

【化 1】

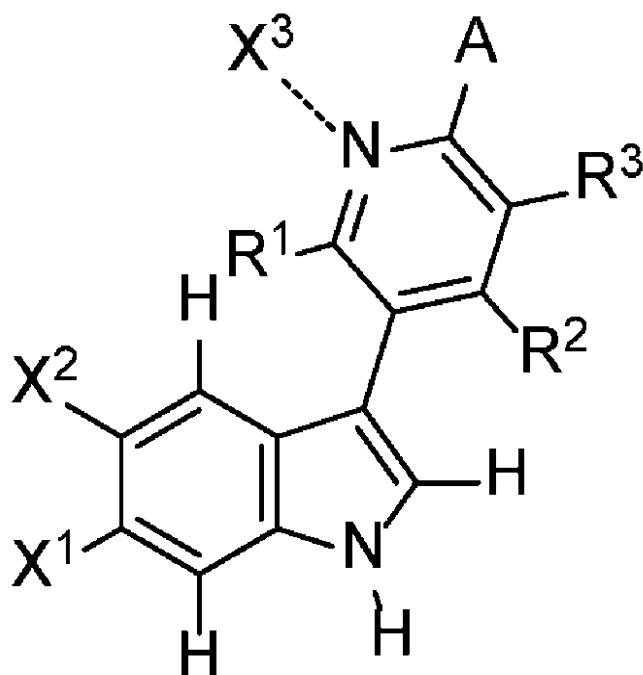


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



(I)

または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物〔式中、
X¹ および X² は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、シアノ、または
ハロアルキルを表し、

X³ は、不在であるか、またはH、－O、もしくはC₁～C₄アルキルを表し、

R¹、R²、およびR³ は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、置換されていてもよいC₁～C₆アルコキシ、または置換されていても
よいC₁～C₆ハロアルキルを表し、置換されていてもよい基は、独立に、ハロゲン、ヒ
ドロキシル、OR⁷、COOR⁷、CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸、NR⁷R⁸、SO₂R⁷、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷SO₂R⁸、SO₂R⁷、アリール、CO－（C₁～
C₆）アルキル、またはC₁～C₆アルキルからなる1つまたは複数の独立に選択される
置換基を有し、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHのう
ちの1つまたは複数で置換されていてもよく、R⁷ およびR⁸ は、それぞれ独立に、水素原
子、またはC₁～C₆アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテ
ロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからな
る置換されていてもよい基を表し、

Aは、

(a) 水素原子、

(b) オキシ、

(c) SO₂R^a〔R^aは、アミノ、ピペラジン、SO₂（C₁～C₄アルキル）で置換

されているピペラジン、または $\text{NR}^b\text{R}^{b'}$ であり、 R^b は、H または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり、 $\text{R}^{b'}$ は、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ または $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})(\text{R}^c)-\text{R}^d$ であり、 R^c は、 SO_2 または CO であり、 R^d は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルまたはアミノである]、

(d) $\text{CR}^4\text{R}^5\text{R}^6$ 、

(e) NR^4R^5 、

(f) OR^4

[ここで、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、それぞれ独立に、

(i) 水素原子、

(ii) ハロゲン、

(iii) ヒドロキシル、

(iv) OR^7 もしくは NR^7R^8 [R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノで置換されていてもよい基を表す]、

(v) 直鎖もしくは分枝鎖 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 COOR^7 、 CONR^7R^8 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SOR^7 、アリール、または $\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルからなる1、2、または3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルアミノ、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]、

(vi) ヘテロシクリル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 COOR^7 、 CONR^7R^8 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、 $\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる1、2、または3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または COOH からなる1つまたは複数の独立に選択される基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]、

(vii) $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ もしくは $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ [R^{10} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、アミノ、 C_3 シクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル-ヘテロ環、またはヘテロシクリルを表し、それぞれが、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 COOR^7 、 CONR^7R^8 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SOR^7 、アリール、 $\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる1、2、または3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または COOH からなる1つまたは複数の独立に選択される基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]

を表し、

(viii) A が $\text{CR}^4\text{R}^5\text{R}^6$ である場合、 R^4 、 R^5 、およびこれらが結合している炭素原子は、一緒になって、環を形成していてもよく、前記環は、

シクロアルキル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 COOR^7 、 CONR^7R^8 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、 $\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる1、2、または3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハ

10

20

30

40

50

ロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHからなる1つまたは複数の独立に選択される基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]、もしくは

ヘテロシクリル [ハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7$ 、 R^8 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、CO-アルキル、またはC1～C6アルキルからなる1、2、または3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHからなる1つまたは複数の独立に選択される基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]

からなり、または

(ix) Aが NR^4R^5 である場合、 R^4 、 R^5 、およびこれらが結合している窒素原子は、一緒になって、環を形成していてもよく、前記環は、オキソ、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^{11}$ 、 SO_2R^7 、アリール、CO-(C1～C6)アルキル、もしくはC1～C6アルキルからなる1、2、もしくは3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、もしくはCOOHからなる1つもしくは複数の独立に選択される基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表し、 R^{11} は、水素原子、またはアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表し、あるいは R^{11} は、ヘテロシクリル、もしくはハロゲン、ヒドロキシル、 OR^{12} 、 $COOR^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}COR^{13}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 SO_2R^{12} 、 $SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 SO_2R^{12} 、もしくはアリールからなる1、2もしくは3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基を表し、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]、

(g) ハロゲン、アミノ、もしくはC1～C4アルキルで置換されていてもよい、ベンゾイミダゾール

を表し、または

Aおよび R^3 は、一緒になって、Aおよび R^3 が結合しているピペリジン環に縮合した、飽和もしくは部分的飽和でもよい5員ヘテロ環を形成していてもよく、前記5員ヘテロ環は、環中に少なくとも1つのNを有し、また環中に第2のNもしくはOをさらに有していてもよく、前記環は、オキソもしくはメチル置換をさらに有していてもよく、前記第1もしくは第2のNは、 $CH_2(CO)NH_2$ 、 $CH_2(COOH)$ 、 $CH_2(COO)(CH_2)_nCH_3$ で置換されていてもよく、nは、1もしくは2であり、但し、式Iの化合物は、

3-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール；

3-((5-(1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルキヌクリジン；

5-メチル-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インドール；または

3-メチル-5-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-アミン

ではないことを条件とする」。

【請求項 2】

R^4 、 R^5 、または R^6 のうちの 1 つまたは複数がハロゲンである場合、それぞれが、独立に F、Cl、または I である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^4 、 R^5 、または R^6 のうちの少なくとも 1 つが F である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

A が NR^4R^5 であり、 R^4 、 R^5 、およびこれらが結合している窒素原子が一緒になって環を形成している場合、前記環が、置換されていてもよいモルホリン、置換されていてもよいイミダゾリドン、置換されていてもよいピペラジン、または置換されていてもよいピペリジンである、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 5】

A が $CO-R^{10}$ または SO_2R^{10} であり、 R^{10} がヘテロ環である場合、前記環が、置換されていてもよいモルホリン、置換されていてもよいイミダゾリドン、置換されていてもよいピペラジン、または置換されていてもよいピペリジンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

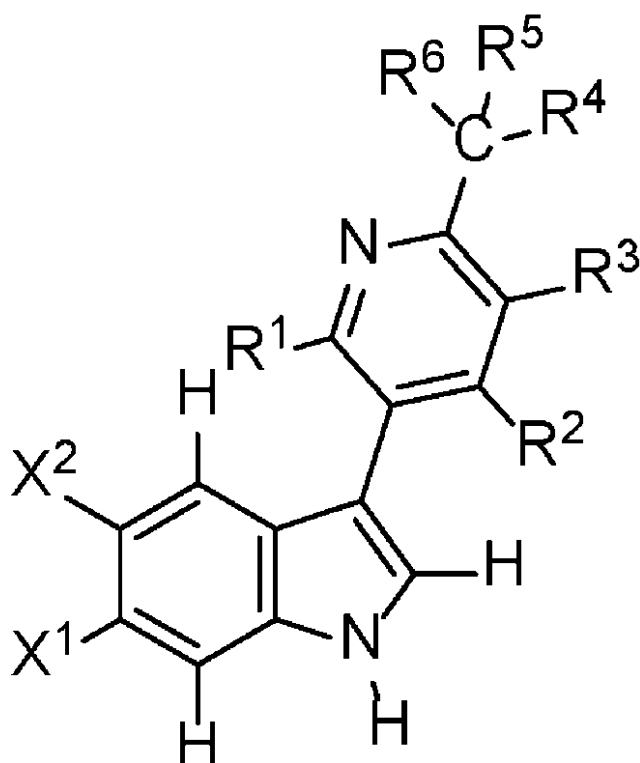
X^3 が不在であるか、または C1 アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

20

式 Ia' :

【化 2】



30

40

Ia'

50

を有する、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物〔式中、
 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、請求項 1 で規定したとおりである〕。

【請求項 8】

R^4 、 R^5 、または R^6 が、置換されていてもよいピペリジン、置換されていてもよいテトラヒドロピラン、置換されていてもよいピロリジン、または置換されていてもよいピペラジンからなるヘテロ環である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

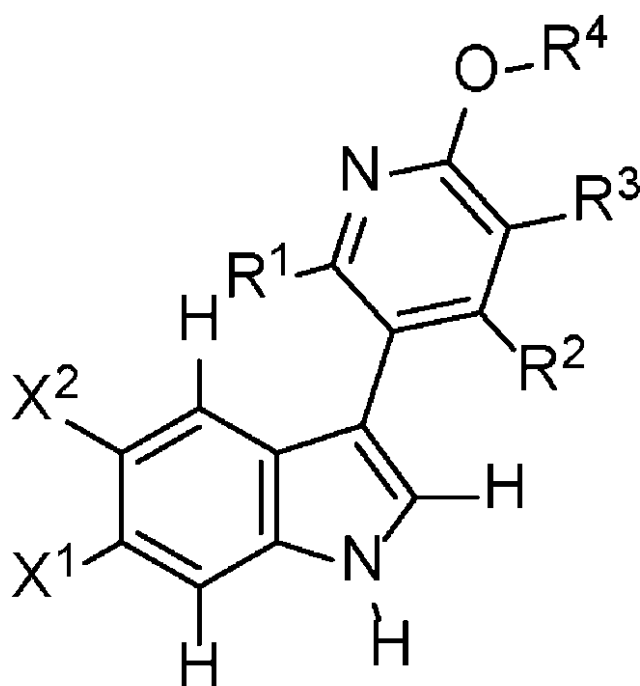
R^4 、 R^5 、または R^6 が $-CO-R^{10}$ または $-SO_2 R^{10}$ であり、 R^{10} がヘテロシクリルを表す場合、ヘテロ環が、置換されていてもよいピペリジン、置換されていてもよいピロリジン、または置換されていてもよいピペラジンである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 10】

式 I b' :

【化 3】



20

Ib'

30

を有する、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物〔式中、
 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、請求項 1 で規定したとおりであり、
 R^4 は、

40

(i) 水素原子、

(v) メチル、エチル、もしくはプロピルである、直鎖もしくは分枝鎖 C1～C10 アルキル〔ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7 R^8$ 、 $NR^7 COR^8$ 、 $NR^7 R^8$ 、 $SO_2 R^7$ 、 $SO_2 NR^7 R^8$ 、 $NR^7 SO_2 R^8$ 、 SOR^7 、アリール、もしくは $CO-(C1～C6)$ アルキルからなる 1、2、もしくは 3 つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または C1～C6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリ

50

ール、ヘテロアリーールアルキル、アルキルヘテロアリーール、C 1 ～ C 4 アルキルアミノ、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]、または

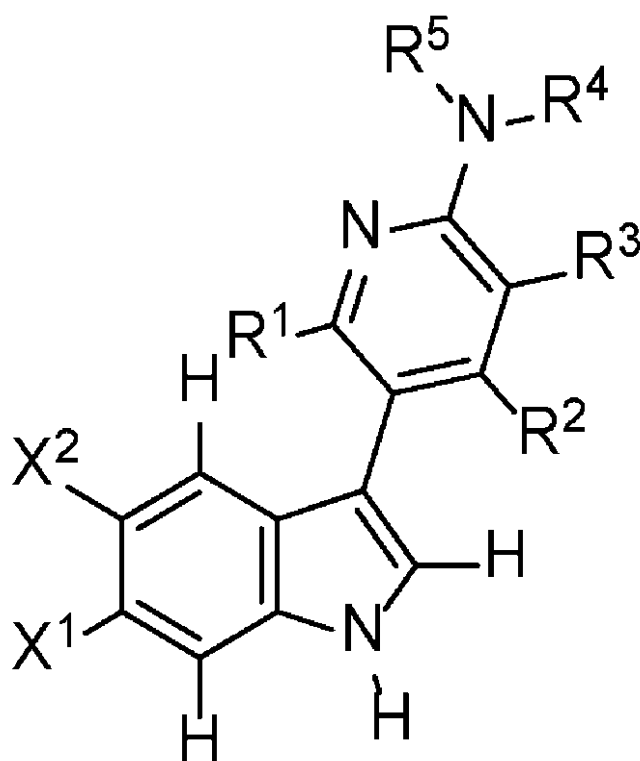
(v i) ピペリジン、テトラヒドロピラン、ピロリジン、もしくはピペラジンである、ヘテロシクリル [ハロゲン、ヒドロキシル、OR⁷、COOR⁷、CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸、NR⁷R⁸、SO₂R⁷、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷SO₂R⁸、SO₂R⁷、アリーール、CO-アルキル、もしくはアルキルからなる1、2、もしくは3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、もしくはCOOHからなる1つもしくは複数の独立に選択される基で置換されていてもよく、R⁷およびR⁸は、それぞれ独立に、水素原子、またはC 1 ～ C 6 アルキル、アリーール、アリーールアルキル、アルキルアリーール、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、アルキルヘテロアリーール、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]

である]。

【請求項 1 1】

式 I c' :

【化 4】



Ic'

を有する、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物 [式中、

X¹、X²、R¹、R²、および R³ は、請求項 1 で規定したとおりであり、

R⁴、R⁵、および R⁶ は、それぞれ独立に、

(i) 水素原子、

(v) メチル、エチル、もしくはプロピルからなる直鎖もしくは分枝鎖の C 1 ～ C 10 アルキル [これらはいずれも、ハロゲン、ヒドロキシル、OR⁷、COOR⁷、CONR⁷

R^8 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、または CO -アルキルからなる1、2、または3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $C1 \sim C6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]、

(v i) ピペリジン、ピロリジン、またはピペラジンである、ヘテロシクリル [これらはいずれも、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、 CO -アルキル、またはアルキルからなる1、2、または3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $C1 \sim C6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくは $C1 \sim C4$ アルキルアミノからなる置換されていてもよい基を表す]、

(v i i) $-CO-R^{10}$ または $-SO_2R^{10}$ [R^{10} は、アルキル、アミノ、モルホリンである $C3$ -シクロアルキル、または、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、もしくはテトラヒドロチオピランジオキシドから選択されるヘテロシクリルを表し、 $C3$ -シクロアルキルまたはヘテロ環は、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、 CO -アルキル、またはアルキルからなる1、2、または3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ のうちの1つまたは複数で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $C1 \sim C6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]

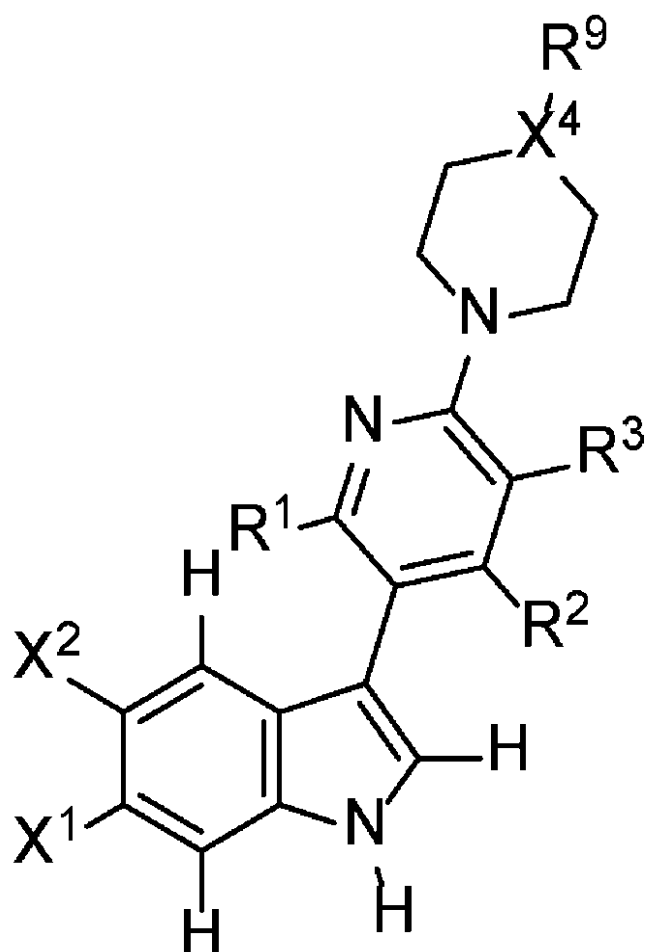
を表し、

(v i i i) A が NR^4R^5 である場合、 R^4 、 R^5 、およびこれらが結合している窒素原子は、一緒になって、環を形成していてもよく、前記環は、オキソ、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^{11}$ 、 SO_2R^7 、アリール、 CO -($C1 \sim C6$)アルキル、または $C1 \sim C6$ アルキルからなる1、2、または3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ のうちの1つまたは複数で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $C1 \sim C6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表し、 R^{11} は、水素原子、またはアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノである置換されていてもよい基を表し、あるいは R^{11} は、ヘテロシクリル、もしくはハロゲン、ヒドロキシル、 OR^{12} 、 $COOR^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}COR^{13}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 SO_2R^{12} 、 $SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 SO_2R^{12} 、もしくはアリールからなる1、2、もしくは3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよい $C1 \sim C6$ アルキル基を表し、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立に、水素原子、または $C1 \sim C6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]。

【請求項12】

式I c-1：

【化 5】

**Ic-1**

を有する、請求項 4 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物〔式中、

X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、請求項 1 で規定したとおりであり、

X^4 は、CH、N、または O を表し、

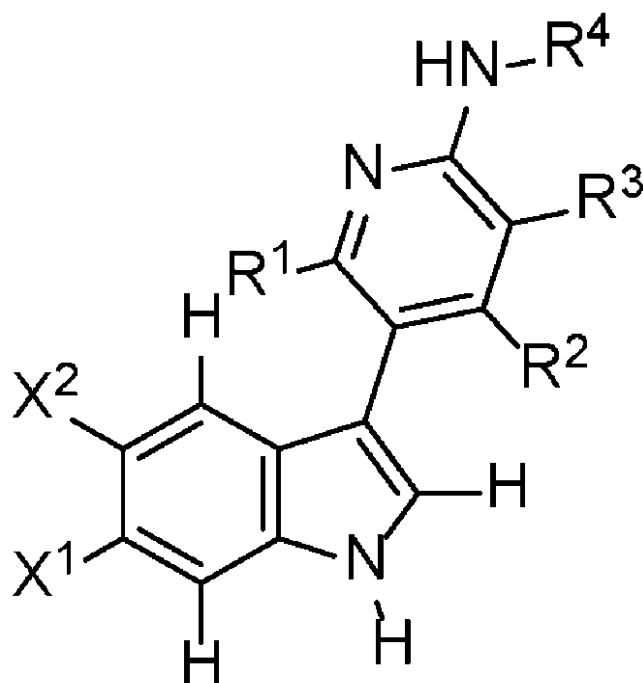
R^9 は、不在であるか、または H、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^{11}$ 、 SO_2R^7 、アリーール、CO-アルキル、アルキルを表し、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ からなる 1 つまたは複数の独立に選択される基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または C1~C6 アルキル、アリーール、アリーールアルキル、アルキルアリーール、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、アルキルヘテロアリーール、アミノからなる置換されていてもよい基を表し、 R^{11} は、水素原子、またはアリーール、アリーールアルキル、アルキルアリーール、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、アルキルヘテロアリーール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表し、あるいは R^{11} は、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^{12} 、 $COOR^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}COR^{13}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 SO_2R^{12} 、 $SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 SO_2R^{12} 、もしくはアリーールからなる 1、2、もしくは 3 つの独立に選択される置換基で置換されていても

よいアルキル基を表し、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立に、水素原子、または C 1 ～ C 6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す]。

【請求項 13】

式 Ic-2 :

【化 6】



Ic-2

を有する、請求項 4 に記載の化合物、ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物 [式中、

X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、請求項 1 で規定したとおりであり、

R^4 は、

(i) 水素原子、

(v) メチル、エチル、またはプロピルから選択される直鎖または分枝鎖 C 1 ～ C 10 アルキル [これらはいずれも、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、または C O-アルキルからなる 1、2、または 3 つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または C 1 ～ C 6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、C 1 ～ C 4 アルキルアミノ、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]、

(vi) ピペリジン、ピロリジン、ピペラジンから選択されるヘテロシクリル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、C O-アルキル、アルキルからなる 1、2、または 3 つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または C O O H からなる 1 つ

または複数の独立に選択される基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または C 1 ～ C 6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、C 1 ～ C 4 アルキルアミノ、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す]、
 (v i i i) $-CO-R^{10}$ または $-SO_2 R^{10}$ [R^{10} は、アルキル、アミノ、モルホリンである C 3-シクロアルキル；ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、またはテトラヒドロチオピランジオキシドから選択されるヘテロシクリルから選択される基を表し、
 これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7 R^8$ 、 $NR^7 CO R^8$ 、 $NR^7 R^8$ 、 $SO_2 R^7$ 、 $SO_2 NR^7 R^8$ 、 $NR^7 SO_2 R^8$ 、 SOR^7 、アリール、 CO -アルキル、またはアルキルからなる 1、2、または 3 つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ からなる 1 つまたは複数の独立に選択される基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または C 1 ～ C 6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、C 1 ～ C 4 アルキルアミノ、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す] を表す]。

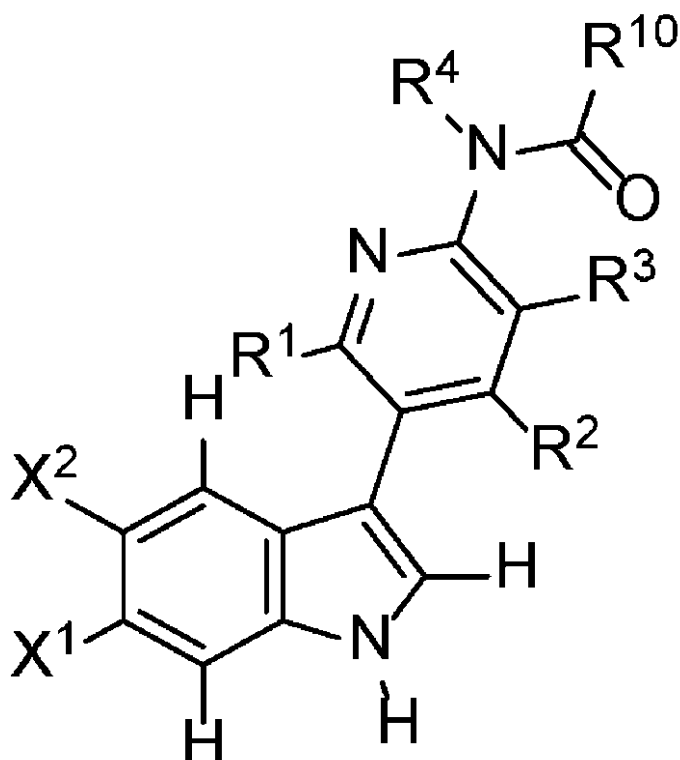
10

【請求項 14】

式 I c-3：

【化 7】

20



30

40

Ic-3

を有する、請求項 4 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物 [式中、
 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、請求項 1 で規定したとおりであり、
 R^4 は、

50

(i) 水素原子、

(v) メチル、エチル、もしくはプロピルから選択される直鎖もしくは分枝鎖 C1～C10 アルキル [これらはいずれも、ハロゲン、ヒドロキシル、OR⁷、COOR⁷、CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸、NR⁷R⁸、SO₂R⁷、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷SO₂R⁸、SOR⁷、アリール、または CO—(C1～C6) アルキルからなる 1、2、または 3 つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、R⁷ および R⁸ は、それぞれ独立に、水素原子、または C1～C6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]、

(vi) ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、もしくはテトラヒドロピランから選択されるヘテロシクリル [これらはいずれも、ハロゲン、ヒドロキシル、OR⁷、COOR⁷、CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸、NR⁷R⁸、SO₂R⁷、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷SO₂R⁸、SO₂R⁷、アリール、CO—(C1～C6) アルキル、または (C1～C6) アルキルからなる 1、2、または 3 つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または COOH からなる 1 つまたは複数の独立に選択される基で置換されていてもよく、R⁷ および R⁸ は、それぞれ独立に、水素原子、または C1～C6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す]、または

(viii) —CO—R¹⁰ もしくは —SO₂R¹⁰ [R¹⁰ は、C1～C6 アルキル、アミノ、C3 シクロアルキル、モルホリン、またはピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、もしくはテトラヒドロチオピランジオキシドから選択されるヘテロシクリルからなる、置換されていてもよい基を表し、置換されていてもよい基は、ハロゲン、ヒドロキシル、OR⁷、COOR⁷、CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸、NR⁷R⁸、SO₂R⁷、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷SO₂R⁸、SOR⁷、アリール、CO—(C1～C6) アルキル、またはアルキルからなる 1、2、または 3 つの独立に選択される置換基を有し、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または COOH から独立になる 1 つまたは複数の基で置換されていてもよく、R⁷ および R⁸ は、それぞれ独立に、水素原子、または C1～C6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す]

を表す]。

【請求項 15】

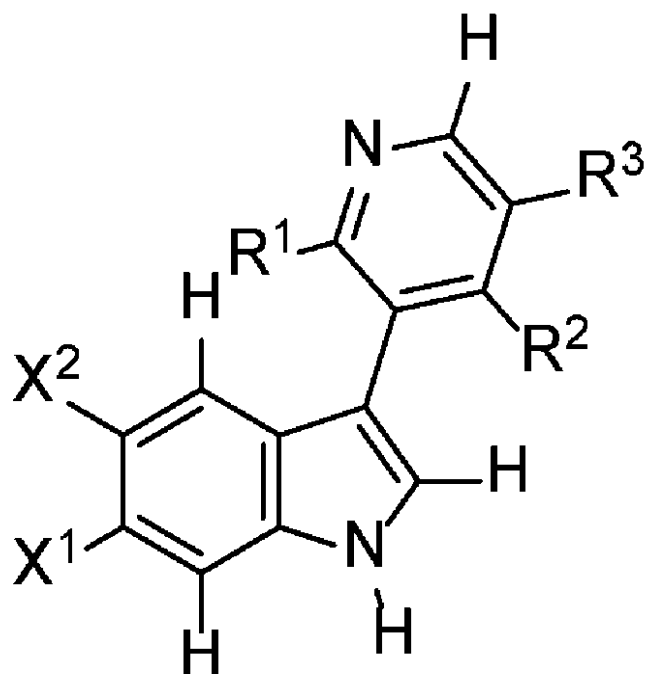
式 Id'：

10

20

30

【化 8】

**Id'**

を有する、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物〔式中、X¹、X²、R¹、R²、および R³ は、請求項 1 で規定したとおりであり、但し、X¹、X²、R¹、R²、および R³ は、すべてが H ではないことを条件とする〕。

【請求項 16】

X¹ または X² が、独立に H または F である、請求項 1 から 15 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 17】

R¹、R²、および R³ が、それぞれ独立に H、ハロゲン、またはメチルを表す、請求項 1 から 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 18】

X³ が不在である、請求項 1 から 14 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 19】

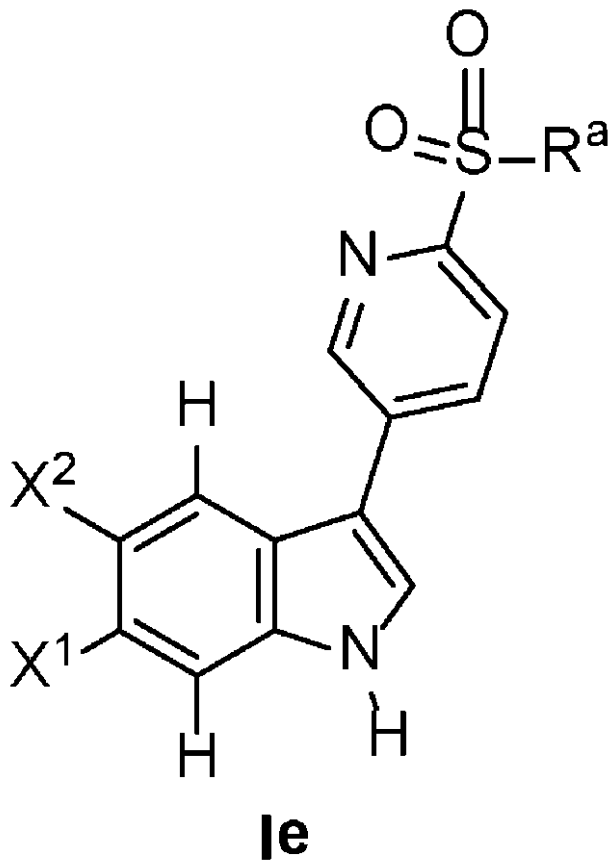
式 I e：

10

20

30

【化 9】



を有する、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物〔式中、

X 1 および X 2 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、シアノ、または C 1 ～ C 4 アルキルであり、

R^a は、アミノ、ピペラジン、SO₂ (C₁ ～ C₄ アルキル) で置換されているピペラジン、または NR^bR^{b'} であり、R^b は、H または C₁ ～ C₄ アルキルであり、R^{b'} は、CH₂CH₂CONH₂ または CH₂ - CH₂ - N(H)(R^c) - R^d であり、R^c は、SO₂ または CO であり、R^d は、C₁ ～ C₄ アルキルまたはアミノである〕。

【請求項 2 0】

R^a が、C 1 アルキルで置換されていてもよいピペラジンである、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

R^a が NR^bR^{b'} であり、R^b が H または C₁ ～ C₄ アルキルであり、R^{b'} が CH₂ - CH₂ - N(H)(R^c) - R^d であり、R^c が SO₂ または CO であり、R^d が C₁ ～ C₄ アルキルまたはアミノである、請求項 1 9 または 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

R^b が C 1 アルキルである、請求項 1 9 に記載の化合物。

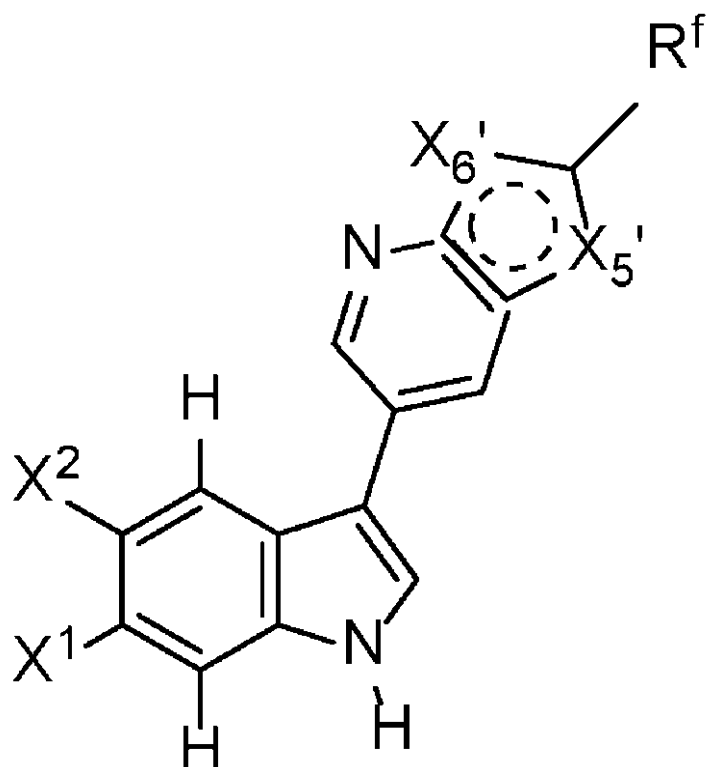
【請求項 2 3】

R^d が C 1 アルキルまたはアミノである、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

式 I f :

【化 10】



10

20

If

を有する、請求項 1 に記載の化合物〔式中、X 6 ' または X 5 ' の一方は N であり、他方は、O、CH₂、NR¹⁶ から選択され、R¹⁶ は、H または C 1 ～ C 4 アルキルであり、R^f は、H、C 1 ～ C 4 アルキル、ヒドロキシ、またはオキシである〕。

30

【請求項 25】

- 6-フルオロ-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インドール；
- 6-フルオロ-3-(6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-1H-インドール；
- 6-フルオロ-3-(6-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1H-インドール；
- 2-((5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N,N-ジメチルエタンアミン
- 6-フルオロ-3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-インドール；
- 5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-アミン；
- 5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン；
- N-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)-N-メチルアセトアミド；
- 4-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)モルホリン；
- 6-フルオロ-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-

40

50

- 1 H-インドール；
- 2-アミノ-1-(4-(5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エタノン；
- 6-フルオロ-3-(6-(4-(メチルスルホニル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル)-1 H-インドール；
- 2-アミノ-N-(1-(5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) アセトアミド；
- N-(1-(5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) メタンスルホンアミド；
- 5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-アミン； 10
- 5-(5, 6-ジフルオロ-1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-アミン；
- 5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル)-N-(ピペリジン-4-イル) ピリジン-2-アミン；
- N-(1-エチルピペリジン-4-イル)-5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-アミン；
- 5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル)-N-(1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) ピリジン-2-アミン；
- N-(3-(5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロピル) アセトアミド；
- N-(3-(5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロピル) メタンスルホンアミド； 20
- 5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル)-N-(3-(メチルスルホニル) プロピル) ピリジン-2-アミン；
- 3-(5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロパン-1-スルホンアミド；
- 3-(5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロパンアミド；
- N1-(5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル)-N2, N2-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン；
- N-(2-(5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル) アミノ) エチル) メタンスルホンアミド； 30
- 2-(5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル) アミノ) エタノール；
- 5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル)-N-(2-(メチルスルホニル) エチル) ピリジン-2-アミン；
- 2-(5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル) アミノ) エタンスルホンアミド；
- 2-(5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル) アミノ) 酢酸；
- 2-(5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル) アミノ) アセトアミド； 40
- ((5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル) アミノ) メタンスルホンアミド；
- 5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル)-N-メチルピリジン-2-アミン；
- 5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル)-N-メチルピリジン-2-アミン；
- N-(5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド；
- 2-アミノ-N-(5-(6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2- 50

- イル) - 3 - フェニルプロパンアミド ;
- 2 - アミノ - N - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;
- 2 - アミノ - N - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルブタンアミド ;
- 2 - アミノ - N - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド ;
- N - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド ;
- N - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド ; 10
- 4 - アセチル - N - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- 6 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール ;
- 6 - フルオロ - 3 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール ;
- 6 - フルオロ - 3 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール ;
- 5 , 6 - ジフルオロ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール ;
- 6 - フルオロ - 3 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール ;
- 3 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン 1 - オキシド ;
- N - (2 - ((5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) エチル) アセトアミド ; 20
- 2 - アミノ - N - (2 - ((5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) エチル) アセトアミド ;
- N - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;
- N - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - モルホリノアセトアミド ;
- N - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N - メチルメタンスルホンアミド ;
- 2 - アミノ - N - (1 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) エタンスルホンアミド ; 30
- 2 - (ジメチルアミノ) - N - (1 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) エタンスルホンアミド ;
- N - (1 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メトキシエタンスルホンアミド ;
- (S) - N - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - (1 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - モルホリノエタンスルホンアミド ;
- N - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタンスルホンアミド ; 40
- N - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (1 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシエタンスルホンアミド ;
- 1 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) 尿素 ;
- N - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルスルホンアミド) プロパンアミド ;
- 3 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 1 - ジメチル尿素 ; 50

- 1 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル尿素;
- 6 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - アミン;
- 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン;
- 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン;
- N - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (メチルスルホンアミド) ブタンアミド;
- 6 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 2 (3 H) - オン; 10
- N - (1 - (5 - (6 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンسルホンアミド;
- 6 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 (3 H) - オン;
- 6 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - メチルオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン;
- 6 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - メチルオキサゾロ [5, 4 - b] ピリジン;
- 6 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 2 (3 H) - オン; 20
- N - (1 - (5 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンスルホンアミド;
- 1 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン;
- N - (1 - (5 - (1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンスルホンアミド;
- 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - スルホンアミド塩酸塩;
- N - (1 - (5 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンスルホンアミド; 30
- 4 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) モルホリン - 3 - オン;
- 1 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 2 - オン;
- 2 - (6 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 (2 H) - イル) アセトアミド;
- 2 - (6 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 3 (2 H) - イル) 酢酸;
- エチル 2 - (6 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 3 (2 H) - イル) アセテート; 40
- 6 - フルオロ - 3 - (6 - (ピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール;
- 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - (2 - (メチルスルホンアミド) エチル) ピリジン - 2 - スルホンアミド;
- 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - (2 - (N - メチルメチルスルホンアミド) エチル) ピリジン - 2 - スルホンアミド;
- 6 - フルオロ - 3 - (6 - ((4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) スルホニル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール;
- 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - メチル - N - (2 - (メチル 50

スルホンアミド) エチル) ピリジン-2-スルホンアミド;
N-(2-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) ピリジン-2-スルホンアミド) エチル) アセトアミド;
3-(6-(ピペラジン-1-イルスルホニル) ピリジン-3-イル)-1H-インドール;
5,6-ジフルオロ-3-(6-(ピペラジン-1-イルスルホニル) ピリジン-3-イル)-1H-インドール;
5-フルオロ-3-(6-(ピペラジン-1-イルスルホニル) ピリジン-3-イル)-1H-インドール;
5-メチル-3-(6-(ピペラジン-1-イルスルホニル) ピリジン-3-イル)-1H-インドール;
3-(6-(ピペラジン-1-イルスルホニル) ピリジン-3-イル)-1H-インドール-5-カルボニトリル;
6-メチル-3-(6-(ピペラジン-1-イルスルホニル) ピリジン-3-イル)-1H-インドール;
3-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) ピリジン-2-スルホンアミド) プロパンアミド;
5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリジン-2-アミン; または
3-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド) プロパンアミド
のうちの1つまたは複数から選択される請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物。

10

20

30

40

【請求項26】

請求項1から25のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物と、少なくとも1種の薬学的に許容できる担体、希釈剤、医薬添加剤、および/またはアジュバントを含む医薬組成物。

【請求項27】

請求項1から25のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物を含む医薬。

【請求項28】

がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病などの神経変性障害、HCVおよびHIVなどの慢性ウイルス感染症、うつ病、および肥満の治療および/または予防において使用するための、請求項1から25のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物。

【請求項29】

前記がんが、膀胱癌、肝臓癌、黒色腫、中皮腫、神経芽細胞腫、肉腫、乳癌、白血病、腎細胞癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、肺癌、脳腫瘍、神経膠芽腫、星状細胞腫、骨髄腫、および膵臓癌からなる群から選択される、請求項28に記載の化合物。

【請求項30】

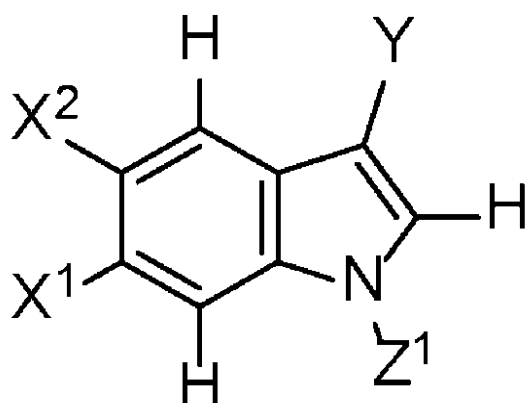
TD02阻害薬として使用するための、請求項1から25のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物。

【請求項31】

請求項1から25に記載の式Iの化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物の製造方法であって、

(a1) 式IIの化合物

【化 1 1】



10

II

〔式中、

X¹ および X² は、請求項 1 で規定したとおりであり、

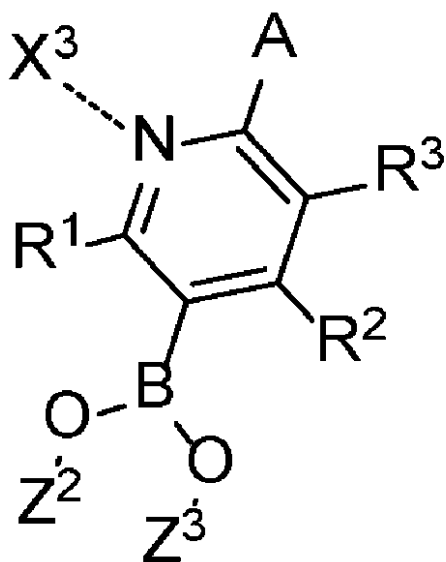
20

Z¹ は、H またはアミノ保護を表し、

Y は、ハロゲン、1 ～ 6 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ、または 6 ～ 10 個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシを表す〕を、

式 I I I の化合物

【化 1 2】



30

III

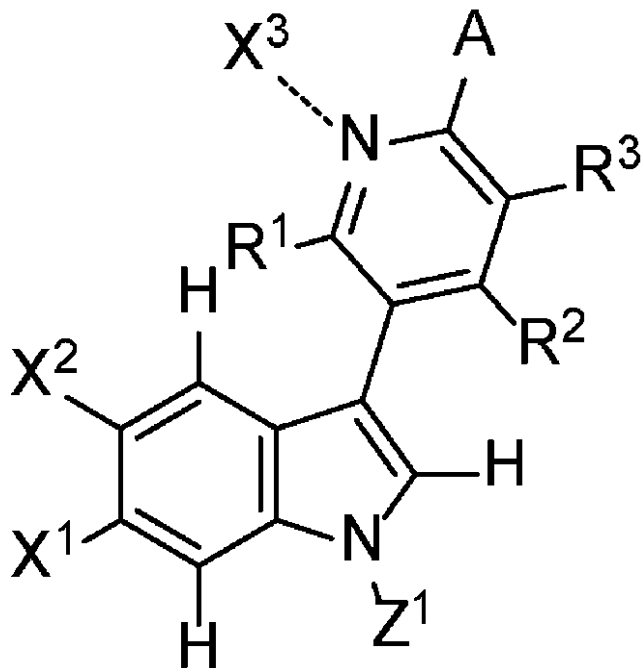
40

〔式中、

R¹、R²、R³、X³、および A は、請求項 1 で規定したとおりであり、Z² および Z³ は、H またはアルキル基を表し、Z² および Z³ は、環を形成していても

50

よい]と反応させて、
式 I V の化合物
【化 1 3】



IV

[式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^3 、A、および Z^1 は、上記である]を取得
するステップと、 30

(b1) Z^1 がHでない場合は、式 I V の化合物のインドールアミンを脱保護して、式 I
の化合物を得るステップと
を含むことを特徴とする製造方法。

【請求項 3 2】

Yが、ヨウ素、臭素、もしくは塩素から選択されるハロゲン、メチルスルホニルオキシ
もしくはトリフルオロメチルスルホニルオキシから選択される1～6個の炭素原子を有す
るアルキルスルホニルオキシ、またはフェニルもしくはp-トリルスルホニルオキシか
ら選択されるアリールスルホニルオキシである、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

Z^1 がアミノ保護基であり、アリールスルホニル、tert-ブトキシカルボニル、メ
トキシメチル、p-メトキシベンジル、またはベンジルである、請求項 3 1 または
3 2 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物を含めた新規な3
-（インドール-3-イル）-ピリジン誘導体に関する。本発明の化合物は、TDO2（
トリプトファン2，3-ジオキシゲナーゼ）の阻害薬であり、特にがんの治療および／ま
たは予防において治療用化合物として有用である。

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0002】

胎盤の免疫特権の維持にとってのトリプトファン異化の重要性が発見されてから20年が経過した後(Munn、D. H. ら、Science、1998、281、1191～1193)、積み重なる証拠から、その生物学的関連性は、非自己に対する免疫寛容の範囲を超えて拡大している。一般に受け入れられている概念によれば、必須アミノ酸であるトリプトファンは、腫瘍、免疫特権部位、または炎症部位の局所微小環境において異化される(Mellor ALおよびMunn DH、Nat Rev Immunol、2008、8、74～80)。こうした組織では、がん細胞、免疫細胞、または特殊化した上皮細胞(たとえば、胎盤の合胞体栄養細胞)によって腫瘍における免疫抑制環境が作り出されるが、免疫抑制環境では、トリプトファンの枯渇および免疫抑制性トリプトファン異化産物の蓄積を通してT細胞アネルギーおよびアポトーシスが誘発されることにより、腫瘍および腫瘍排出リンパ節における抗腫瘍免疫応答が遮断される(Munn DHら、J Exp Med、1999、189、1363～1372; Fallarino Fら、Cell Death Differ、2002、9、1069～1077)。

10

【0003】

最近になって、肝臓において全身のトリプトファンレベルの調節を担うと考えられている、トリプトファン異化の鍵酵素であるトリプトファン2, 3-ジオキシゲナーゼ(TDO2)が、たとえば、膀胱癌、肝臓癌、黒色腫、中皮腫、神経芽細胞腫、肉腫、乳癌、白血病、腎細胞癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、肺癌、脳腫瘍、神経膠芽腫、星状細胞腫、骨髄腫、膵臓癌などの多種多様ながんにおいて構成的に発現することが発見されている(Pilotte Lら、Proc Natl Acad Sci USA、2012、109(7)、2497～502)。腫瘍細胞においてTDO2が発現すると、局所的にトリプトファンを分解することで、免疫系による腫瘍の監視が妨げられ、したがって、腫瘍拒絶が妨げられる(Opitz CAら、Nature、2011、478(7368)、197～203)。これについての最初の証拠は、予防的なワクチン接種手法によってP815肥満細胞腫腫瘍モデルにおける腫瘍成長を抑制した低分子が、TDO2を阻害したことから得られた(Pilotte Lら、Proc Natl Acad Sci USA、2012、109(7)、2497～502)。P815mTDO2を発現する腫瘍は、空のベクターが形質移入されたP815腫瘍に比べて拒絶されず、TDO2発現腫瘍では成長が有利なことがはっきりと示された。TDO2阻害薬による阻害によって、P815mTDO2が移植された腫瘍において腫瘍成長が強力に低下した。TDO2阻害薬による抗腫瘍活性は、TDO2陰性の、P815対照が移植された腫瘍でも等しく観察され、したがって、動物の免疫系において発現したTDO2の影響であることの証拠が得られた。こうした実験により初めて、がん細胞ならびに免疫区画における発現を通じた腫瘍成長の調節におけるTDO2の役割について、明白な証拠が得られた。

20

30

【0004】

肝臓におけるその発現プロファイルと整合することには、TDO2は、大部分が肝細胞癌(HCC)において見出されている(Pilotte Lら、Proc Natl Acad Sci USA、2012、109(7)、2497～502)。トリプトファン異化を阻害することで、トリプトファン濃度を回復させ、下流代謝産物の産生を減少させることが、肝臓癌の段階へと進行している肝疾患の状況において有益であることが立証される可能性がある。より詳細には、(i)いくつかの報告が、補給によるトリプトファンの利用可能性の増大は、タンパク質合成へのトリプトファンの直接の使用を可能にし、たとえば硬変肝に有益であるという証拠を示している(Ohtaら、Amino Acids、1996、10(4)、369～78)、(ii)キノリン酸などの下流血清トリプトファン代謝産物の増加と、肝硬変患者における肝機能不全とは相関がある(Lahdouら、Hum Immunol、2013、74(1)、60～6)、(iii)別のトリプトファン代謝産物であるインドール-3-乳酸の分泌の増加が、マウスにおける

40

50

アルコール誘発性肝疾患と関連付けられた (Mannaら、J Proteome Res、2011、10(9)、4120～33)。肝臓癌それ自体に関しては、非常に高いRNA発現は、TDO2阻害薬の治療評価の好適な指標である (Pilottellaら、Proc Natl Acad Sci USA、2012、109(7)、2497～502)。したがって、上記事項から、肝臓腫瘍進展のコントロールにおいてTDO2活性を調節することの論理的根拠が明白となる。

【0005】

肝臓における発現に加えて、TDO2は、ニューロン、小神経膠細胞、および星状細胞でも発現し、神経膠腫の状況でのTDO2阻害の潜在的な恩恵は、別の動物モデルで示されている。Plattenおよび共同研究者らは、腫瘍細胞において発現したTDOが産生するトリプトファン異化産物のキヌレニンが、オートクリン/パラクリンの形でAHRを介して、抗腫瘍免疫応答を抑制し、腫瘍細胞の生存および運動性を促進することを実証している (Opitz CAら、Nature、2011、478(7368)、197～203)。TDO-AHR経路は、ヒト脳腫瘍において活発であり、悪性進行および思わしくない生存期間と関連付けられる。さらなる証拠となったのは、ヒト神経膠腫に蓄積し、悪性表現型と関連付けられている、下流代謝産物のキノリン酸の蓄積である (Sahmら、Cancer Res、2013、73(11)、3225～34)。ここで、トリプトファン異化が、小神経膠細胞でも起こることが示された。したがって、上記データは、神経膠腫において脳浸透低分子でTDO2ターゲティングを行う根拠となる。

【0006】

TDO2 mRNAが見出された他の腫瘍タイプは、乳癌、膀胱、腎細胞、膵臓、結腸直腸、頭頸部癌、肺癌、および黒色腫であり、したがって、TDO2ターゲティングの範囲は、HCCおよび神経膠腫以外に広がっている (Pilottellaら、Proc Natl Acad Sci USA、2012、109(7)、2497～502)。

【0007】

婦人科がん (卵巣癌、子宮頸がん、子宮内膜がん) の患者で観察されるトリプトファン分解の亢進は、これらのがんにおいてTDO2ターゲティングを行うことのさらなる論理的根拠となる (Sperner-Unterweger Bら、Immunology、2011、216(3)、296～301)。

【0008】

一部のがんにおけるトリプトファン異化は、腫瘍細胞によるインドールアミン2, 3-ジオキシゲナーゼ (IDO1) の発現によっても増大する可能性がある (Uyttenhove, C. ら、Nat. Med.、2003、9、1269～1274)。

【0009】

トリプトファン異化は、炎症メディエーター、特にIFN- γ によって誘発されるので、過剰な免疫応答を制限し、それによって免疫病理を予防する、内因性の機序であると考えられる。しかし、がんに関しては、前がん病変および確立したがんにおけるトリプトファン異化による抗腫瘍免疫応答の抑制が、腫瘍成長を促進することについては強固な証拠があり、そのため、このような異化は、治療介入の魅力的なターゲットとなる (Dolusic EおよびFrederick R、Expert Opin Ther Pat.、2013、23(10)、1367～81)。したがって、従来の化学療法、免疫チェックポイント薬 (Holmgard RBら、J Exp Med.、2013、210(7)、1389～402)、または治療ワクチンの有効性を高める、トリプトファン異化の選択的で有効な阻害薬を特定するために、相当な努力が払われている。

【0010】

神経学的脳障害に関しては、ニューロン、脳脈管構造において、加えて統合失調症の場合では星状膠細胞において、TDO2発現が明らかにされている (Miller Cら、2004、Neurobiology Dis、15(3):618～29)。キヌレニン経路は、現在、双極性障害やトゥレット症状群のような認知疾患、アルツハイマーのような神経変性障害、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、ハンチントン病、またはパー

10

20

30

40

50

キンソン病のような運動ニューロン疾患における治療ターゲットであると考えられている (Stone TW、2013、Br J of Pharmacol、169(6): 1211~27; Wuら、2013、Plos One、8(4): e59749; Furesiら、2012、J Neural Transm、119(2): 225~34; Widnerら、2002、J Neural Transm、109(2): 181~9; Comingsら、1996、Pharmacogenetics、6(4): 307~18; Forrest、2010、J Neurochem、112(1): 112~22)。

【0011】

トリプトファン異化に関連した認知的変化も、HIV関連神経認知障害 (HAND) と呼ばれる、1型ヒト免疫不全ウイルス (HIV) に感染した患者において示されている (Daviesら、2010、Int J of Tryptophan Res、3: 121~40)。加えて、最近では、T細胞の低応答性が、HIV感染患者においてトリプトファン異化経路と関連付けられており、たとえばC型肝炎のような他の慢性感染性疾患にも広げられる可能性がある。

10

【0012】

いくつかのTDO2阻害剤が、WO2010/008427およびDolusic、E.ら (Dolusicら、J. Med. Chem.、2011、54、5320~5334) において提案されているが、しかし、ターゲットに対するその親和性は限定され、またはその薬動学的性質が、ヒトに使用する薬物としての開発に適したものでない。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

したがって、がん治療および／または予防のための、有効性が改善されている新たなTDO2阻害薬が求められている。

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明は、限定はしないが、がんと診断された患者またはがんになるリスクのあるいずれかの対象を含めて、TDO2のレベルを調節する、特に低下させることが望ましい状態または疾患を抱えている哺乳動物対象に投与することができる、新たなTDO2阻害薬を提供する。こうした化合物を含有する組成物およびその使用も提供される。

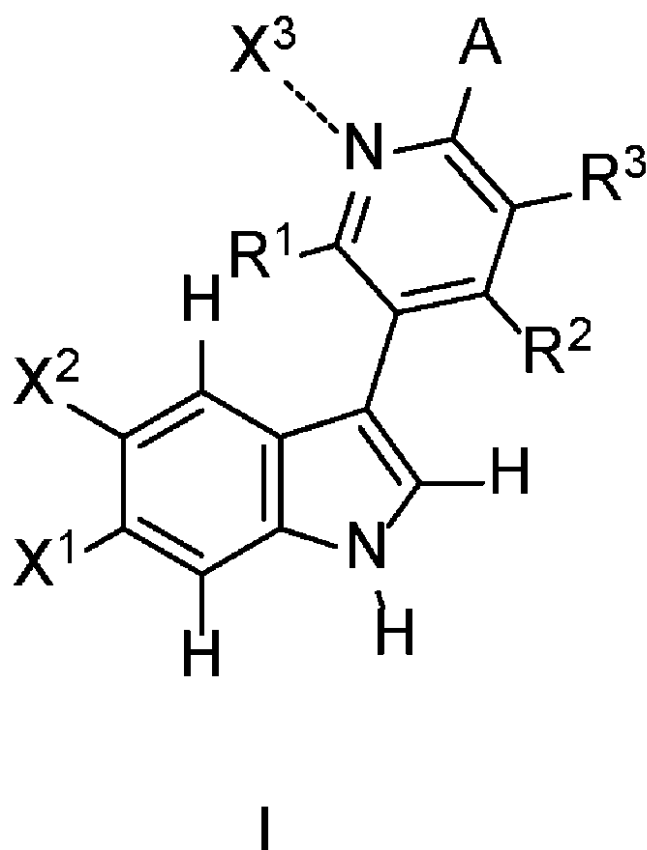
30

【0015】

一態様では、式Iの化合物

【0016】

【化 1】



10

20

30

40

50

または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物が提供され、式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、本明細書で定義するとおりである。化合物は、式 I'、I''、Ia、Ia'、Ib、Ib'、Ic、Ic'、Ic-1、Ic-2、Ic-3、Id、Id'、Ie、および／もしくはIf、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物でもよい。化合物は、式 I のもの、その下位式の 1

【0017】

別の態様では、本発明は、限定はしないが、式 I'、I''、Ia、Ia'、Ib、Ib'、Ic、Ic'、Ic-1、Ic-2、Ic-3、Id、Id'、Ie、および／またはIfを含めた、式 I の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物と、薬学的に許容できる担体とを含有する医薬組成物を提供する。

【0018】

さらに別の態様では、本発明は、式 I、または式 I'、I''、Ia、Ia'、Ib、Ib'、Ic、Ic'、Ic-1、Ic-2、Ic-3、Id、Id'、Ie、および／もしくはIfのいずれかに従う化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物を含む医薬を提供する。

【0019】

さらに別の態様では、本発明は、式 I、および／または式 I'、I''、Ia、Ia'、Ib、Ib'、Ic、Ic'、Ic-1、Ic-2、Ic-3、Id、Id'、Ie、および／もしくはIfの化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物の投与を含む、がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病などの神経変性障害、HCV および HIV などの慢性ウイルス感染症、うつ病、および肥満の治療および／または予防方法を提供する。がんは、特に、膀胱癌、肝臓癌、黒色腫、中皮腫、神経芽細胞腫、肉腫、乳癌、白血病、腎細胞癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、肺癌、脳腫瘍、神経膠芽腫、星状細胞腫、骨髄腫、膵臓癌腫から選択されるものでよい。

【0020】

別の態様では、本発明は、式 I、および／または式 I'、I''、Ia、Ia'、Ib、Ib'、Ic、Ic'、Ic-1、Ic-2、Ic-3、Id、Id'、Ie、および／もしくは If の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物を投与することにより、対象を TDO2 阻害薬で治療する方法を提供する。

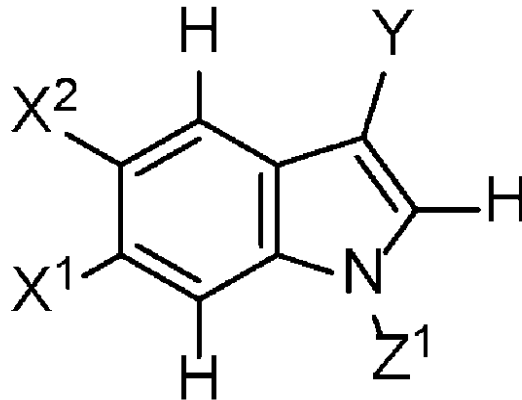
【0021】

別の態様では、本発明は、式 I の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物の製造方法であって、(a1) 式 II の化合物

【0022】

【化2】

10



20

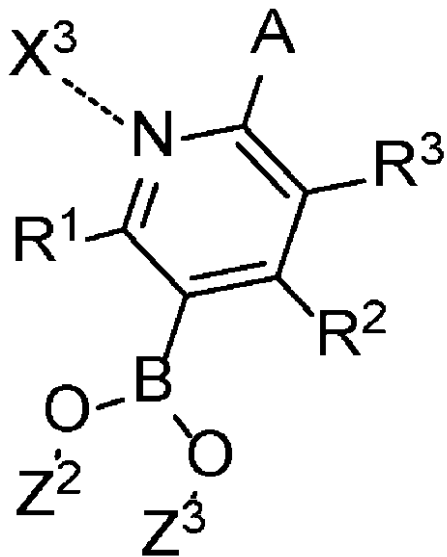
II

[式中、X¹ および X² は、本明細書で定義するとおりであり、Z¹ は、H、またはアミノ保護基、たとえば、アリールスルホニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシメチル、para-メトキシベンジル、ベンジル、もしくは当業者に知られている他のいずれかの適切な保護基を表し、Y は、ハロゲン（好ましくは、ヨウ素、臭素、または塩素）、1～6 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ（好ましくは、メチルスルホニルオキシまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシ）、または 6～10 個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ（好ましくは、フェニルまたは p-トリルスルホニルオキシ）、または当業者に知られているいずれかの脱離基を表す] を、式 III の化合物

30

【0023】

【化 3】



10

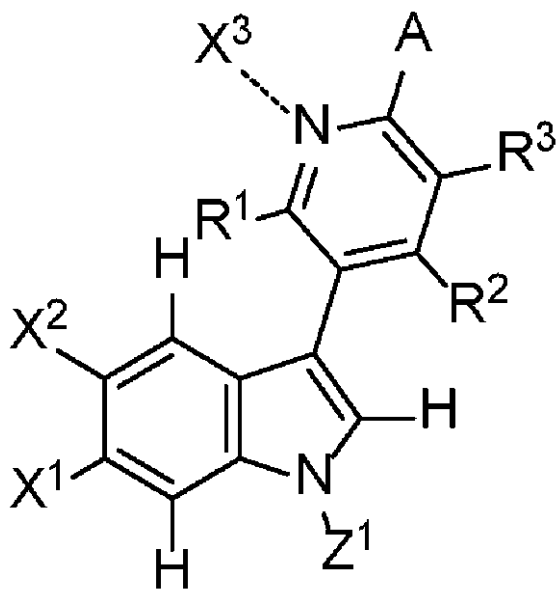
III

20

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^3 、およびAは、本明細書で定義するとおりであり、 Z^2 および Z^3 は、Hまたはアルキル基を表し、 Z^2 および Z^3 は、環を形成する可能性もある〕と反応させて、式IVの化合物

【0024】

【化 4】



30

40

IV

〔式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^3 、A、 Z^1 は、上記である〕を得るステップ、(b1) Z^1 がHでない場合は、式IVの化合物のインドールアミンを脱保護して、式Iの化合物を得るステップを含むことを特徴とする方法を提供する。

50

【0025】

本発明の他の態様および利点は、以下の本発明の詳細な説明から、直ちに明らかとなるう。

【発明を実施するための形態】

【0026】

本発明は、哺乳動物対象への投与に有用な新たな化合物を提供する。こうした化合物および組成物は、TDO2阻害薬として有用であり、そのため、限定はしないが、がんと診断された患者またはがんになるリスクのあるいずれかの対象を含めて、望ましくないTDO2レベルと関連する状態または疾患を抱えている哺乳動物対象に投与することができる。また、こうした化合物を含有する組成物およびその使用も提供される。

10

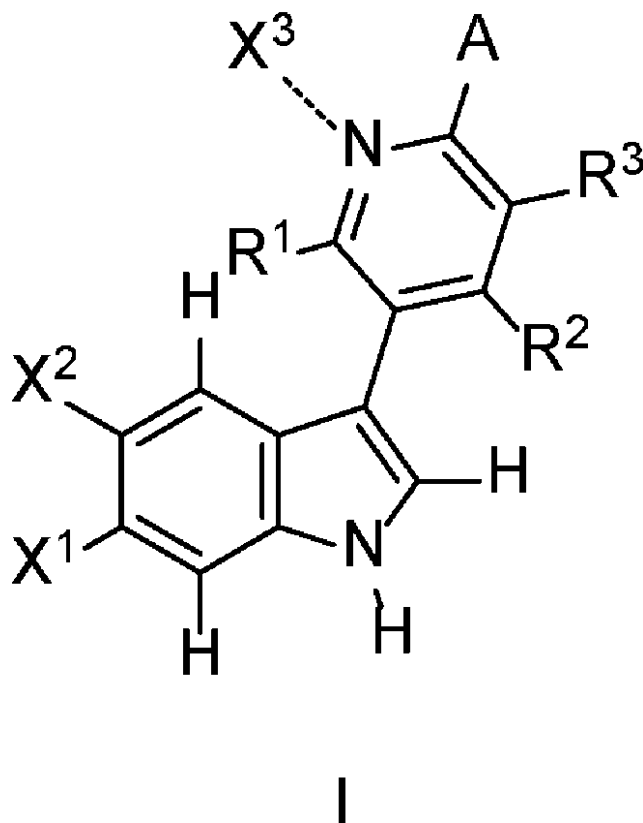
【0027】

化合物

一実施形態では、構造：

【0028】

【化5】



20

30

を有する式 I の化合物および薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物が提供され、式中、

40

X^1 および X^2 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、好ましくはHまたはFを表し、

X^3 は、不在であるか、または $-O^-$ を表し、好ましくは、 X^3 は不在であり、

R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、C1～C6アルキル、アルコキシ、ハロアルキルを表し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、CO-アルキル、アルキルを含む群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリー

50

ル、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される、置換されていてもよい基を表し、好ましくは R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、またはメチル、好ましくはHまたはメチル、より好ましくはHを表し、

Aは、

— 水素原子、

— $CR^4R^5R^6$ 、 NR^4R^5 、または OR^4

を表し、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、それぞれ独立に、

・水素原子、

・ハロゲン、好ましくはF、Cl、またはI、より好ましくはF、

・ヒドロキシル、

・ OR^7 または NR^7R^8 [R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される、置換されていてもよい基を表す]、

・直鎖または分枝鎖のC1～C10アルキル、好ましくはメチル、エチル、またはプロピル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、CO-アルキルを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される、置換されていてもよい基を表す]、

・ピペリジン、ピロリジン、ペペラジンから選択されることが好ましいヘテロシクリル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、CO-アルキル、アルキルを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される、置換されていてもよい基を表す]、

・ $-CO-R^{10}$ または $-SO_2R^{10}$ [R^{10} は、アルキル、ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリジン、ピロリジン、ペペラジン、またはテトラヒドロチオピランジオキシド）から選択される基を表し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、CO-アルキル、アルキルを含む群から選択される、3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される、置換されていてもよい基を表す]

を表し、

・ $CR^4R^5R^6$ において、 R^4 、 R^5 、およびこれらが結合している炭素原子は、一緒になって、環を形成しており、前記環は、

シクロアルキル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、CO-アルキル、アルキルを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アル

10

20

30

40

50

キルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す]、

モルホリン、ピペラジン、またはピペリジンから選択されることが好ましいヘテロシクリル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、 CO -アルキル、アルキルを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $C1 \sim C6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される、置換されていてもよい基を表す]

10

から選択されることが好ましく、

・ NR^4R^5 において、 R^4 、 R^5 、およびこれらが結合している窒素原子は、一緒になって、環を形成しており、前記環は、モルホリン、ピペラジン、またはピペリジンから選択されることが好ましいヘテロシクリルであることが好ましく、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^{11}$ 、 SO_2R^7 、アリール、 CO -アルキル、アルキルを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $C1 \sim C6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される、置換されていてもよい基を表し、 R^{11} は、水素原子、またはアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される、置換されていてもよい基を表し、あるいは R^{11} は、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^{12} 、 $COOR^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}COR^{13}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 SO_2R^{12} 、 $SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 SO_2R^{12} 、アリールを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよいアルキル基を表し、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立に、水素原子、または $C1 \sim C6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される、置換されていてもよい基を表し、

但し、式Iの化合物は、3-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール、3-((5-(1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルキヌクリジン、5-メチル-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インドール、または3-メチル-5-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-アミンではないことを条件とする。

20

30

【0029】

一実施形態では、本明細書で規定するとおりの式Iの化合物は、遊離塩基形態の活性医薬成分である。別の実施形態では、本明細書で規定するとおりの式Iの化合物は、塩形態の化合物である。さらに別の実施形態では、組成物が、遊離塩基としての式Iの化合物および/または別の形態の化合物、たとえば薬学的に許容できる塩からなる、混合物または混和物を含有してもよい。

40

【0030】

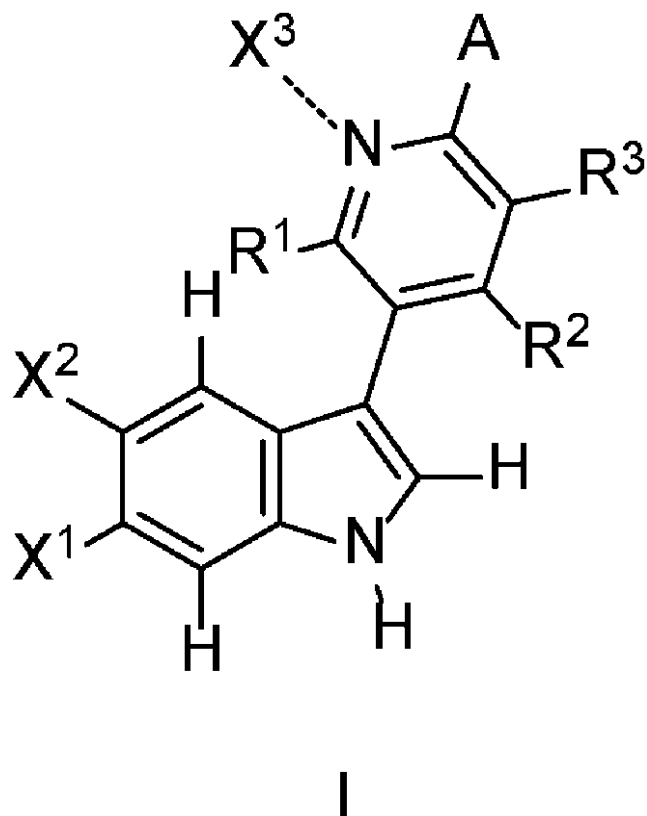
別の実施形態では、AがHである場合、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、すべてがHではない。

【0031】

さらに別の実施形態では、構造：

【0032】

【化 6】



10

20

40

50

を有する式 I の化合物〔式中、

X^1 および X^2 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、好ましくは H または F を表し、

X^3 は、不在であるか、または $-O^-$ を表し、好ましくは、 X^3 は不在であり、

R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、C1～C6 アルキル、アルコキシ、ハロアルキルを表し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、C O-アルキル、またはアルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ から選択される 1 つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または C1～C6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される、置換されていてもよい基を表し、好ましくは、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、またはメチル、好ましくは H またはメチル、より好ましくは H を表し、

A は、

— 水素原子、

— $CR^4R^5R^6$ 、 NR^4R^5 、または OR^4

を表し、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、それぞれ独立に、

・水素原子、

・ハロゲン、好ましくは F、C1、または I、より好ましくは F、

・ヒドロキシル、

・ OR^7 または NR^7R^8 [R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または C1～C6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノである置換されていてもよい基を表す]、

・直鎖または分枝鎖のC 1～C 10アルキル、好ましくはメチル、エチル、またはプロピル [ハロゲン、ヒドロキシル、OR⁷、COOR⁷、CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸、NR⁷R⁸、SO₂R⁷、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷SO₂R⁸、SOR⁷、アリール、またはCO-アルキルであってよい3つまでの置換基で置換されていてもよく、R⁷およびR⁸は、それぞれ独立に、水素原子、またはC 1～C 6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノである置換されていてもよい基を表す]、

・ピペリジン、ピロリジン、ピペラジンから選択されることが好ましいヘテロシクリル [ハロゲン、ヒドロキシル、OR⁷、COOR⁷、CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸、NR⁷R⁸、SO₂R⁷、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷SO₂R⁸、SO₂R⁷、アリール、CO-アルキル、またはアルキルであってよい3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHである、1つまたは複数の基で置換されていてもよく、R⁷およびR⁸は、それぞれ独立に、水素原子、またはC 1～C 6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノである置換されていてもよい基を表す]、

・-CO-R¹⁰または-SO₂R¹⁰ [R¹⁰は、アルキル、ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、またはテトラヒドロチオピランジオキシド）から選択される基を表し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、OR⁷、COOR⁷、CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸、NR⁷R⁸、SO₂R⁷、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷SO₂R⁸、SOR⁷、アリール、CO-アルキル、またはアルキルであってよい3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHであってよい1つまたは複数の基で置換されていてもよく、R⁷およびR⁸は、それぞれ独立に、水素原子、またはC 1～C 6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される、置換されていてもよい基を表す]

を表し、

・CR⁴R⁵R⁶において、R⁴、R⁵、およびこれらが結合している炭素原子は、一緒になって、環を形成しており、前記環は、

シクロアルキル [ハロゲン、ヒドロキシル、OR⁷、COOR⁷、CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸、NR⁷R⁸、SO₂R⁷、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷SO₂R⁸、SO₂R⁷、アリール、CO-アルキル、またはアルキルであってよい3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHであってよい1つまたは複数の基で置換されていてもよく、R⁷およびR⁸は、それぞれ独立に、水素原子、またはC 1～C 6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノである置換されていてもよい基を表す]、

モルホリン、ピペラジン、またはピペリジンから選択されることが好ましいヘテロシクリル [ハロゲン、ヒドロキシル、OR⁷、COOR⁷、CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸、NR⁷R⁸、SO₂R⁷、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷SO₂R⁸、SO₂R⁷、アリール、CO-アルキル、またはアルキルであってよい3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHである1つまたは複数の基で置換されていてもよく、R⁷およびR⁸は、それぞれ独立に、水素原子、またはC 1～C 6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノである置換されていてもよい基を表す]

から選択されることが好ましく、

・NR⁴R⁵において、R⁴、R⁵、およびこれらが結合している窒素原子は、一緒になって、環を形成しており、前記環は、モルホリン、ピペラジン、またはピペリジンから選択されることが好ましいヘテロシクリルであることが好ましく、ハロゲン、ヒドロキシル

10

20

30

40

50

、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^{11}$ 、 SO_2R^7 、アリール、 CO -アルキル、またはアルキルであってよい3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ である1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $C1 \sim C6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノである置換されていてもよい基を表し、 R^{11} は、水素原子、またはアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される、置換されていてもよい基を表し、あるいは R^{11} は、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^{12} 、 $COOR^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}COR^{13}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 SO_2R^{12} 、 $SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 SO_2R^{12} 、もしくはアリールであってよい3つまでの置換基で置換されていてもよいアルキル基を表し、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立に、水素原子、または $C1 \sim C6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノである置換されていてもよい基を表す] または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物が提供され、

但し、式Iの化合物は、3-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール、3-((5-(1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルキヌクリジン、5-メチル-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インドール、または3-メチル-5-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-アミンではないことを条件とする。

【0033】

別の実施形態では、式Iの化合物は、 X^1 および X^2 が、それぞれ独立に、H、ハロゲン、 $C1 \sim C6$ アルキル、シアノ、またはハロアルキルを表し、 X^3 が、不在であるか、またはH、 $-O$ 、もしくは $C1 \sim C4$ アルキルを表し、

R^1 、 R^2 、および R^3 が、それぞれ独立に、H、ハロゲン、置換されていてもよい $C1 \sim C6$ アルキル、置換されていてもよい $C1 \sim C6$ アルコキシ、または置換されていてもよい $C1 \sim C6$ ハロアルキルを表し、置換されていてもよい基は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、 CO -($C1 \sim C6$)アルキル、または $C1 \sim C6$ アルキルからなる1つまたは複数の置換基を有し、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ のうちの1つまたは複数で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $C1 \sim C6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表し、

Aが、

(a) 水素原子、

(b) オキシ、

(c) SO_2R^a [R^a は、アミノ、ピペラジン、 SO_2 ($C1 \sim C4$ アルキル)で置換されているピペラジン、または $NR^bR^{b'}$ であり、 R^b は、Hまたは $C1 \sim C4$ アルキルであり、 $R^{b'}$ は、 $CH_2CH_2CONH_2$ 、 $CH_2-CH_2-N(H)(R^c)-R^d$ であり、 R^c は、 SO_2 または CO であり、 R^d は、 $C1 \sim C4$ アルキルまたはアミノである]、

(d) $CR^4R^5R^6$ 、

(e) NR^4R^5 、

(f) OR^4

[ここで、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、それぞれ独立に、

(i) 水素原子、

10

20

30

40

50

(i i) ハロゲン、

(i i i) ヒドロキシル、

(i v) OR^7 もしくは NR^7R^8 [R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または C1～C6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノで置換されていてもよい基を表す]、

(v) 直鎖もしくは分枝鎖 C1～C10 アルキル、好ましくはメチル、エチル、もしくはプロピル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、または $CO-(C1\sim C6)$ アルキルからなる 1、2、または 3 つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または C1～C6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、C1～C4 アルキルアミノ、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]、

(v i) ピペリジン、ピロリジン、ペペラジン、テトラヒドロピランから選択されることが好ましいヘテロシクリル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、 $CO-(C1\sim C6)$ アルキル、または C1～C6 アルキルからなる 1、2、または 3 つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ からなる 1 つまたは複数の独立に選択される基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または C1～C6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]、

(v i i) $-CO-R^{10}$ もしくは $-SO_2R^{10}$ [R^{10} は、C1～C6 アルキル、アミノ、C3 シクロアルキル、C1～C6 アルキルヘテロ環、またはヘテロシクリルからなる基を表し、それぞれが、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、 $CO-(C1\sim C6)$ アルキル、または C1～C6 アルキルからなる 1、2、または 3 つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ からなる 1 つまたは複数の独立に選択される基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または C1～C6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]

を表し、

(v i i i) A が $CR^4R^5R^6$ である場合、 R^4 、 R^5 、およびこれらが結合している炭素原子は、一緒になって、環を形成していてもよく、前記環は、

シクロアルキル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、 $CO-(C1\sim C6)$ アルキル、または C1～C6 アルキルからなる 1、2、または 3 つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ からなる 1 つまたは複数の独立に選択される基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または C1～C6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]、もしくは

ヘテロシクリル [ハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、 $CO-$ アルキル、または C1～C6 アルキルからなる 1、2、

10

20

30

40

50

または3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHからなる1つまたは複数の独立に選択される基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]

からなり、または

(ix) Aが NR^4R^5 である場合、 R^4 、 R^5 、およびこれらが結合している窒素原子は、一緒になって、環を形成していてもよく、前記環は、オキソ、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^{11}$ 、 SO_2R^7 、アリール、 $CO-(C1\sim C6)$ アルキル、もしくはC1～C6アルキルからなる1、2、もしくは3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、もしくはCOOHからなる1つもしくは複数の独立に選択される基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表し、 R^{11} は、水素原子、またはアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表し、もしくは R^{11} は、ヘテロシクリル、もしくはハロゲン、ヒドロキシル、 OR^{12} 、 $COOR^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}COR^{13}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 SO_2R^{12} 、 $SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 SO_2R^{12} 、もしくはアリールからなる1、2もしくは3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基を表し、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]、

(g) ハロゲン、アミノ、もしくはC1～C4アルキルで置換されていてもよい、ベンゾイミダゾール

を表し、または

Aおよび R^3 が、一緒になって、Aおよび R^3 が結合しているピペリジン環に縮合した、飽和もしくは部分的飽和でもよい5員ヘテロ環を形成していてもよく、前記5員ヘテロ環は、環中に少なくとも1つのNを有し、また環中に第2のNもしくはOをさらに有していてもよく、前記環は、一オキソもしくはメチル置換をさらに有していてもよく、前記第1もしくは第2のNは、 $CH_2(CO)NH_2$ 、 $CH_2(COOH)$ 、 $CH_2(COO)(CH_2)_nCH_3$ で置換されていてもよく、nは、1もしくは2である、式、または薬学的に許容できるその塩、鏡像異性体、または溶媒和物を特徴とし、但し、式Iの化合物は、3-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール、-((5-(1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルキヌクリジン、5-メチル-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インドール、または3-メチル-5-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-アミンではないことを条件とする。

【0034】

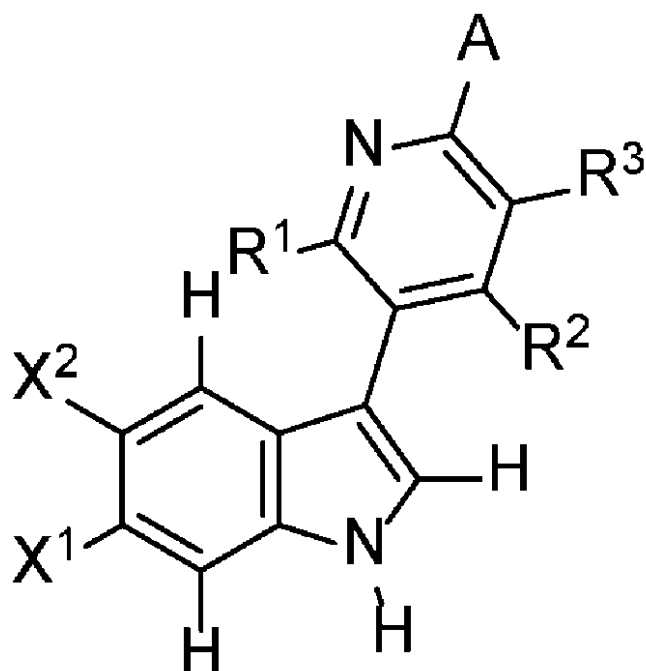
本明細書で使用する場合、別段指定しない限り、本明細書全域での、下位式I'、I''、Ia、Ia、Ia'、Ib、Ib'、Ic、Ic'、Ic-1、Ic-2、Ic-3、Id、Id'、Ie、および/またはIfを含めた、上で規定したとおりの式Iの化合物への言及は、薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、溶媒和物、多形体、および晶癖、これらのプロドラッグおよびプレドラッグ、ならびに同位体標識された式Iの化合物を包含する。本発明の組成物は、これらの混合物を含有してもよい。

【0035】

一実施形態では、好ましい式 I の化合物は、式 I ' の化合物：

【 0 0 3 6 】

【 化 7 】



I'

ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物であり、式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および A は、式 I で規定したとおりである。一実施形態では、式 I ' の化合物は、塩基または薬学的に許容できるその塩である。

【 0 0 3 7 】

一実施形態では、好ましい式 I の化合物は、式 I ' ' の化合物：

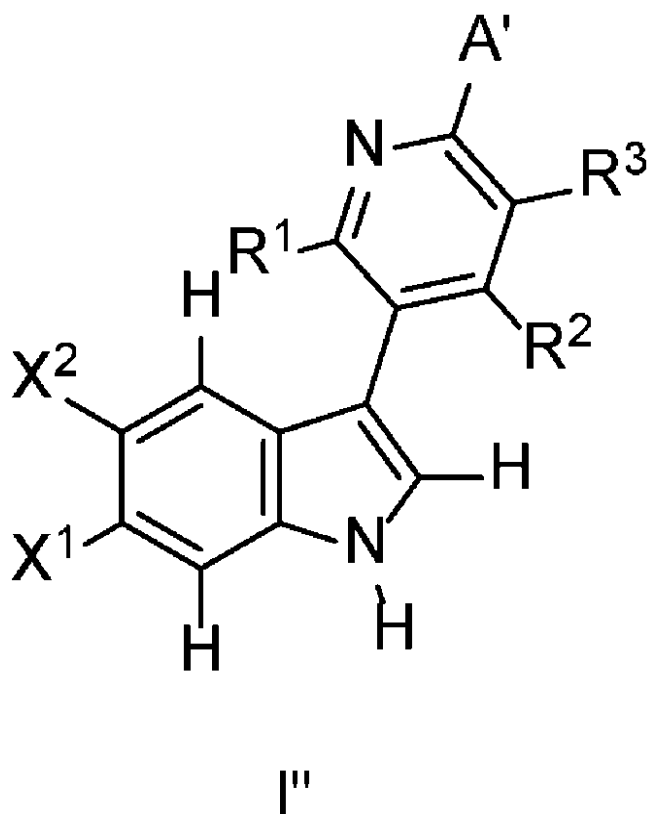
【 0 0 3 8 】

10

20

30

【化 8】



10

20

ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物であり、式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、式 I で規定したとおりであり、 A' は、 $CR^4R^5R^6$ 、 NR^4R^5 、または OR^4 を表し、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、式 I で規定したとおりである。一実施形態では、式 I'' の化合物は、塩基または薬学的に許容できるその塩である。

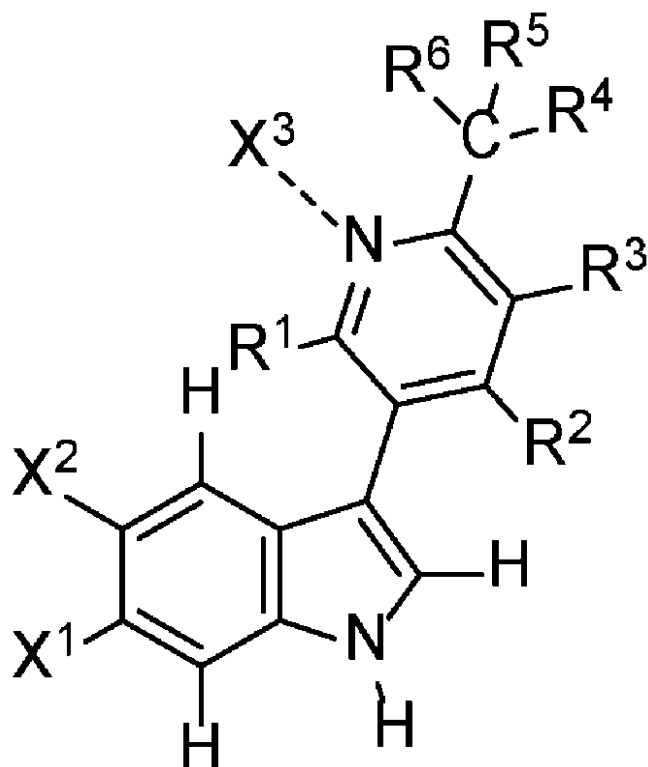
30

【0039】

一実施形態では、好ましい式 I の化合物は、式 I a の化合物：

【0040】

【化 9】



Ia

ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物であり、式中、置換基は、式 Ia で規定したとおりである。別の実施形態では、

X¹ および X² は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、好ましくは H または F を表し、より好ましくは、X¹ は F を表し、X² は H を表し、

X³ は、不在であるか、または -O- を表し、好ましくは、X³ は不在であり、

R¹、R²、および R³ は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、C1～C6 アルキル、アルコキシ、ハロアルキルを表し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、OR⁷、COOR⁷、CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸、NR⁷R⁸、SO₂R⁷、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷SO₂R⁸、SO₂R⁷、アリール、CO-アルキル、アルキルを含む群から選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または COOH から選択される 1 つまたは複数の基で置換されていてもよく、R⁷ および R⁸ は、それぞれ独立に、水素原子、または C1～C6 アルキル、アリー

ル、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表し、好ましくは、R¹、R²、および R³ は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、またはメチル、好ましくは H またはメチルを表し、より好ましくは、R¹、R²、および R³ は、H を表し、

R⁴、R⁵、および R⁶ は、それぞれ独立に、

- ・水素原子、
- ・ハロゲン、好ましくは F、Cl、または I、より好ましくは F、
- ・ヒドロキシル、
- ・OR⁷ または NR⁷R⁸ [R⁷ および R⁸ は、それぞれ独立に、水素原子、または C1～C6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘ

テロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていて
もよい基を表す]、

・直鎖または分枝鎖 C 1 ~ C 10 アルキル、好ましくはメチル、エチル、またはプロピル
[ハロゲン、ヒドロキシル、OR⁷、COOR⁷、CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸、N
R⁷R⁸、SO₂R⁷、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷SO₂R⁸、SOR⁷、アリール、C
Oーアルキルを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてよく、R⁷お
よびR⁸は、それぞれ独立に、水素原子、またはC 1 ~ C 6 アルキル、アリール、アリー
ルアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘ
テロアリール、アミノから選択される置換されていてよい基を表す]、

・ピペリジン、ピロリジン、ペペラジンから選択されることが好ましいヘテロシクリル [10
ハロゲン、ヒドロキシル、OR⁷、COOR⁷、CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸、NR⁷
R⁸、SO₂R⁷、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷SO₂R⁸、SO₂R⁷、アリール、C
Oーアルキル、アルキルを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてよく、
アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHから選択される1
つまたは複数の基で置換されていてよく、R⁷およびR⁸は、それぞれ独立に、水素原
子、またはC 1 ~ C 6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテ
ロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される
置換されていてよい基を表す]、

・-CO-R¹⁰または-SO₂R¹⁰ [R¹⁰は、アルキル、ヘテロシクリル（好まし
くは、ピペリジン、ピロリジン、ペペラジン、またはテトラヒドロチオピランジオキシド 20
)から選択される基を表し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、OR⁷、COOR⁷、
CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸、NR⁷R⁸、SO₂R⁷、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷
SO₂R⁸、SOR⁷、アリール、COーアルキル、アルキルを含む群から選択される3
つまでの置換基で置換されていてよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミ
ノ、またはCOOHから選択される1つまたは複数の基で置換されていてよく、R⁷お
よびR⁸は、それぞれ独立に、水素原子、またはC 1 ~ C 6 アルキル、アリール、アリー
ルアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘ
テロアリール、アミノから選択される置換されていてよい基を表す]

を表し、

・R⁴、R⁵、およびこれらが結合している炭素原子は、一緒になって、環を形成してお 30
り、前記環は、

シクロアルキル [ハロゲン、ヒドロキシル、OR⁷、COOR⁷、CONR⁷R⁸、N
R⁷COR⁸、NR⁷R⁸、SO₂R⁷、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷SO₂R⁸、SO₂
R⁷、アリール、COーアルキル、アルキルを含む群から選択される3つまでの置換基で
置換されていてよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOO
Hから選択される1つまたは複数の基で置換されていてよく、R⁷およびR⁸は、それ
ぞれ独立に、水素原子、またはC 1 ~ C 6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アル
キルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、ア
ミノから選択される置換されていてよい基を表す]、

モルホリン、ペペラジン、またはピペリジンから選択されることが好ましいヘテロシク 40
リル [ハロゲン、ヒドロキシル、OR⁷、COOR⁷、CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸
、NR⁷R⁸、SO₂R⁷、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷SO₂R⁸、SO₂R⁷、アリー
ル、COーアルキル、アルキルを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されてい
てもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHから選択さ
れる1つまたは複数の基で置換されていてよく、R⁷およびR⁸は、それぞれ独立に、
水素原子、またはC 1 ~ C 6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリー
ル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選
択される置換されていてよい基を表す]

から選択されることが好ましい。

【0041】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、式 I a もしくは I a' または薬学的に許容できるその塩において、 X^1 および X^2 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、好ましくは H または F を表し、より好ましくは、 X^1 は F を表し、 X^2 は H を表し、 X^3 は、不在であるか、または $-O^-$ を表し、好ましくは、 X^3 は不在であり、

R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、C1～C6 アルキル、アルコキシ、ハロアルキルを表し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、C-O アルキル、またはアルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ のうちの 1 つまたは複数で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または C1～C6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表し、好ましくは、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、またはメチル、好ましくは H またはメチルを表し、より好ましくは、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、H を表し、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、それぞれ独立に、

- ・水素原子、
- ・ハロゲン、好ましくは F、C1、または I、より好ましくは F、
- ・ヒドロキシル、

・ OR^7 または NR^7R^8 [R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または C1～C6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す]、

・直鎖または分枝鎖 C1～C10 アルキル、好ましくはメチル、エチル、またはプロピル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、または C-O アルキルから選択される 3 つまでの置換基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または C1～C6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す]、

・ピペリジン、ピロリジン、ピペラジンから選択されることが好ましいヘテロシクリル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、C-O アルキル、またはアルキルから選択される 3 つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ から選択される 1 つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または C1～C6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す]、

・ $-CO-R^{10}$ または $-SO_2R^{10}$ [R^{10} は、アルキル、ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、またはテトラヒドロチオピランジオキシド）から選択される基を表し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、C-O アルキル、またはアルキルから選択される 3 つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ のうちの 1 つまたは複数で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または C1～C6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す]

を表し、

・ R^4 、 R^5 、およびこれらが結合している炭素原子は、一緒になって、環を形成しており、前記環は、

シクロアルキル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、 CO -アルキル、またはアルキルから選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ のうちの1つまたは複数で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $C1 \sim C6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す]、

10

モルホリン、ピペラジン、またはピペリジンから選択されることが好ましいヘテロシクリル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、 CO -アルキル、またはアルキルから選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $C1 \sim C6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す]

20

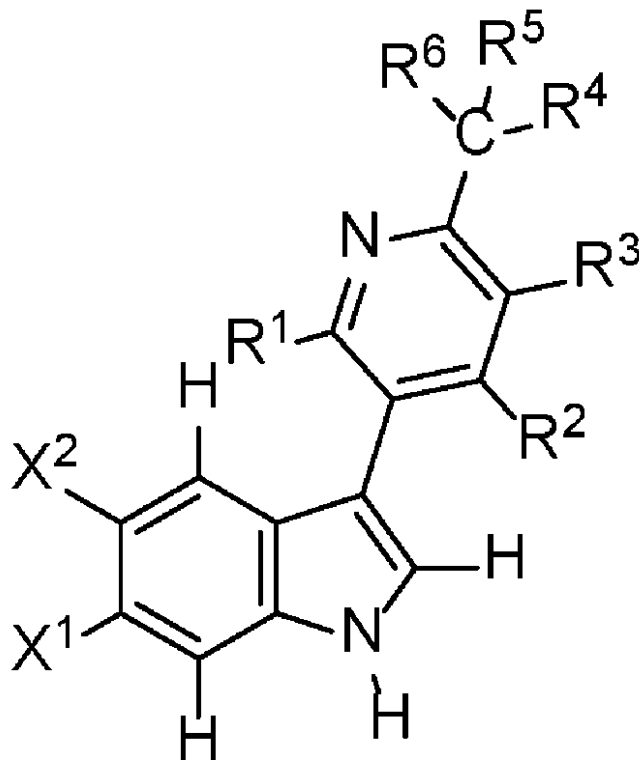
から選択されることが好ましい。

【0042】

一実施形態では、好ましい式 Ia の化合物は、式 Ia' の化合物：

【0043】

【化 10】



10

20

Ia'

ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物であり、式中、X¹、X²、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は、式Iaで規定したとおりである。他の好ましい化合物としては、式Ia'の化合物または薬学的に許容できるその塩が挙げられる。

30

【0044】

特定の実施形態によれば、式IaまたはIa'において、X¹はFを表し、X²はHを表す。特定の実施形態によれば、式IaまたはIa'において、R¹、R²、およびR³は、水素原子を表す。特定の実施形態によれば、式IaまたはIa'において、X¹はFを表し、X²は、HおよびR¹を表し、R²およびR³は、水素原子を表す。特定の実施形態によれば、式IaまたはIa'において、R⁵およびR⁶は、水素原子を表す。特定の実施形態によれば、式IaまたはIa'において、X¹はFを表し、X²はHを表し、R¹、R²、およびR³は、水素原子を表し、R⁵およびR⁶は、水素原子を表す。特定の実施形態によれば、式IaまたはIa'において、R⁴は、アルキル、好ましくはメチルを表す。

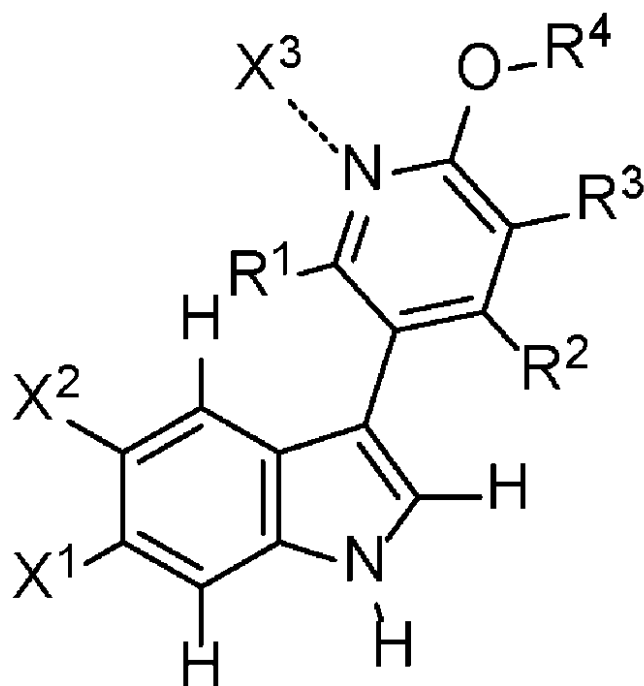
40

【0045】

一実施形態によれば、好ましい式Iの化合物は、式Ibの化合物：

【0046】

【化 1 1】



Ib

10

20

ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物であり、式中、
 X^1 および X^2 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、好ましくはHまたはFを表し、より好ましくは、 X^1 はFを表し、 X^2 はHを表し、

X^3 は、不在であるか、または $-O^-$ を表し、好ましくは、 X^3 は不在であり、

R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、C1～C6アルキル、アル
 コキシ、ハロアルキルを表し、これらはハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、
 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 NR^7
 SO_2R^8 、 SO_2R^7 、アリール、 CO -アルキル、アルキルを含む群から選択される
 、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキ
 シル、アミノ、または $COOH$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよ
 く、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリー
 ル、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、
 アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表し、好まし
 くは、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、またはメチル、好ま
 しくはHまたはメチルを表し、より好ましくは、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、Hを表し、
 R^4 は、

30

40

・水素原子、

・直鎖または分枝鎖C1～C10アルキル、好ましくはメチル、エチル、またはプロピル
 [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 N
 R^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、 C
 O -アルキルを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、 R^7 お
 よび R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリー
 ルアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘ
 テロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す]、

50

・ピペリジン、ピロリジン、ピペラジンから選択されることが好ましいヘテロシクリル [

ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 COOR^7 、 CONR^7R^8 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SO_2R^7 、アリーール、 CO -アルキル、アルキルを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または COOH から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキル、アリーール、アリーールアルキル、アルキルアリーール、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、アルキルヘテロアリーール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す]

を表す。

【0047】

別の実施形態では、式I bまたは薬学的に許容できるその塩において、 X^1 および X^2 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、好ましくはHまたはFを表し、より好ましくは、 X^1 はFを表し、 X^2 はHを表し、 X^3 は、不在であるか、または $-\text{O}-$ を表し、好ましくは、 X^3 は不在であり、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキル、アルコキシ、ハロアルキルを表し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 COOR^7 、 CONR^7R^8 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SO_2R^7 、アリーール、 CO -アルキル、またはアルキルから選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または COOH から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキル、アリーール、アリーールアルキル、アルキルアリーール、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、アルキルヘテロアリーール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表し、好ましくは、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、またはメチル、好ましくはHまたはメチルを表し、より好ましくは、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、Hを表し、 R^4 は、

- ・水素原子、
- ・直鎖または分枝鎖 $\text{C}1\sim\text{C}10$ アルキル、好ましくはメチル、エチル、またはプロピル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 COOR^7 、 CONR^7R^8 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SOR^7 、アリーール、または CO -アルキルから選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキル、アリーール、アリーールアルキル、アルキルアリーール、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、アルキルヘテロアリーール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す]、
- ・ピペリジン、ピロリジン、ピペラジンから選択されることが好ましいヘテロシクリル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 COOR^7 、 CONR^7R^8 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SO_2R^7 、アリーール、 CO -アルキル、またはアルキルから選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または COOH から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキル、アリーール、アリーールアルキル、アルキルアリーール、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、アルキルヘテロアリーール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す]

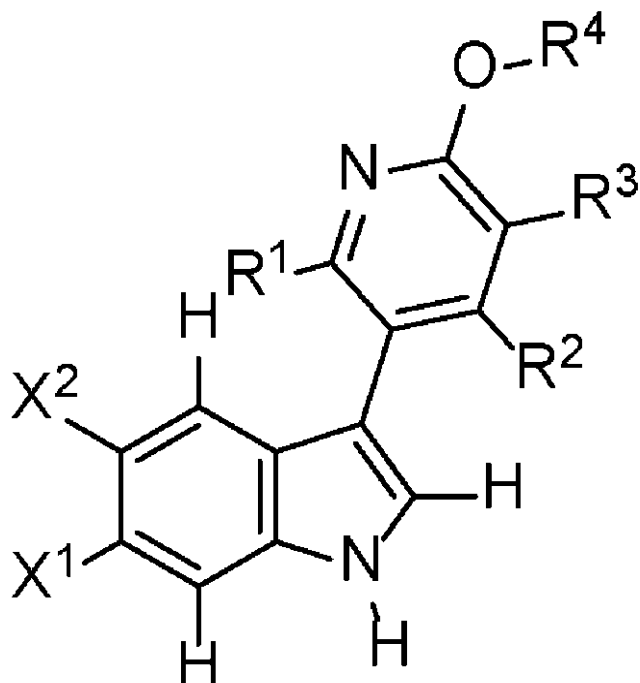
を表す。

【0048】

一実施形態では、好ましい式I bの化合物は、式I b'の化合物：

【0049】

【化 1 2】



Ib'

ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物であり、式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、式Ibで規定したとおりである。別の実施形態では、化合物は、式IbまたはIb'の薬学的に許容できる塩である。

【0050】

特定の実施形態によれば、式IbまたはIb'において、 X^1 はFを表し、 X^2 はHを表す。特定の実施形態によれば、式IbまたはIb'において、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、水素原子を表す。特定の実施形態によれば、式IbまたはIb'において、 X^1 はFを表し、 X^2 はHを表し、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、水素原子を表す。

【0051】

別の実施形態によれば、式IbもしくはIb'または薬学的に許容できるその塩において、 R^4 は水素原子であり、または R^4 は、直鎖もしくは分枝鎖C1～C10アルキル、好ましくはメチル、エチル、またはプロピルであり、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、またはCO-(C1～C6)アルキルからなる1、2、または3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、C1～C4アルキルアミノ、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表し、または R^4 は、ヘテロシクリル、好ましくはピペリジン、テトラヒドロピラン、ピロリジン、もしくはピペラジンを表し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、CO-アルキル、またはアルキルからなる1、2、または3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHからなる1つまたは複数の独立に選択される基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリー

ル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す。

【0052】

特定の実施形態によれば、式 I b または I b' において、 R^4 は、置換されていてもよいアルキル、好ましくはメチル、または置換されていてもよいエチル、より好ましくはメチルまたは $-CH_2-CH_2-NR^7R^8$ を表し、 R^7 および R^8 は、式 I b で規定したとおりであり、好ましくは、 R^7 および R^8 は、アルキル基、より好ましくはメチル基を表す。

【0053】

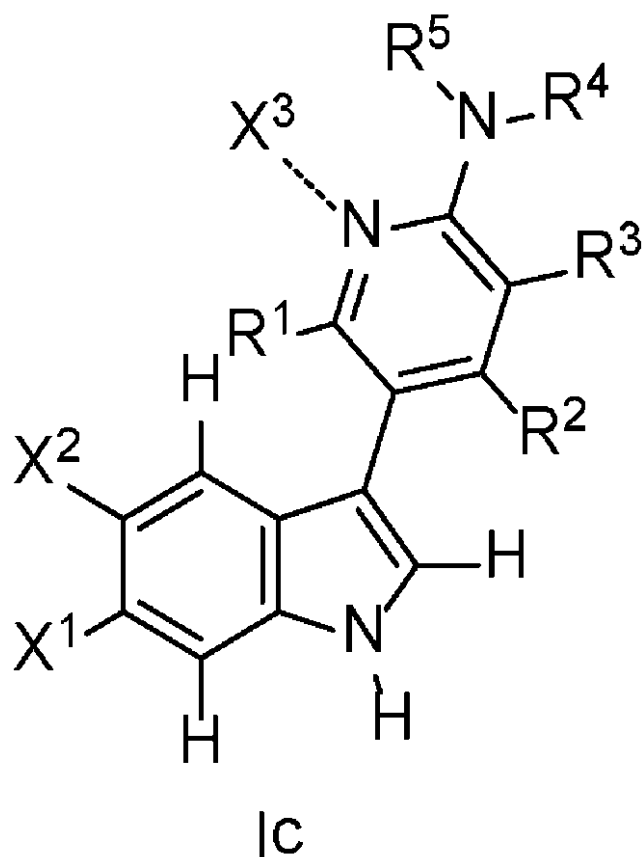
別の特定の実施形態によれば、式 I b または I b' において、 R^4 は、置換されていてもよいヘテロシクリル、好ましくは、置換されていてもよいピペリジンを表す。一実施形態によれば、ピペリジンは、アルキル基、好ましくはメチルで、または SO_2R^7 で置換されており、 R^7 は、式 I b で規定したとおりであり、 R^7 は、好ましくはアルキル、より好ましくはメチルである。

【0054】

一実施形態では、好ましい式 I の化合物は、式 I c の化合物：

【0055】

【化13】



ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物であり、式中、 X^1 および X^2 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、好ましくはHまたはFを表し、より好ましくは、 X^1 はFを表し、 X^2 はHを表し、 X^3 は、不在であるか、または $-O^-$ を表し、好ましくは、 X^3 は不在であり、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、 $C1 \sim C6$ アルキル、アルコキシ、ハロアルキルを表し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、 CO -アルキル、アルキルを含む群から選択され

る1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表し、好ましくは、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、またはメチル、好ましくはHまたはメチル、より好ましくはHを表し、

R^4 、 R^5 、および R^6 は、それぞれ独立に、

・水素原子、

・直鎖または分枝鎖C1～C10アルキル、好ましくはメチル、エチル、またはプロピル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、CO-アルキルを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す]、

・ピペリジン、ピロリジン、ピペラジンから選択されることが好ましいヘテロシクリル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、CO-アルキル、アルキルを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す]、

・ $-CO-R^{10}$ または $-SO_2R^{10}$ [R^{10} は、アルキル、ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、またはテトラヒドロチオピランジオキシド）から選択される基を表し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、CO-アルキル、アルキルを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す]

を表し、

・ R^4 、 R^5 、およびこれらが結合している窒素原子は、一緒になって、環を形成しており、前記環は、モルホリン、ピペラジン、またはピペリジンから選択されることが好ましいヘテロシクリルであることが好ましく、そのヘテロシクリルは、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^{11}$ 、 SO_2R^7 、アリール、CO-アルキル、アルキルを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表し、 R^{11} は、水素原子、またはアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表し、あるいは R^{11} は、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^{12} 、 $COOR^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}COR^{13}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、

10

20

30

40

50

SO_2R^{12} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 SO_2R^{12} 、アリールを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよいアルキル基を表し、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す。

【0056】

別の実施形態では、式Icまたは薬学的に許容できるその塩において、 X^1 および X^2 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、好ましくはHまたはF、より好ましくは、 X^1 はFを表し、 X^2 はHを表し、

X^3 は、不在であるか、または $-\text{O}-$ を表し、好ましくは、 X^3 は不在であり、

R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、C1～C6アルキル、アルコキシ、ハロアルキルを表し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 COOR^7 、 CONR^7R^8 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、 $\text{CO}-$ アルキル、またはアルキルから選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または COOH から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表し、好ましくは、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、またはメチル、好ましくはHまたはメチル、より好ましくはHを表し、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、それぞれ独立に、

・水素原子、

・直鎖または分枝鎖C1～C10アルキル、好ましくはメチル、エチル、またはプロピル〔ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 COOR^7 、 CONR^7R^8 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SOR^7 、アリール、または $\text{CO}-$ アルキルから選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す〕、

・ピペリジン、ピロリジン、ピペラジンから選択されることが好ましいヘテロシクリル〔ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 COOR^7 、 CONR^7R^8 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、 $\text{CO}-$ アルキル、またはアルキルから選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または COOH から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す〕、

・ $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ または $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 〔 R^{10} は、アルキル、ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、またはテトラヒドロチオピランジオキシド）から選択される基を表し、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 COOR^7 、 CONR^7R^8 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SOR^7 、アリール、 $\text{CO}-$ アルキル、またはアルキルから選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または COOH から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す〕を表し、

10

20

30

40

50

・ R^4 、 R^5 、およびこれらが結合している窒素原子は、一緒になって、環を形成しており、前記環は、モルホリン、ピペラジン、またはピペリジンから選択されることが好ましいヘテロシクリルであることが好ましく、そのヘテロシクリルは、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^{11}$ 、 SO_2R^7 、アリール、 CO -アルキル、またはアルキルから選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $C1 \sim C6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表し、 R^{11} は、水素原子、またはアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表し、あるいは R^{11} は、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^{12} 、 $COOR^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}COR^{13}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 SO_2R^{12} 、 $SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 SO_2R^{12} 、もしくはアリールから選択される3つまでの置換基で置換されていてもよいアルキル基を表し、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立に、水素原子、または $C1 \sim C6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す。

10

20

【0057】

式I cの別の実施形態では、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、式Iで規定したとおりであり、 R^4 は、

水素原子、

直鎖もしくは分枝鎖の $C1 \sim C10$ アルキル、メチル、エチル、もしくはプロピル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、または CO -($C1 \sim C6$)アルキルからなる1、2、または3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $C1 \sim C6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]、または

30

ピペリジン、テトラヒドロピラン、ピロリジン、もしくはピペラジンであるヘテロシクリル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、 CO -アルキル、またはアルキルからなる1、2、または3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ からなる1つまたは複数の独立に選択される基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $C1 \sim C6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]である。

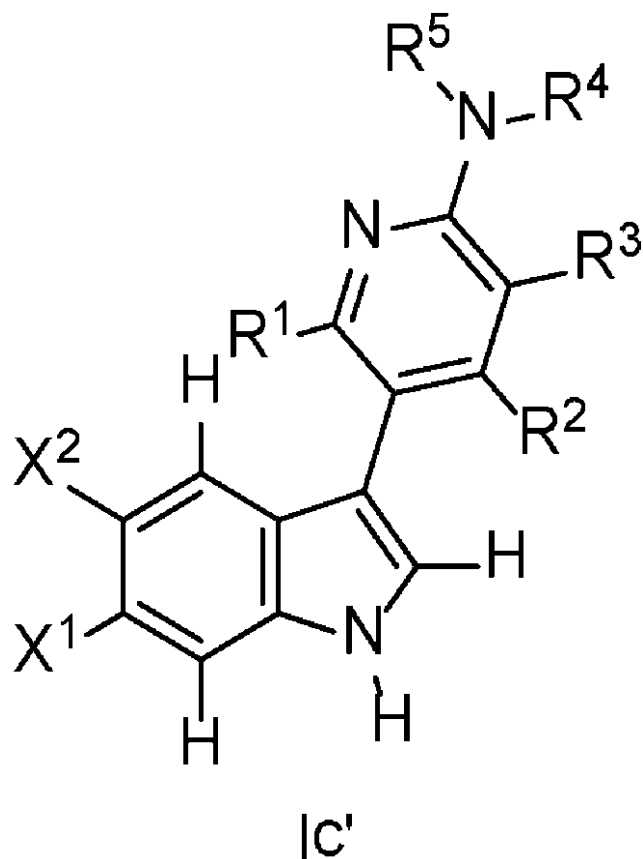
40

【0058】

一実施形態では、好ましい式I cの化合物は、式I c'の化合物：

【0059】

【化 1 4】



10

20

ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物であり、式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は、式Icで規定したとおりである。一実施形態では、化合物は、式Icおよび式Ic'の薬学的に許容できる塩である。

【0060】

一実施形態では、式Icおよび／または式Ic'において、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、それぞれ独立に、水素原子、またはメチル、エチル、もしくはプロピルからなる直鎖もしくは分枝鎖のC1～C10アルキルを表し、これらはいずれも、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、もしくはCO-アルキルからなる1、2、もしくは3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、C1～C4アルキルアミノ、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表し、もしくは R^4 、 R^5 、および R^6 は、それぞれ独立に、ヘテロシクリル、好ましくは、ピペリジン、ピロリジン、もしくはピペラジンを表し、これらはいずれも、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、CO-アルキル、もしくはアルキルからなる1、2、もしくは3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、もしくはCOOHから選択される1つもしくは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはC1～C4アルキルアミノからなる置換されていてもよい基を表し、もしくは R^4 、 R^5 、および R^6 はまた、それぞれ独立に、 $-CO-R^{10}$ もしくは $-SO_2R^{10}$ である場合もあり、 R^{10} は、アルキル、アミノ、モルホリンであるC3-シクロア

30

40

50

ルキル、もしくは

ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、もしくはテトラヒドロチオピランジオキシドから選択されるヘテロシクリルを表し、C 3-シクロアルキルもしくはヘテロ環は、ハロゲン、ヒドロキシル、OR⁷、COOR⁷、CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸、NR⁷R⁸、SO₂R⁷、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷SO₂R⁸、SOR⁷、アリール、CO-アルキル、もしくはアルキルからなる1、2、もしくは3つの独立に選択される置換基で置換されているとしてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、もしくはCOOHのうちの1つもしくは複数で置換されているとしてもよく、R⁷およびR⁸は、それぞれ独立に、水素原子、またはC 1~C 6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されているともよい基を表し、または

R⁴、R⁵、およびこれらが結合している窒素原子は、一緒になって、環を形成しているとしてもよく、前記環は、オキソ、ハロゲン、ヒドロキシル、OR⁷、COOR⁷、CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸、NR⁷R⁸、SO₂R⁷、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷SO₂R¹¹、SO₂R⁷、アリール、CO-(C 1~C 6)アルキル、もしくはC 1~C 6アルキルからなる1、2、もしくは3つの独立に選択される置換基で置換されているとしてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、もしくはCOOHのうちの1つもしくは複数で置換されているとしてもよく、R⁷およびR⁸は、それぞれ独立に、水素原子、またはC 1~C 6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されているともよい基を表し、R¹¹は、水素原子、またはアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されているともよい基を表し、もしくはR¹¹は、ヘテロシクリル、もしくはハロゲン、ヒドロキシル、OR¹²、COOR¹²、CONR¹²R¹³、NR¹²COR¹³、NR¹²R¹³、SO₂R¹²、SO₂NR¹²R¹³、NR¹²SO₂R¹³、SO₂R¹²、もしくはアリールからなる1、2、もしくは3つの独立に選択される置換基で置換されているともよいC 1~C 6アルキル基を表し、R¹²およびR¹³は、それぞれ独立に、水素原子、またはC 1~C 6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されているともよい基を表す。

【0061】

特定の実施形態によれば、式I cまたはI c'において、X¹はFを表し、X²はHを表す。別の特定の実施形態によれば、式I cまたはI c'において、X¹はFを表し、X²はFを表す。特定の実施形態によれば、式I cまたはI c'において、R¹、R²、およびR³は、水素原子を表す。詳細な実施形態によれば、式I cまたはI c'において、X¹はFを表し、X²はHを表し、R¹、R²、およびR³は、水素原子を表す。別の特定の実施形態によれば、式I cまたはI c'において、X¹はFを表し、X²はFを表し、R¹、R²、およびR³は、水素原子を表す。

【0062】

特定の実施形態によれば、式I cまたはI c'において、R⁵は、水素原子を表す。特定の実施形態によれば、式I cまたはI c'において、R⁴およびR⁵は、水素原子を表す。

【0063】

特定の実施形態によれば、式I cまたはI c'において、X¹はFを表し、X²はHを表し、R¹、R²、およびR³は、水素原子を表し、R⁵は、水素原子を表す。別の特定の実施形態によれば、式I cまたはI c'において、X¹はFを表し、X²はFを表し、R¹、R²、およびR³は、水素原子を表し、R⁵は、水素原子を表す。

【0064】

特定の実施形態によれば、式I cまたはI c'において、R⁵は、アルキル、好ましくはメチルを表す。特定の実施形態によれば、式I cまたはI c'において、R⁴およびR

⁵ は、アルキル基を表す。

【0065】

特定の実施形態によれば、式 I c または I c' において、R⁴ は、置換されていてもよいアルキル、好ましくは、置換されていてもよいメチル、置換されていてもよいエチル、または置換されていてもよいプロピルを表す。この実施形態において、アルキル基は、ヒドロキシル、COOR⁷、CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸、NR⁷R⁸、SO₂R⁷、NR⁷SO₂R⁸ で置換されていることが好ましく、R⁷ および R⁸ は、それぞれ独立に、水素原子、またはアルキル基を表すことが好ましく、アルキル基は、NHCOMe、NHHSO₂Me、SO₂Me、SO₂NH₂、CONH₂、NMe₂、OH、またはCOOH で置換されていることがより好ましい。

10

【0066】

別の特定の実施形態によれば、式 I c または I c' において、R⁴ は、置換されていてもよいヘテロシクリル、好ましくは、置換されていてもよいピペリジンを表す。一実施形態によれば、ピペリジンは、アルキル基、好ましくはメチルもしくはエチル、またはSO₂R⁷ で置換されており、R⁷ は、式 I c で規定したとおりであり、R⁷ は、好ましくはアルキル、より好ましくはメチルである。

【0067】

特定の実施形態によれば、式 I c または I c' において、R⁴、R⁵、およびこれらが結合している窒素原子は、一緒になって、環を形成しており、前記環は、置換されていてもよいモルホリン、ピペラジン、またはピペリジンから選択されることが好ましいヘテロシクリルであることが好ましい。この実施形態において、ヘテロシクリル基は、NR⁷COR⁸、SO₂R⁷、NR⁷SO₂R¹¹、CO-アルキル、アルキルで置換されていることが好ましく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOH から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、R⁷ および R⁸ は、それぞれ独立に、水素原子、または置換されていてもよいアルキルを表し、R¹¹ は、ハロゲン、ヒドロキシル、OR¹²、COOR¹²、CONR¹²R¹³、NR¹²COR¹³、NR¹²R¹³、SO₂R¹²、SO₂NR¹²R¹³、NR¹²SO₂R¹³、SO₂R¹²、アリールを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよいアルキル基を表し、R¹² および R¹³ は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1~C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す。特定の実施形態によれば、ヘテロシクリル基は、Me、COCH₂NH₂、SO₂Me、NHCOCH₂NH₂、またはNHHSO₂Me で置換されている。

20

30

【0068】

好ましい実施形態によれば、R⁴、R⁵、およびこれらが結合している窒素原子は、一緒になって、置換されていてもよい、モルホリン、ピペラジン、またはピペリジン、より好ましくは、モルホリン、4-メチルピペラジン-1-イル、4-(2-アミノエタノン)-ピペラジン-1-イル、4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル、4-(2-アミノ-N-アセトアミド)-ピペリジン-1-イル、または4-N-メタンスルホンアミドピペリジン-1-イルを形成している。

40

【0069】

別の特定の実施形態によれば、式 I c または I c' において、R⁴ は、-CO-R¹⁰ を表し、R¹⁰ は、アルキルまたはヘテロシクリルから選択される基、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、ピペリジン、ピペラジン、またはテトラヒドロチオピランジオキシドを表す。この実施形態において、アルキル基またはヘテロシクリル基は、好ましくはNH₂、アリール、またはCO-アルキル、より好ましくはNH₂、フェニル、またはCOMe で置換されていることもある。

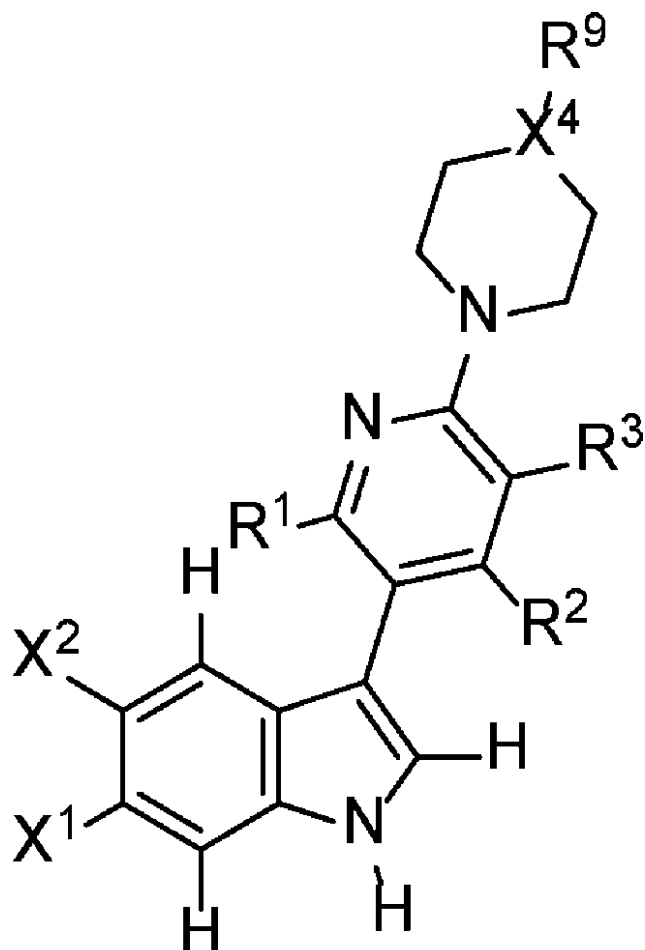
【0070】

一実施形態では、好ましい式 I c の化合物は、式 I c-1 の化合物：

【0071】

50

【化 1 5】



Ic-1

ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物であり、式中、
 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、式Icで規定したとおりであり、
 X^4 は、CH、N、またはOを表し、

R^9 は、不在であるか、またはH、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^{11}$ 、 SO_2R^7 、アリーール、CO-アルキル、アルキルを表し、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6
 アルキル、アリーール、アリーールアルキル、アルキルアリーール、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、アルキルヘテロアリーール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表し、 R^{11} は、水素原子、またはアリーール、アリーールアルキル、アルキルアリーール、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、アルキルヘテロアリーール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表し、あるいは R^{11} は、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^{12} 、 $COOR^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}COR^{13}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 SO_2R^{12} 、 $SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 SO_2R^{12} 、アリーールを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよいアルキル基を表し、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリーール、アリーールアルキル、アルキルアリーール、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、アル

キルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す。

【0072】

一実施形態では、式 I c - I の化合物または薬学的に許容できるその塩において、X 1、X 2、R 1、R 2、および R 3 は、式 I c で規定したとおりであり、

X 4 は、CH、N、または O を表し、

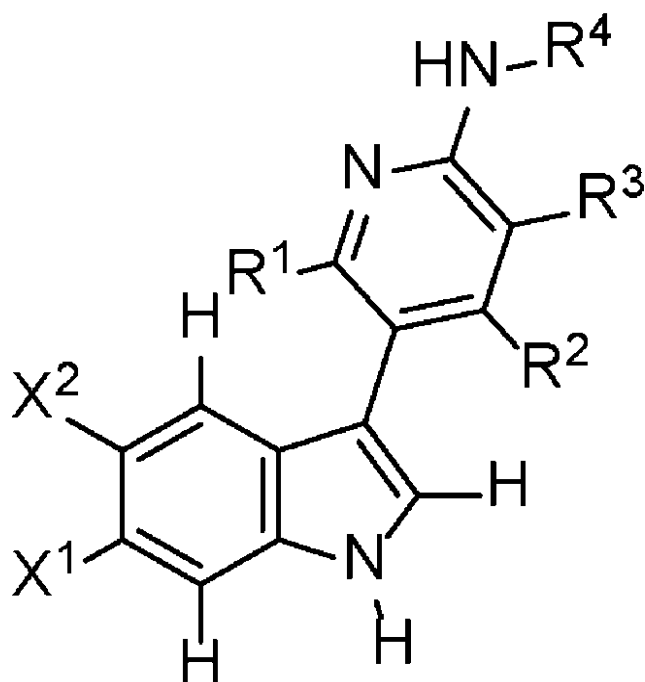
R 9 は、不在であるか、または H、ハロゲン、ヒドロキシル、OR 7、COOR 7、CONR 7 R 8、NR 7 COR 8、NR 7 R 8、SO 2 R 7、SO 2 NR 7 R 8、NR 7 SO 2 R 1 1、SO 2 R 7、アリール、CO-アルキル、もしくはアルキルを表し、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または COOH から選択される 1 つまたは複数の基で置換されていてもよく、R 7 および R 8 は、それぞれ独立に、水素原子、または C 1 ~ C 6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表し、R 1 1 は、水素原子、またはアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表し、あるいは R 1 1 は、ハロゲン、ヒドロキシル、OR 1 2、COOR 1 2、CONR 1 2 R 1 3、NR 1 2 COR 1 3、NR 1 2 R 1 3、SO 2 R 1 2、SO 2 NR 1 2 R 1 3、NR 1 2 SO 2 R 1 3、SO 2 R 1 2、もしくはアリールから選択される 3 つまでの置換基で置換されていてもよいアルキル基を表し、R 1 2 および R 1 3 は、それぞれ独立に、水素原子、または C 1 ~ C 6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す。

【0073】

一実施形態では、好ましい式 I c の化合物は、式 I c - 2 の化合物：

【0074】

【化 16】



Ic-2

ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物であり、式中、

X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、式I cで規定したとおりであり、 R^4 は、

- ・水素原子、
- ・直鎖または分枝鎖C 1～C 10アルキル、好ましくはメチル、エチル、またはプロピル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、C Oーアルキルを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC 1～C 6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す]、
- ・ピペリジン、ピロリジン、ピペラジンから選択されることが好ましいヘテロシクリル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、C Oーアルキル、アルキルを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC 1～C 6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す]、
- ・ $-CO-R^{10}$ または $-SO_2R^{10}$ [R^{10} は、アルキル、ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、またはテトラヒドロチオピランジオキシド）から選択される基を表し、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、C Oーアルキル、アルキルを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC 1～C 6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す]

10

20

30

40

50

【0075】

I cおよびI c-2の式または薬学的に許容できるその塩の実施形態では、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、式I cで規定したとおりであり、 R^4 は、

- ・水素原子、
- ・直鎖または分枝鎖のC 1～C 10アルキル、好ましくはメチル、エチル、またはプロピル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、またはC Oーアルキルから選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC 1～C 6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す]、
- ・ピペリジン、ピロリジン、ピペラジンから選択されることが好ましいヘテロシクリル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、C Oーアルキル、またはアルキルから選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC 1～C 6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択

される置換されていてもよい基を表す]、

・ $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ または $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ [R^{10} は、アルキル、ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、またはテトラヒドロチオピランジオキシド）から選択される基を表し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 COOR^7 、 CONR^7R^8 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SOR^7 、アリール、 CO -アルキル、アルキルから選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または COOH から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す]

【0076】

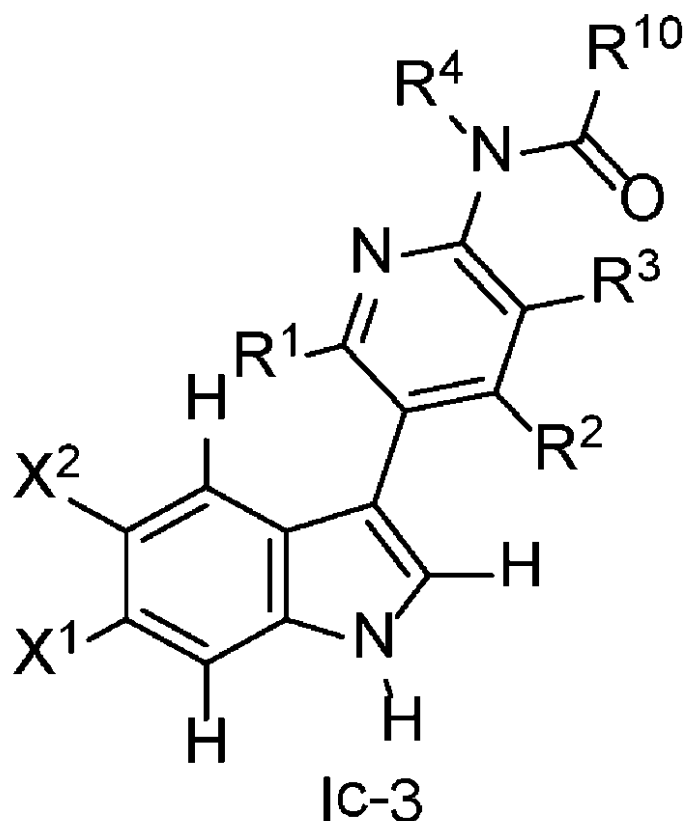
一実施形態では、 Ic および $\text{Ic}-2$ の式または薬学的に許容できるその塩において、 X^4 は、 CH 、 N 、または O を表し、 R^9 は、不在であるか、または H 、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 COOR^7 、 CONR^7R^8 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 SO_2R^7 、アリール、 CO -アルキル、アルキルを表し、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または COOH からなる1つまたは複数の独立に選択される基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノからなる置換されていてもよい基を表し、 R^{11} は、水素原子、またはアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表し、あるいは R^{11} は、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^{12} 、 COOR^{12} 、 $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{COR}^{13}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 SO_2R^{12} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 SO_2R^{12} 、もしくはアリールからなる1、2、もしくは3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよいアルキル基を表し、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立に、水素原子、または $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す。

【0077】

一実施形態では、好ましい式 Ic の化合物は、式 $\text{Ic}-3$ の化合物：

【0078】

【化 17】



10

20

ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物であり、式中、
 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、式 Ic で規定したとおりであり、

R^4 は、

・水素原子、

・直鎖または分枝鎖 C1～C10 アルキル、好ましくはメチル、エチル、またはプロピル
 [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、C
 Oーアルキルを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、 R^7 お
 よび R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または C1～C6 アルキル、アリール、アリー
 ルアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘ
 テロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す]、

・ピペリジン、ピロリジン、ピペラジンから選択されることが好ましいヘテロシクリル [ハ
 ロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、C
 Oーアルキル、アルキルを含む群から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、
 アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ から選択される1
 つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原
 子、または C1～C6 アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテ
 ロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される
 置換されていてもよい基を表す]、

・ $-CO-R^{10}$ または $-SO_2R^{10}$ [R^{10} は、アルキル、ヘテロシクリル（好まし
 くは、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、またはテトラヒドロチオピランジオキシド）
 から選択される基を表し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、
 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、C
 Oーアルキル、アルキルを含む群から選択される3

30

40

50

つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す]

【0079】

式Ic-3または薬学的に許容できるその塩の別の実施形態では、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、式Icで規定したとおりであり、
 R^4 は、

- ・水素原子、
- ・直鎖または分枝鎖C1～C10アルキル、好ましくは、メチル、エチル、またはプロピル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、またはCO-アルキルから選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す]、
- ・ピペリジン、ピロリジン、ペペラジンから選択されることが好ましいヘテロシクリル [ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、CO-アルキル、またはアルキルから選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す]、
- ・ $-CO-R^{10}$ または $-SO_2R^{10}$ [R^{10} は、アルキル、ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリジン、ピロリジン、ペペラジン、またはテトラヒドロチオピランジオキシド）から選択される基を表し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、CO-アルキル、またはアルキルから選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHのうちの1つまたは複数で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す]

【0080】

一実施形態では、式Ic-3において、 R^4 は、水素原子；またはメチル、エチル、もしくはプロピルから選択される直鎖もしくは分枝鎖のC1～C10アルキル [これらはいずれも、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、アリール、またはCO-(c1～C6)アルキルからなる1、2、または3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノからなる置換されていてもよい基を表す]、

(vi) ピペリジン、ピロリジン、ペペラジン、もしくはテトラヒドロピランから選択されるヘテロシクリル [これらはいずれも、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$

、 CONR^7R^8 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SO_2R^7 、アリール、 $\text{CO}-(\text{C}1\sim\text{C}6)$ アルキル、または $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキルからなる1、2、または3つの独立に選択される置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または COOH からなる1つまたは複数の独立に選択される基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す]、または

(v i i i) $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ もしくは $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ [R^{10} は、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキル、アミノ、 $\text{C}3$ シクロアルキル、モルホリン、またはピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、もしくはテトラヒドロチオピランジオキシドから選択されるヘテロシクリルからなる、置換されていてもよい基を表し、置換されていてもよい基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 COOR^7 、 CONR^7R^8 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SOR^7 、アリール、 $\text{CO}-(\text{C}1\sim\text{C}6)$ アルキル、またはアルキルからなる1、2、または3つの独立に選択される置換基を有し、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または COOH から独立になる1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す]

10

20

を表す。

【0081】

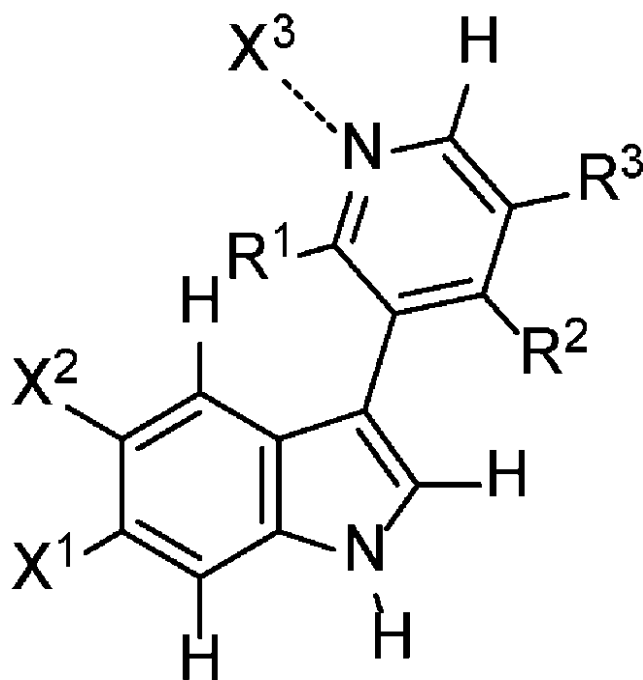
特定の実施形態によれば、式I c-3において、 R^4 はHである。

【0082】

一実施形態では、好ましい式Iの化合物は、式Idの化合物：

【0083】

【化 1 8】



Id

10

20

30

40

ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物であり、式中、
 X^1 および X^2 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、好ましくはHまたはFを表し、より好ましくは、 X^1 はFを表し、 X^2 は、HまたはFを表し、
 X^3 は、不在であるか、または $-O^-$ を表し、好ましくは、 X^3 は不在であり、
 R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、C1～C6アルキル、アル
 コキシ、ハロアルキルを表し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$
 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリー
 ル、CO-アルキル、アルキルを含む群から選択され
 る、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロ
 キシル、アミノ、またはCOOHから選択される1つまたは複数の基で置換されていても
 よく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリ
 ール、アリーラルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリーラルキル
 、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表し、好ま
 しくは、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、またはメチル、好
 ましくはHまたはメチル、より好ましくはHを表す。

【0084】

一実施形態では、式 Id または薬学的に許容できるその塩において、 X^1 および X^2 は
 、それぞれ独立に、H、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、好ましくはHまたはFを表
 し、より好ましくは、 X^1 はFを表し、 X^2 は、HまたはFを表し、
 X^3 は、不在であるか、または $-O^-$ を表し、好ましくは、 X^3 は不在であり、
 R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、C1～C6アルキル、アル
 コキシ、ハロアルキルを表し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、 OR^7 、 $COOR^7$
 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7R^8 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SO_2R^7 、アリー
 ル、CO-アルキル、またはアルキルから選択される
 、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキ

50

シル、アミノ、またはCOOHから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表し、好ましくは、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、またはメチル、好ましくはHまたはメチル、より好ましくはHを表す。

【0085】

一実施形態では、式Id'において、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、すべてがHではない。別の実施形態では、 X^1 または X^2 は、独立に、HまたはFである。さらに別の実施形態では、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、またはメチルを表す。

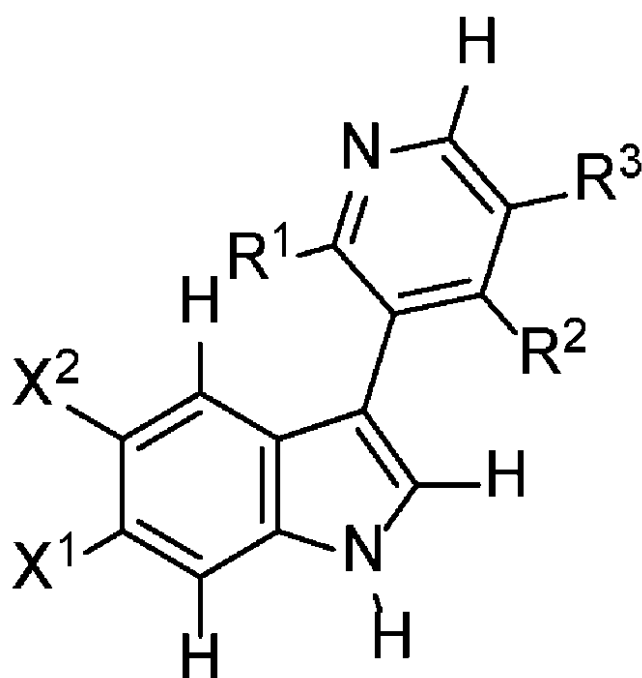
10

【0086】

一実施形態では、好ましい式Idの化合物は、式Id'の化合物：

【0087】

【化19】



20

Id'

30

ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物であり、式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、式Idで規定したとおりである。

40

【0088】

特定の実施形態によれば、式IdまたはId'において、 X^1 はFを表し、 X^2 はHを表す。別の特定の実施形態によれば、式IdまたはId'において、 X^1 はFを表し、 X^2 はFを表す。特定の実施形態によれば、式IdまたはId'において、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、すべてが水素原子を表す。特定の実施形態によれば、式IdまたはId'において、 R^1 、 R^2 、および R^3 のうちの1つがアルキル基、好ましくはメチルを表し、他は水素原子を表す。

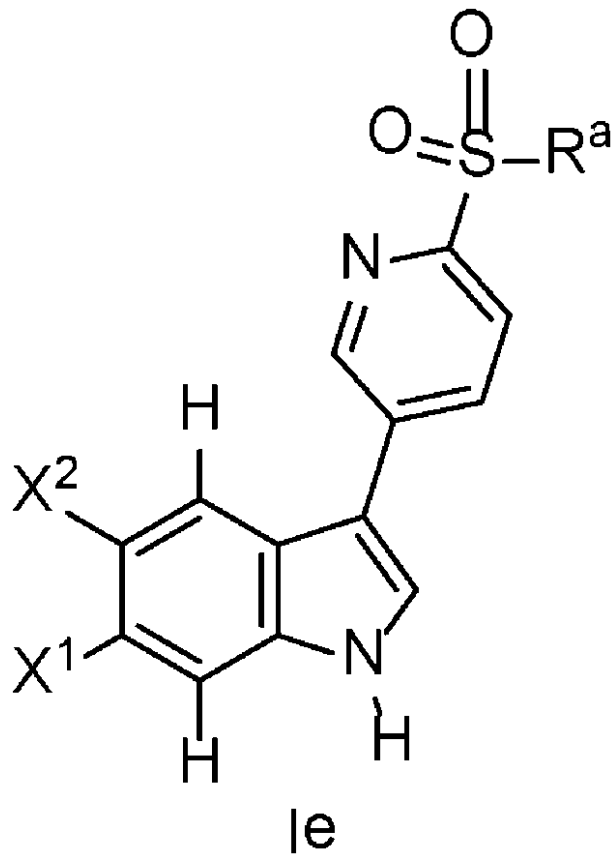
【0089】

化合物は、式Ie：

【0090】

50

【化 20】



または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物である場合もあり、式中、 X^1 および X^2 は、それぞれ独立に、 X^1 および X^2 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、シアノ、または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 R^a は、アミノ、ピペラジン、 SO_2 ($C_1 \sim C_4$ アルキル) で置換されているピペラジン、または $NR^b R^{b'}$ であり、 R^b は、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 $R^{b'}$ は、 $CH_2CH_2CONH_2$ または $CH_2-CH_2-N(H)(R^c)-R^d$ であり、 R^c は、 SO_2 または CO であり、 R^d は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはアミノである。一実施形態では、 R^a は、 C_1 アルキルで置換されていてもよいピペラジンである。別の実施形態では、 R^a は、 $NR^b R^{b'}$ であり、 R^b は、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 $R^{b'}$ は、 $CH_2-CH_2-N(H)(R^c)-R^d$ であり、 R^c は、 SO_2 または CO であり、 R^d は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはアミノである。さらに別の実施形態では、 R^b は、 C_1 アルキルである。別の実施形態では、 R^d は、 C_1 アルキルまたはアミノである。

【0091】

化合物は、式 I f :

【0092】

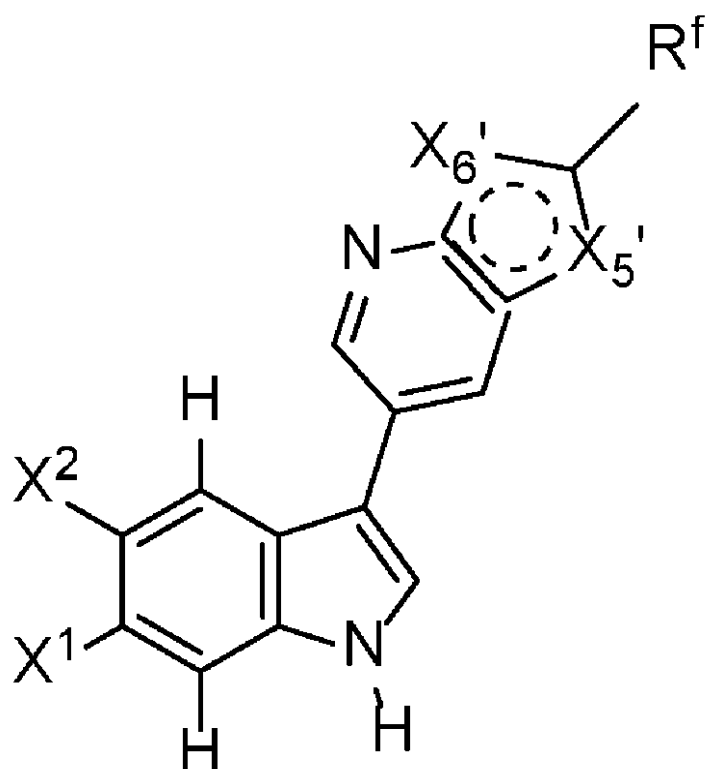
10

20

30

40

【化 2 1】



10

20

を有する場合もあり、式中、 $X_{6'}$ または $X_{5'}$ の一方はNであり、他方は、O、 CH_2 、 NR^{16} から選択され、 R^{16} は、HまたはC1～C4アルキルであり、 R^f は、H、C1～C4アルキル、ヒドロキシ、またはオキソである。

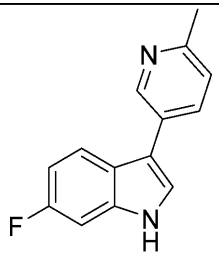
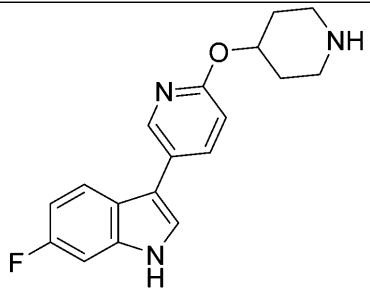
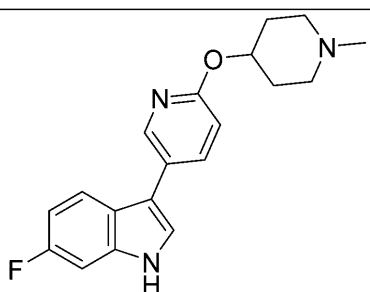
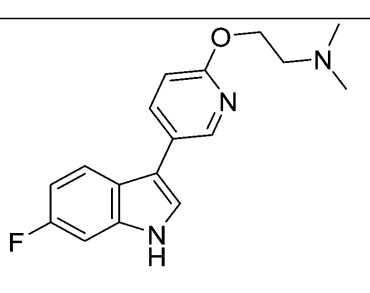
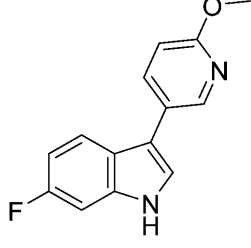
【0093】

実例となる式Iの化合物を以下で表1に示す。

【0094】

【表 1 - 1】

表 1

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
1		6-フルオロ-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-1 <i>H</i> -インドール	226.25
2		6-フルオロ-3-(6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-1 <i>H</i> -インドール	311.36
3		6-フルオロ-3-(6-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1 <i>H</i> -インドール	325.39
4		2-((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)- <i>N,N</i> -ジメチルエタンアミン	299.35
5		6-フルオロ-3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1 <i>H</i> -インドール	242.25

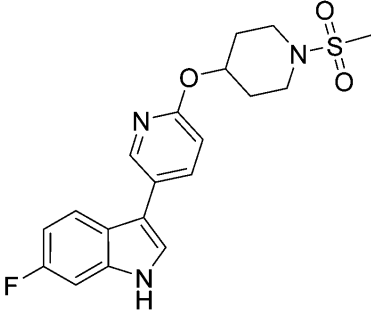
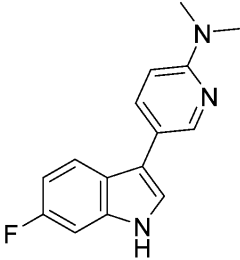
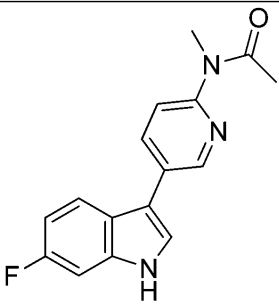
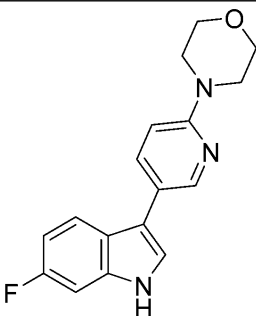
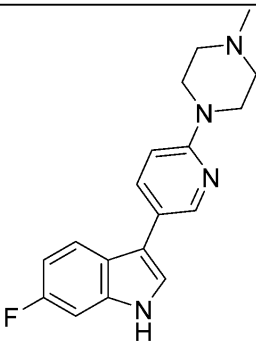
10

20

30

40

【表 1 - 2】

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
6		5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)- <i>N</i> -(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-アミン	389.45
7		5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)- <i>N,N</i> -ジメチルピリジン-2-アミン	255.30
8		<i>N</i> -(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)- <i>N</i> -メチルアセトアミド	283.30
9		4-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)モルホリン	297.33
10		6-フルオロ-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1 <i>H</i> -インドール	310.38

10

20

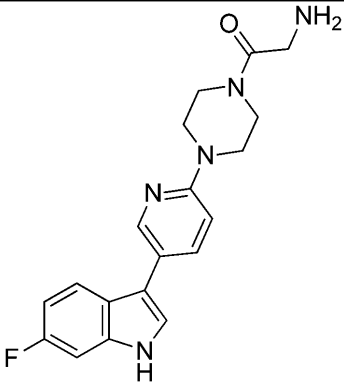
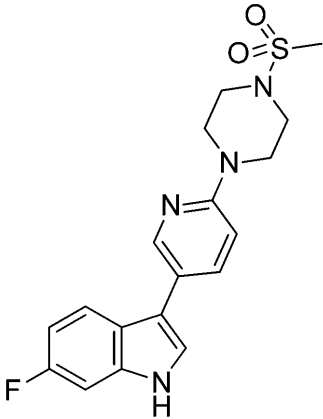
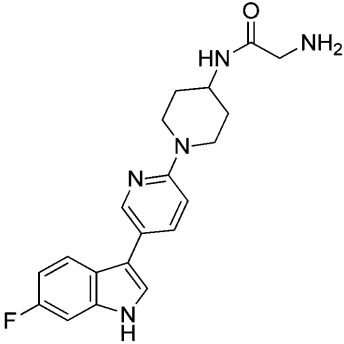
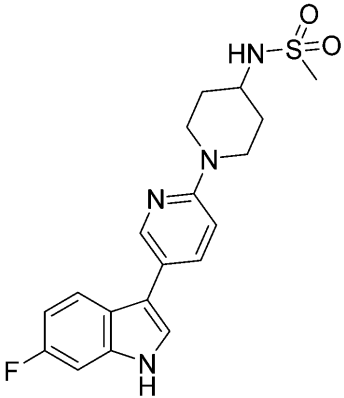
30

40

50

【 0 0 9 6 】

【 表 1 - 3 】

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
11		2-アミノ-1-(4-(5-(6-フル オロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イ ル)ピリジン-2-イル)ピペ ラジン-1-イル)エタノン	353.39
12		6-フルオロ-3-(6-(4-(メチ ルスルホニル)ピペラジン -1-イル)ピリジン-3-イル)- 1 <i>H</i> -インドール	374.43
13		2-アミノ- <i>N</i> -(1-(5-(6-フル オロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イ ル)ピリジン-2-イル)ピペ リジン-4-イル)アセトアミ ド	367.42
14		<i>N</i> -(1-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> - インドール-3-イル)ピリジ ン-2-イル)ピペリジン-4- イル)メタンスルホンアミ ド	388.46

10

20

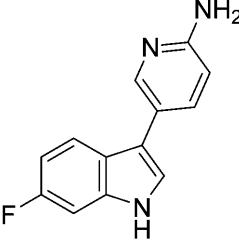
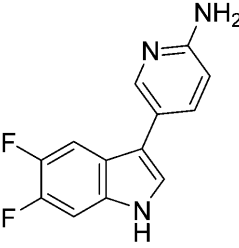
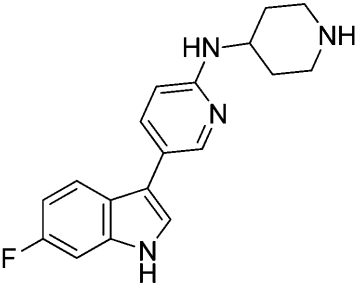
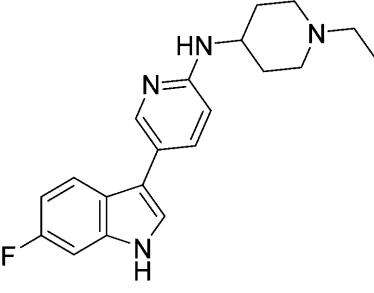
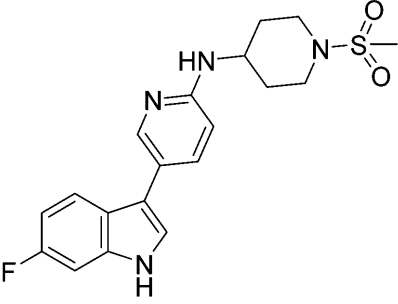
30

40

50

【 0 0 9 7 】

【 表 1 - 4 】

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
15		5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-アミン	227.24
16		5-(5,6-ジフルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-アミン	245.23
17		5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)- <i>N</i> -(ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-アミン	310.37
18		<i>N</i> -(1-エチルピペリジン-4-イル)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-アミン	338.43
19		5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)- <i>N</i> -(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-アミン	388.46

10

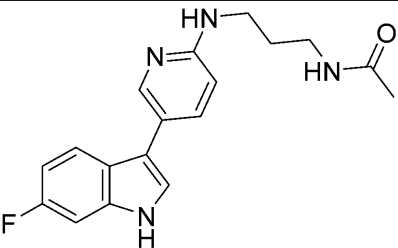
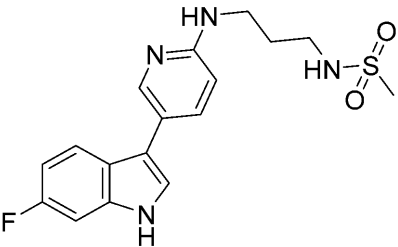
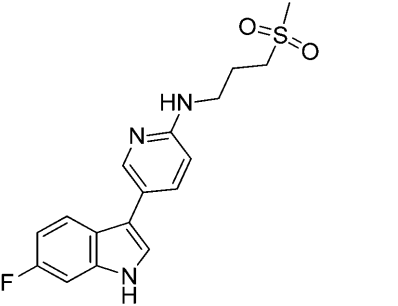
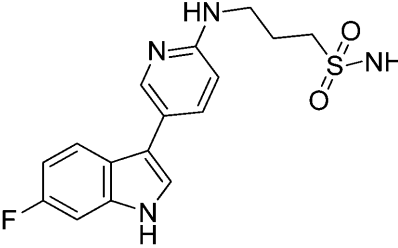
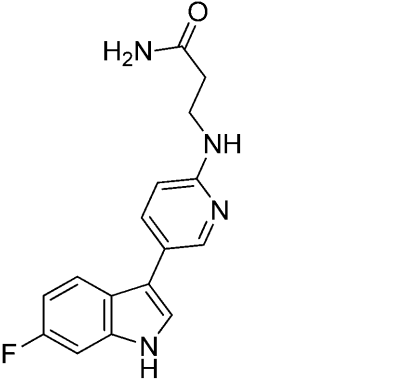
20

30

40

【 0 0 9 8 】

【表 1 - 5】

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
20		<i>N</i> -(3-((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロピル)アセトアミド	326.38
21		<i>N</i> -(3-((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロピル)メタンスルホンアミド	362.42
22		5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)- <i>N</i> -(3-(メチルスルホニル)プロピル)ピリジン-2-アミン	347.41
23		3-((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン-1-スルホンアミド	348.40
24		3-((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパンアミド	298.32

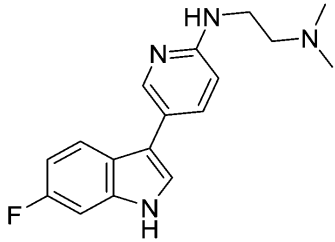
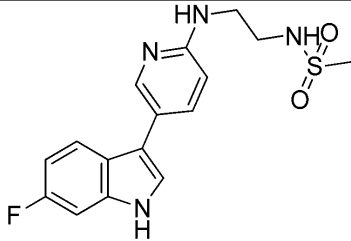
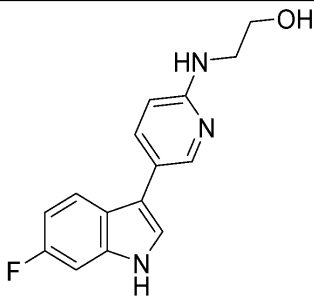
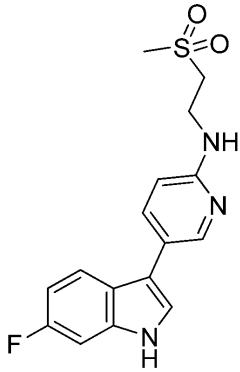
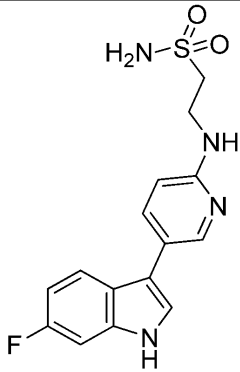
10

20

30

40

【表 1 - 6】

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
25		<i>N</i> ¹ -(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)- <i>N</i> ² , <i>N</i> ² -ジメチルエタン-1,2-ジアミン	298.37
26		<i>N</i> -(2-((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)エチル)メタンサルホンアミド	348.40
27		2-((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)エタノール	271.30
28		5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)- <i>N</i> -(2-(メチルスルホニル)エチル)ピリジン-2-アミン	333.38
29		2-((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)エタンサルホンアミド	334.37

10

20

30

40

50

【 0 1 0 0 】

【 表 1 - 7 】

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
30		2-((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)酢酸	285.28
31		2-((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)アセトアミド	284.29
32		((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)メタンスルホンアミド	320.34
33		5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)- <i>N</i> -メチルピリジン-2-アミン	241.26
34		5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)- <i>N</i> -メチルピリジン-2-アミン	241.27

10

20

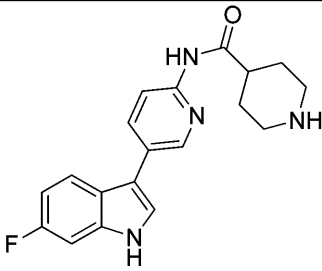
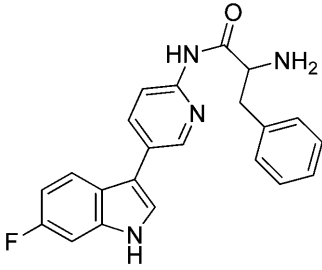
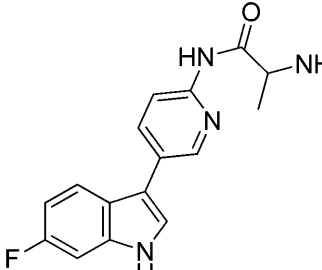
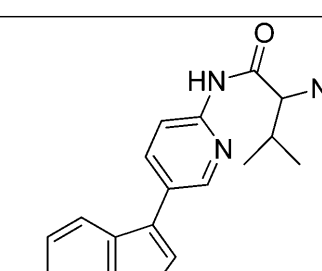
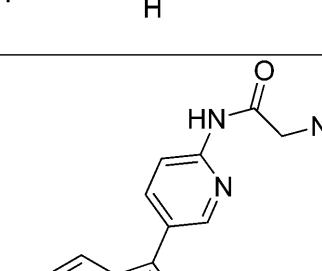
30

40

50

【 0 1 0 1 】

【 表 1 - 8 】

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
35		<i>N</i> -(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	338.38
36		2-アミノ- <i>N</i> -(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-フェニルプロパンアミド	374.41
37		2-アミノ- <i>N</i> -(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)プロパンアミド	298.32
38		2-アミノ- <i>N</i> -(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メチルブタンアミド	326.37
39		2-アミノ- <i>N</i> -(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	284.29

10

20

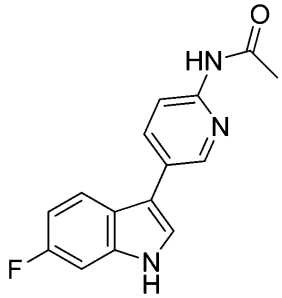
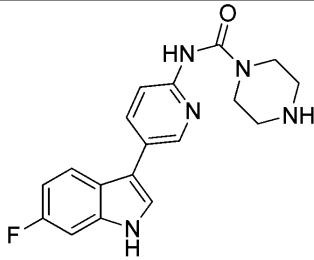
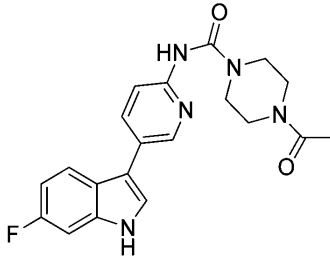
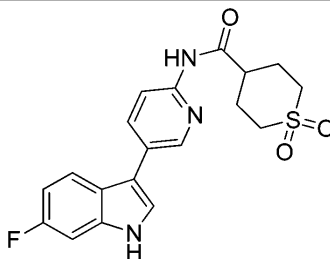
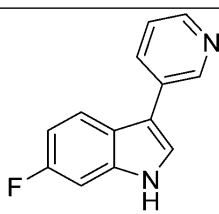
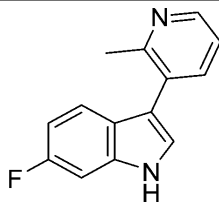
30

40

【 0 1 0 2 】

50

【表 1 - 9】

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
40		<i>N</i> -(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	269.27
41		<i>N</i> -(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド	339.37
42		4-アセチル- <i>N</i> -(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド	381.40
43		<i>N</i> -(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロ-2 <i>H</i> -チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	387.43
44		6-フルオロ-3-(ピリジン-3-イル)-1 <i>H</i> -インドール	212.23
45		6-フルオロ-3-(2-メチルピリジン-3-イル)-1 <i>H</i> -インドール	226.25

10

20

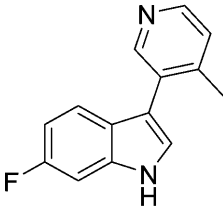
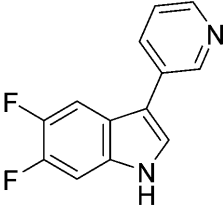
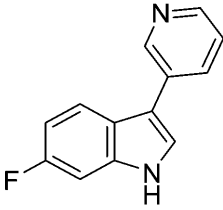
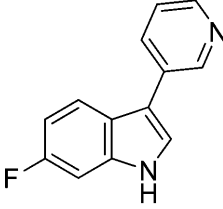
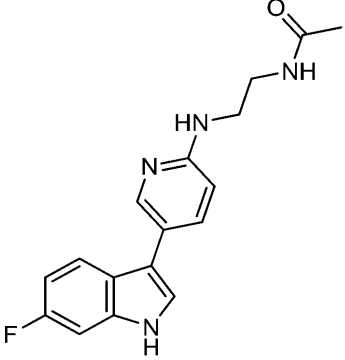
30

40

50

【 0 1 0 3 】

【 表 1 - 1 0 】

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
46		6-フルオロ-3-(4-メチルピ リジン-3-イル)-1 <i>H</i> -インド ール	226.25
47		5,6-ジフルオロ-3-(ピリジ ン-3-イル)-1 <i>H</i> -インドール	230.22
48		6-フルオロ-3-(5-メチルピ リジン-3-イル)-1 <i>H</i> -インド ール	226.25
49		3-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インド ール-3-イル)ピリジン 1- オキシド	228.23
50		<i>N</i> -(2-((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> - インドール-3-イル)ピリジ ン-2-イル)アミノ)エチル) アセトアミド	312.34

10

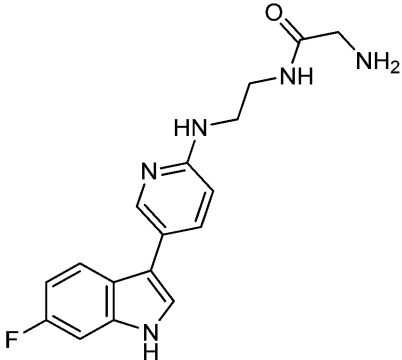
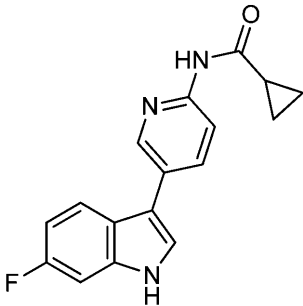
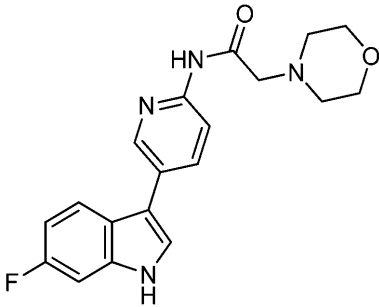
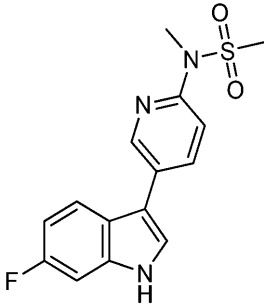
20

30

40

【 0 1 0 4 】

【表 1 - 1 1】

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
51		2-アミノ-N-(2-((5-(6-フル オロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イ ル)ピリジン-2-イル)アミ ノ)エチル)アセトアミド	327.36
52		<i>N</i> -(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -イン ドール-3-イル)ピリジン- 2-イル)シクロプロパンカ ルボキサミド	295.31
53		<i>N</i> -(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -イン ドール-3-イル)ピリジン- 2-イル)-2-モルホリノアセ トアミド	354.38
54		<i>N</i> -(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -イン ドール-3-イル)ピリジン- 2-イル)- <i>N</i> -メチルメタンス ルホンアミド	319.35

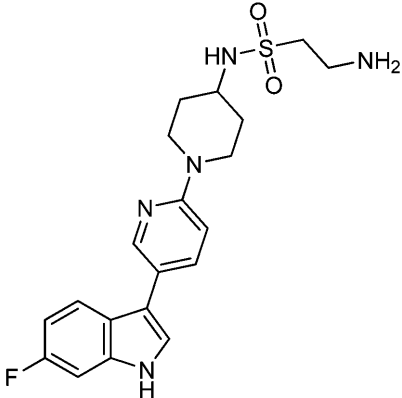
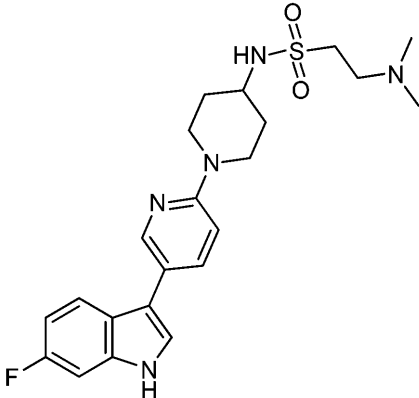
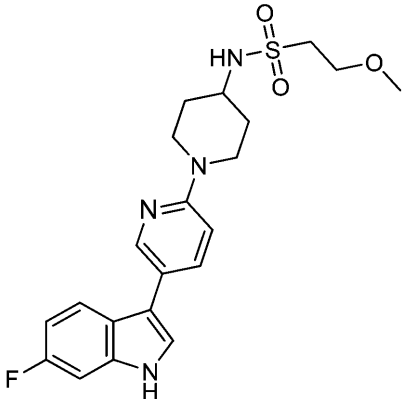
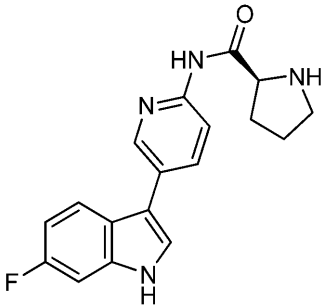
10

20

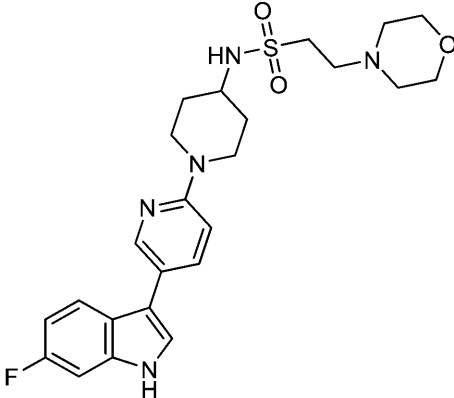
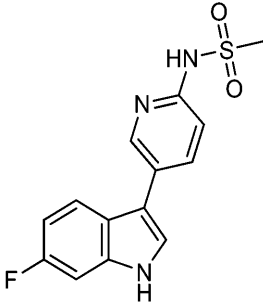
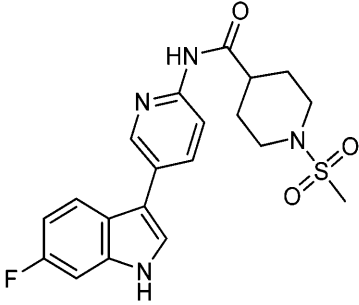
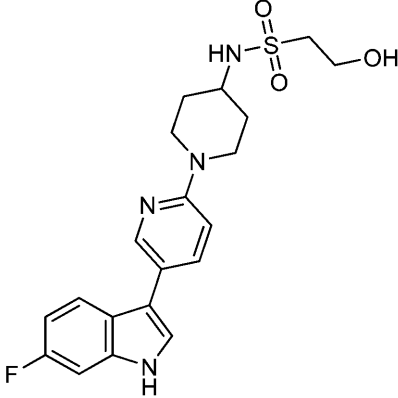
30

40

【表 1 - 1 2】

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
55		2-アミノ-N-(1-(5-(6-フル オロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イ ル)ピリジン-2-イル)ピペ リジン-4-イル)エタンスル ホンアミド	417.50
56		2-(ジメチルアミノ)-N-(1- (5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インド ール-3-イル)ピリジン-2- イル)ピペリジン-4-イル) エタンスルホンアミド	445.55
57		N-(1-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> - インドール-3-イル)ピリジ ン-2-イル)ピペリジン-4- イル)-2-メトキシエタンス ルホンアミド	432.51
58		(<i>S</i>)-N-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> - インドール-3-イル)ピリジ ン-2-イル)ピロリジン-2- カルボキサミド	324.35

【表 1 - 1 3】

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
59		<i>N</i> -(1-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-モルホリノエタン スルホンアミド	487.59
60		<i>N</i> -(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)メタン スルホンアミド	305.33
61		<i>N</i> -(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(メチルスルホ ニル)ピペリジン-4-カルボ キサミド	416.47
62		<i>N</i> -(1-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4- イル)-2-ヒドロキシエタン スルホンアミド	418.49

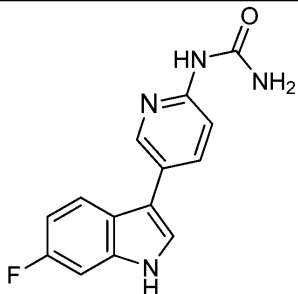
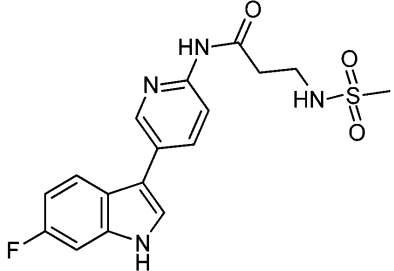
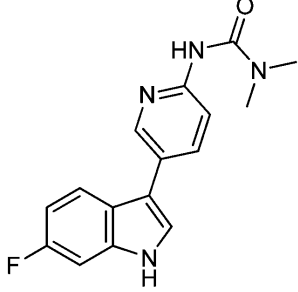
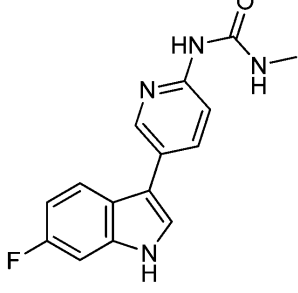
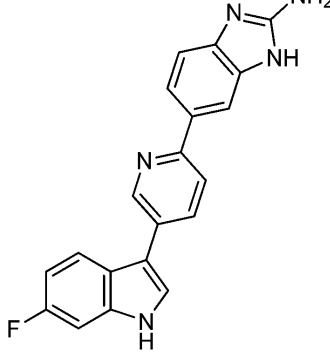
10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
63		1-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)尿素	270.26
64		<i>N</i> -(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-(メチルスルホンアミド)プロパンアミド	376.41
65		3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1,1-ジメチル尿素	298.31
66		1-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メチル尿素	284.29
67		6-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン	343.36

10

20

30

40

50

【 0 1 0 8 】

【 表 1 - 1 5 】

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
68		5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-1-メチルピリジン-2(1 <i>H</i>)-オン	242.25
69		5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2(1 <i>H</i>)-オン	228.22
70		<i>N</i> -(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-(メチルスルホンアミド)ブタンアミド	390.43
71		6-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)オキサゾロ[4,5- <i>b</i>]ピリジン-2(3 <i>H</i>)-オン	269.23
72		<i>N</i> -(1-(5-(6-クロロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタンスルホンアミド	404.91

10

20

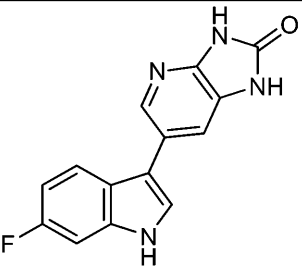
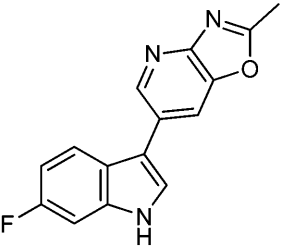
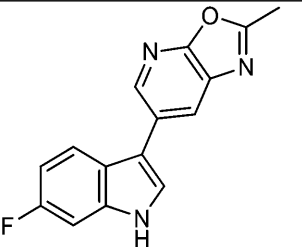
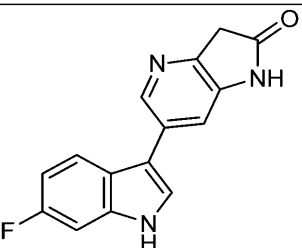
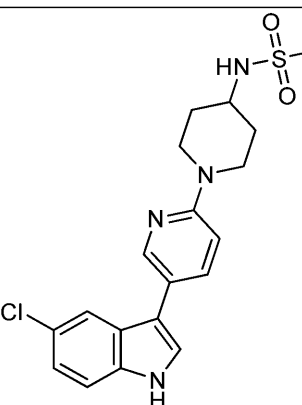
30

40

50

【 0 1 0 9 】

【 表 1 - 1 6 】

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
73		6-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-1 <i>H</i> -イミダゾ[4,5- <i>b</i>]ピリジン-2(3 <i>H</i>)-オン	268.25
74		6-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2-メチルオキサゾロ[4,5- <i>b</i>]ピリジン	267.26
75		6-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2-メチルオキサゾロ[5,4- <i>b</i>]ピリジン	267.26
76		6-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-2(3 <i>H</i>)-オン	267.26
77		<i>N</i> -(1-(5-(5-クロロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタンサルホンアミド	404.91

10

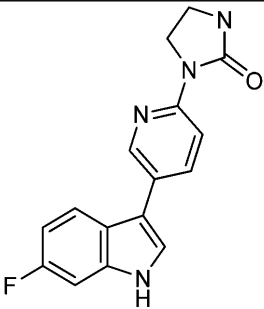
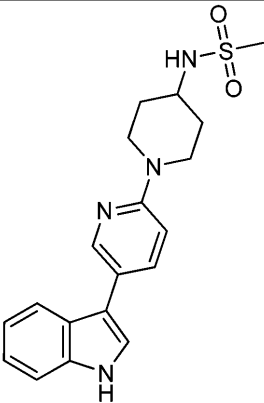
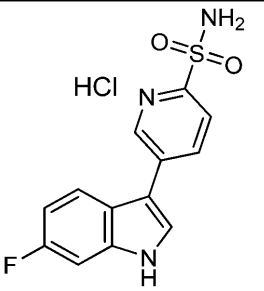
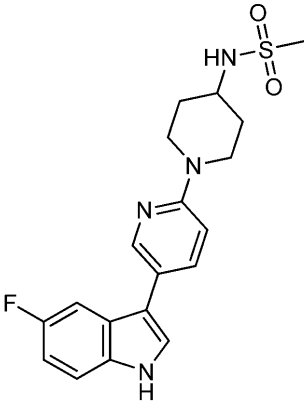
20

30

40

【 0 1 1 0 】

【表 1 - 1 7】

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
78		1-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)イミダゾリジン-2-オン	296.30
79		<i>N</i> -(1-(5-(1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタンスルホンアミド	370.47
80		5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-スルホンアミド塩酸塩	327.76
81		<i>N</i> -(1-(5-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタンスルホンアミド	388.46

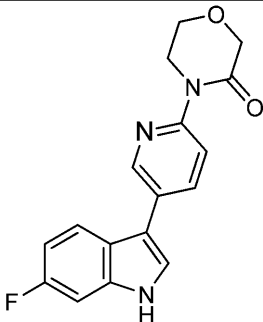
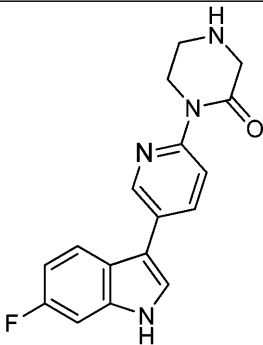
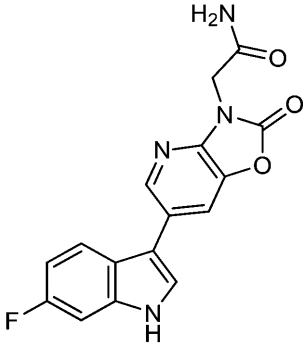
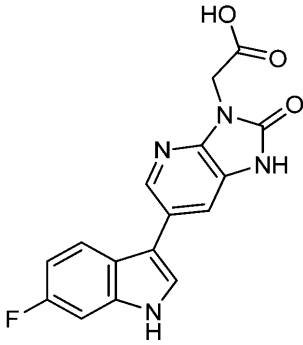
10

20

30

40

【表 1 - 1 8】

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
82		4-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -イン ドール-3-イル)ピリジン- 2-イル)モルホリン-3-オン	311.31
83		1-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -イン ドール-3-イル)ピリジン- 2-イル)ピペラジン-2-オン	310.33
84		2-(6-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -イン ドール-3-イル)-2-オキソ オキサゾロ[4,5- <i>b</i>]ピリジ ン-3(2 <i>H</i>)-イル)アセトアミ ド	326.28
85		2-(6-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -イン ドール-3-イル)-2-オキソ- 1 <i>H</i> -イミダゾ[4,5- <i>b</i>]ピリジ ン-3(2 <i>H</i>)-イル)酢酸	326.28

10

20

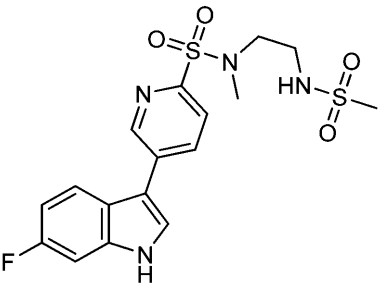
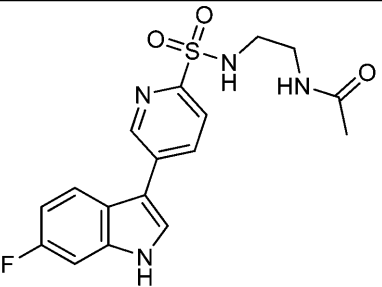
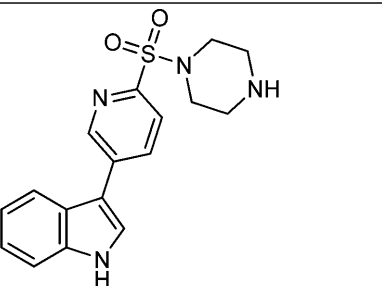
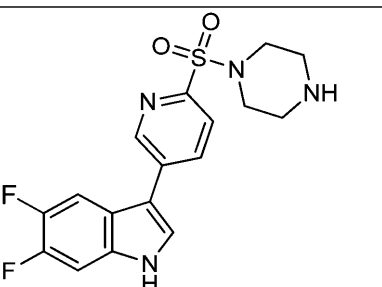
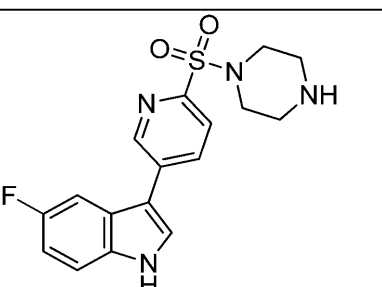
30

40

【表 1 - 1 9】

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
86		エチル 2-(6-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2-オキソ-1 <i>H</i> -イミダゾ[4,5- <i>b</i>]ピリジン-3(2 <i>H</i>)-イル)アセテート	354.34
87		6-フルオロ-3-(6-(ピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル)-1 <i>H</i> -インドール	360.41
88		5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)- <i>N</i> -(2-(メチルスルホンアミド)エチル)ピリジン-2-スルホンアミド	412.46
89		5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)- <i>N</i> -(2-(<i>N</i> -メチルメチルスルホンアミド)エチル)ピリジン-2-スルホンアミド	426.49
90		: 6-フルオロ-3-(6-((4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)ピリジン-3-イル)-1 <i>H</i> -インドール	438.50

【表 1 - 2 0】

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
91		5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(2-(メチルスルホンアミド)エチル)ピリジン-2-スルホンアミド	426.49
92		<i>N</i> -(2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-スルホンアミド)エチル)アセトアミド	376.41
93		3-(6-(ピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル)-1 <i>H</i> -インドール	342.42
94		5,6-ジフルオロ-3-(6-(ピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル)-1 <i>H</i> -インドール	378.40
95		5-フルオロ-3-(6-(ピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル)-1 <i>H</i> -インドール	360.41

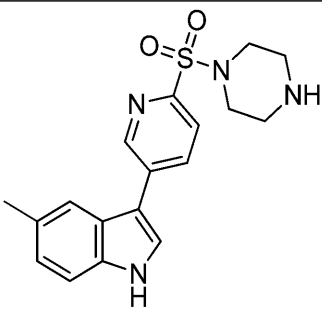
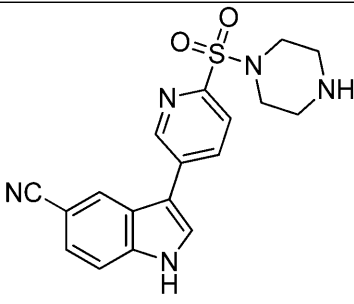
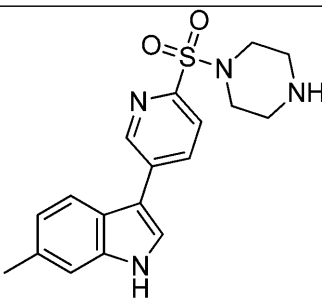
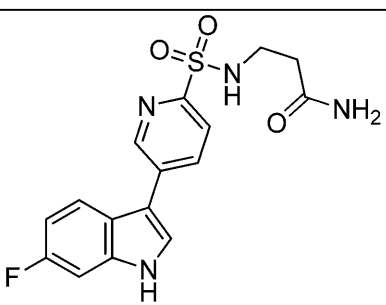
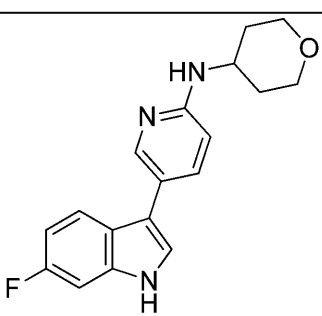
10

20

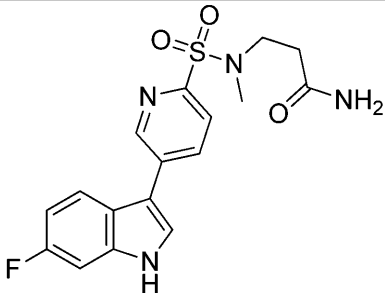
30

40

【表 1 - 2 1】

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
96		5-メチル-3-(6-(ピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル)-1 <i>H</i> -インドール	356.44
97		3-(6-(ピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル)-1 <i>H</i> -インドール-5-カルボニトリル	367.43
98		6-メチル-3-(6-(ピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル)-1 <i>H</i> -インドール	356.44
99		3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)ピリジン-2-スルホンアミド)プロパンアミド	362.38
100		5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)- <i>N</i> -(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)ピリジン-2-アミン	311.35

【表 1 - 2 2】

Cpd 番号	構造	化学名	MW (計算値)
101		3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)- <i>N</i> -メチルピリジン-2-スルホンアミド)プロパンアミド	376.41

または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物。

【0116】

表 1 において、用語「Cpd」は、化合物を意味する。

【0117】

表 1 の化合物は、ChemBioDraw（登録商標）Ultra バージョン 12.0（PerkinElmer）を使用して命名した。

【0118】

式 I およびその下位式の化合物は、不斉（キラル）中心を含んでいる場合もあり、したがって、異なる立体異性体として存在することもある。それに応じて、本発明は、可能なすべての立体異性体を包含し、ラセミ化合物だけでなく、個々の鏡像異性体およびその非ラセミ混合物もなお包含する。本発明の化合物中にいくつものキラル中心が存在する場合は、本発明は、化合物内のキラル中心の可能な各組合せ、ならびに可能なすべてのその鏡像異性体およびジアステレオ異性体混合物を包含する。特定の立体化学または異性体を明確に示さない限り、構造のすべてのキラル型、ジアステレオ異性体、およびラセミ体が企図される。化合物は、単一の鏡像異性体として所望される場合、それぞれ当技術分野で知られているような、立体特異的合成、最終生成物もしくは好都合ないずれかの中間体の分割、またはキラルクロマトグラフィー法によって得ることができる。最終生成物、中間体、または出発材料の分割は、当技術分野で知られている適切ないずれかの方法によって行うことができる。

【0119】

式 I の化合物は、薬学的に許容できる塩の形であってもよく、「薬学的に許容できる塩」の形態だけとして、または、塩基、塩、もしくは別の形態のいずれにせよ、本明細書で規定するおりの別の式 I の化合物との混合物にして、投与することができる。式 I の化合物の薬学的に許容できる塩には、その酸付加塩および塩基塩が含まれる。適切な酸付加塩は、非毒性の塩を形成する酸から生成される。例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ベシル酸塩、ホウ酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、硫酸水素塩／硫酸塩、ホウ酸塩、臭化物、臭化水素酸塩、塩酸塩、メチル臭化物、カムシル酸塩、塩化物、クエン酸塩、クラブラン酸塩、シクラミン酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、エストロラテ（*estolate*）、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、二塩酸塩、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、ヒドラバミン、ヒドロキシナフトエ酸塩、イセチオン酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、粘液酸塩、ナフチル酸塩、ナプシル酸塩／2-ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、メチル硝酸塩、N-メチルグルカミン、オレイン酸塩、オロト酸塩、シュウ酸塩、パルミ

チン酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パントテン酸塩、リン酸塩／二リン酸塩（たとえば、リン酸水素塩またはリン酸二水素塩）、ピログルタミン酸塩、糖酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、次酢酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、酒石酸水素塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩およびキシノホ酸塩（x i n o f o a t e）、ポリガラクトロン酸塩、ヘキシルレソルシン酸塩、テオクル酸塩、トリエトヨウ化物、パノ酸塩（p a n o a t e）、および吉草酸塩が挙げられる。これらの塩は、式 I の遊離塩基の溶解性または加水分解特性を変化させるために剤形として使用してもよいし、または持効性製剤もしくはプロドラッグ製剤に使用することもできる。

【0120】

適切な塩基塩は、非毒性の塩を形成する塩基から生成される。例としては、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、エデト酸カルシウム、炭酸塩、コリン、ジエチルアミン（エチレンジアミン）、ジオールアミン、グリシン、リシン、マグネシウム、メグルミン、オールアミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、2-（ジエチルアミノ）エタノール、エタノールアミン、モルホリン、4-（2-ヒドロキシエチル）モルホリン、オルニチン、アンモニア、N-メチル-L-グルタミン、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、および亜鉛塩が挙げられる。酸および塩基の半塩、たとえば、半硫酸塩および半カルシウム塩を生成してもよい。好ましい薬学的に許容できる塩としては、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、硫酸水素塩／硫酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、および酢酸塩が挙げられる。場合により、本発明の組成物は、式 I の化合物の薬学的に許容できる塩と塩基両方の形態を含有してもよい。

【0121】

こうした塩は、標準手順によって、たとえば、遊離酸を適切な有機または無機塩基と反応させることによって、調製することができる。たとえば、式 I またはその下位式の化合物の薬学的に許容できる塩は、これらの方法の1つまたは複数によって、または（i）式 I I の化合物を所望の酸と反応させる、（i i）式 I I I の化合物を所望の塩基と反応させる、（i i i）式 I V の化合物の適切な前駆体から酸もしくは塩基に不安定な保護基を除去する、もしくは適切な環式前駆体、たとえば、ラクトンもしくはラクタムを、所望の酸を使用して開環する、もしくは（i v）式 I V の化合物のある塩を、適切な酸と反応させて、もしくは適切なイオン交換カラムによって、別の塩に変換することによる、当業者に知られている別の方法によって調製することができる。こうした反応はすべて、通常は溶液中で実施される。塩は、溶液から沈殿することもあり、濾過によって収集してもよいし、または溶媒を蒸発させて回収してもよい。塩のイオン化の程度は、完全なイオン化から、ほとんどイオン化していない程度まで、様々となりうる。

【0122】

化合物が酸性の基に加えて塩基性の基を含んでいる場合、化合物は、分子内塩を形成することもあり、このような化合物は、本発明の範囲内である。式 I の化合物が水素供与ヘテロ原子（たとえば、NH）を含んでいる場合、本発明は、前記水素原子が分子内の塩基性基または原子に移動してできた塩および／または異性体もカバーする。アミノなどの塩基性基が存在する場合では、酸性塩、すなわち、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、パモ酸塩などを剤形として使用することができる。

【0123】

また、アルコール基が存在する場合では、薬学的に許容できるエステル、たとえば、酢酸エステル、マレイン酸エステル、ピバロイルオキシメチルなど、および溶解性または加水分解特性を変化させることが当技術分野で知られているエステルを用いて、持効性製剤またはプロドラッグ製剤として使用してもよい。

【0124】

本明細書における式 I の化合物への言及はすべて、その鏡像異性体、塩、溶媒和物、多形体、および晶癖、その多成分錯体、液晶、プロドラッグ、および異性体（光学、幾何、

10

20

30

40

50

および互変異性体を含める)、同位体標識された式 I の化合物、ならびにこれらの混合物を含めて、その下位式 (I'、I''、Ia、Ia'、Ib、Ib'、Ic、Ic'、Ic-1、Ic-2、Ic-3、Id、Id'、Ie、および If) への言及を包含する。

【0125】

加えて、一般に、式 I の化合物の塩に関して、薬学的に許容できる塩が好ましいとしても、広い意味で、本発明は、たとえば、本発明の化合物の単離および／または精製に使用してもよい、薬学的に許容されない塩も包含することを留意すべきである。たとえば、光学活性のある酸または塩基に対して形成された塩を使用して、上記の式 I の化合物の光学活性異性体の分離を促進しうる、ジアステレオ異性体塩を生成することができる。

【0126】

本発明は一般に、式 I の化合物の薬学的に許容できるすべてのプレドラッグおよびプロドラッグもカバーする。

【0127】

製造方法

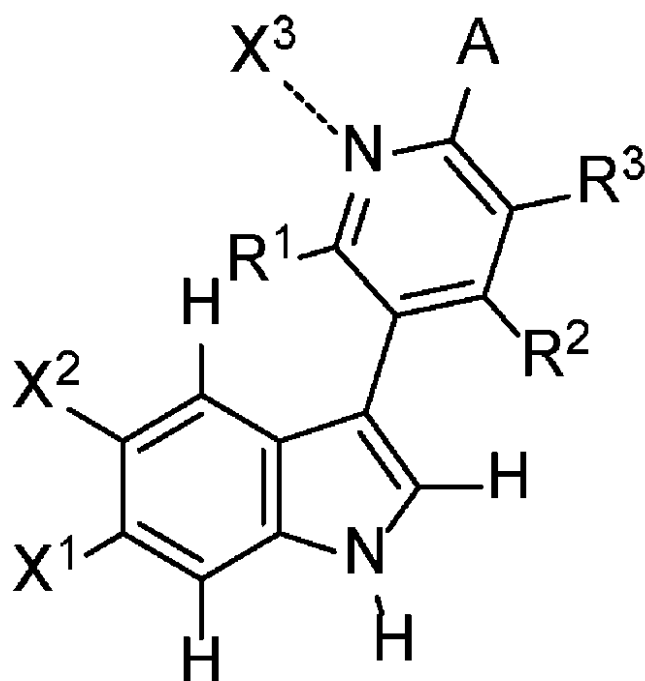
式 I の化合物は、当業者に知られている反応を用いた異なる方法によって調製することができる。

【0128】

本発明はさらに、式 I の化合物：

【0129】

【化22】



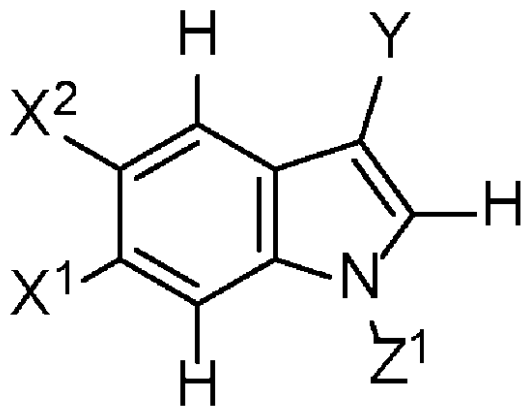
I

ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物〔式中、X¹、X²、R¹、R²、R³、およびAは、式 I で規定したとおりである〕の第一の製造方法であって、

(a1) 式 I I の化合物

【0130】

【化 2 3】



10

II

〔式中、

20

X¹ および X² は、式 I で規定したとおりであり、

Z¹ は、H、またはアミノ保護基、たとえば、アリールスルホニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシメチル、para-メトキシベンジル、ベンジル、もしくは当業者に知られている適切な他のいずれかの保護基を表し、

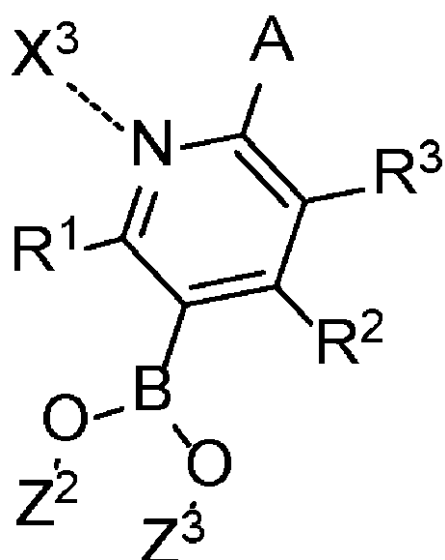
Y は、ハロゲン（好ましくは、ヨウ素、臭素、または塩素）、1～6 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ（好ましくは、メチルスルホニルオキシまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシ）、または 6～10 個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ（好ましくは、フェニルまたはp-トリルスルホニルオキシ）、または当業者に知られているいずれかの脱離基を表す〕を、

式 III の化合物

30

【0131】

【化 2 4】



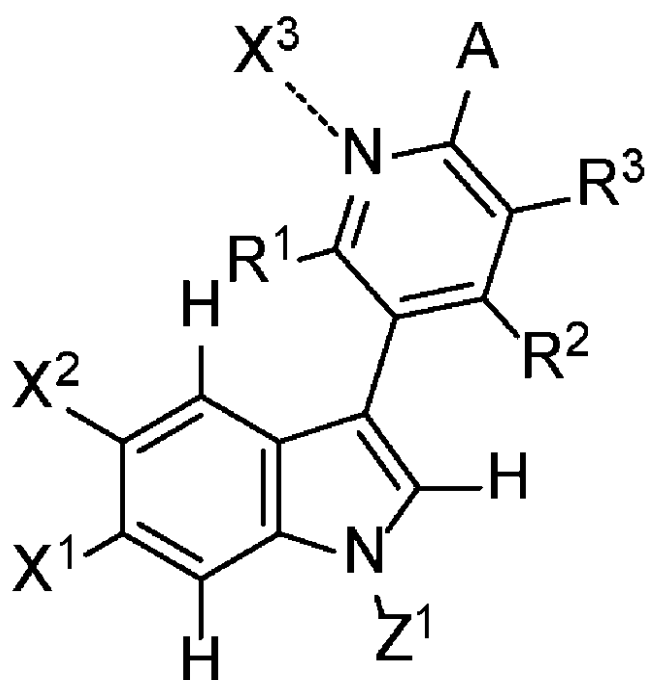
10

III

20

〔式中、
 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^3 、およびAは、式Iで規定したとおりであり、
 Z^2 および Z^3 は、Hまたはアルキル基を表し、 Z^2 および Z^3 は、環を形成する可能性
 もある〕と反応させて、
 式IVの化合物
 【0132】

【化 2 5】



IV

〔式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^3 、 A 、および Z^1 は、上で規定したとおりである〕を取得するステップと、

(b1) Z^1 がHでない場合は、式IVの化合物のインドールアミンを脱保護して、式Iの化合物を得るステップとを含む製造方法に関する。

【0133】

一実施形態によれば、本発明の方法のステップ(a1)は、限定はしないが、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I I)または1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(I I)、 $Pd(OAc)_2$ 、 Pd/C などの触媒を用い、または用いずに、限定はしないが、 $X-Phos$ 、 $S-Phos$ 、 $P(oTol)_3$ 、 PPh_3 、BINAP、 $P(tBu)_3$ 、または当業者に知られている適切な他のいずれかのホスフィン配位子などの、追加の配位子の存在下、または非存在下で実施することができる。

【0134】

一実施形態によれば、本発明の方法のステップ(a1)は、限定はしないが、 K_3PO_4 、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 などの塩基の存在下で実施することができる。

【0135】

一実施形態によれば、本発明の方法のステップ(a1)は、限定はしないが、ジオキサン、THF、DMF、水、またはこれらの混合物などの適切な溶媒の存在下で、好ましくは、ジオキサンまたはTHFと水の混合物中で実施することができる。

【0136】

一実施形態によれば、本発明の方法のステップ(a1)は、マイクロ波照射を用い、または用いずに、 $20^\circ C$ ～約 $180^\circ C$ の範囲の温度で、10分～数時間、たとえば、10分～24時間の範囲の期間にかけて実施することができる。

【0137】

一実施形態によれば、脱保護（b 1）は、基 Z^1 の性質に応じて、限定はしないが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの、塩基での処理によって行うことができる。一実施形態によれば、脱保護は、限定はしないが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*tert*-ブタノール、THF、DMF、ジオキサン、水、またはこれらの混合物などの適切な溶媒の存在下または非存在下で行うことができる。一実施形態によれば、脱保護は、 $20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度、好ましくは約 85°C で、数時間、たとえば、1 時間～24 時間行うことができる。

【0138】

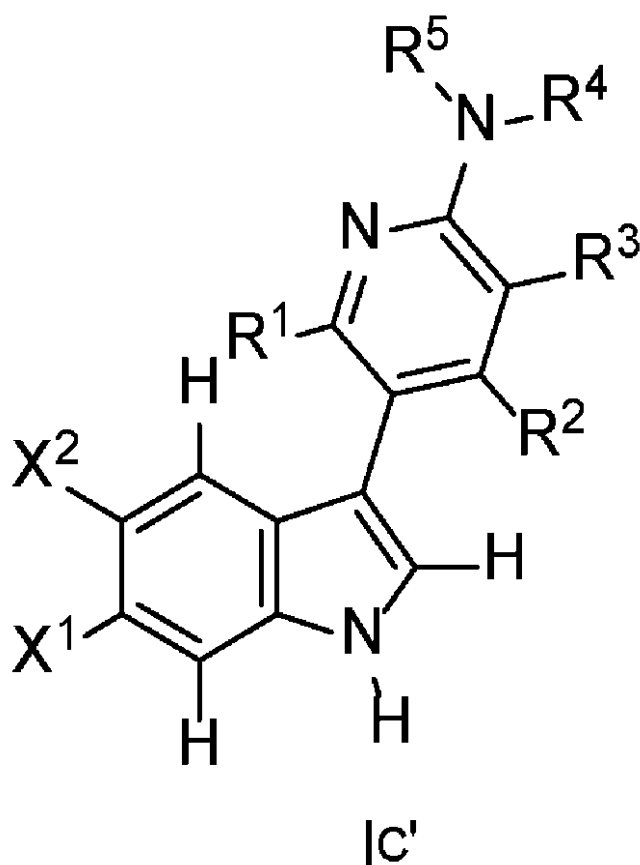
代替実施形態によれば、脱保護（b 1）は、基 Z^1 の性質に応じて、限定はしないが、HCl、TFA、HF、HBr などの強酸の存在下で行うことができる。一実施形態によれば、脱保護は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*tert*-ブタノール、THF、DMF、ジオキサン、水、またはこれらの混合物などの適切な溶媒の存在下または非存在下で行うことができる。一実施形態によれば、脱保護は、約 $20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、10 分～数時間の間からなる期間にかけて、たとえば、10 分～24 時間行うことができる。

【0139】

本発明はさらに、式 Ic' の化合物

【0140】

【化26】

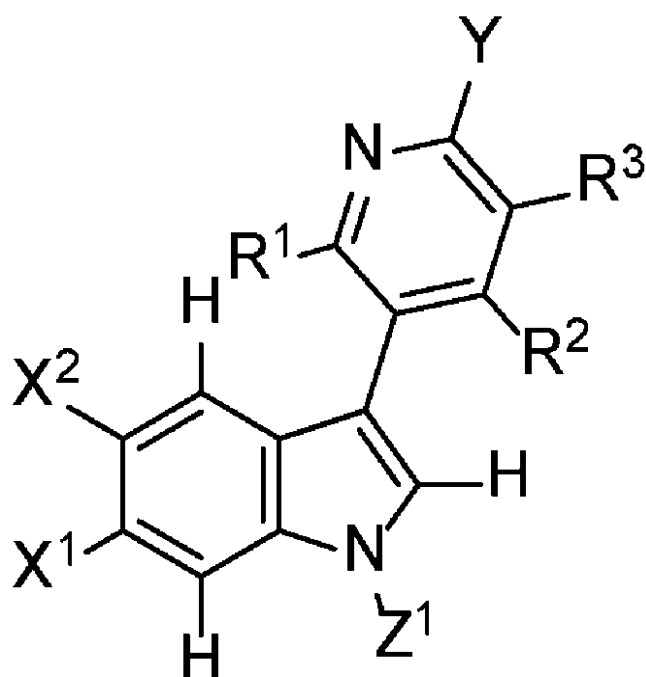


ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物〔式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は、式 Ic で規定したとおりである〕の第二の製造方法であって、

（a 2）式 V の化合物

【0141】

【化 2 7】



V

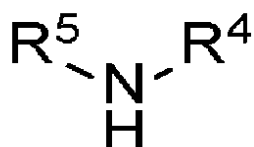
〔式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、式I cで規定したとおりであり、 Z^1 は、H、またはアミノ保護基、たとえば、アリールスルホニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシメチル、para-メトキシベンジル、ベンジル、もしくは当業者に知られている適切な他のいずれかの保護基を表し、

Yは、ハロゲン（好ましくは、ヨウ素、臭素、または塩素）、1～6個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ（好ましくは、メチルスルホニルオキシまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシ）、または6～10個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ（好ましくは、フェニルまたはp-トリルスルホニルオキシ）、または当業者に知られている他のいずれかの脱離基を表す〕を、

式V Iの化合物

【0 1 4 2】

【化 2 8】

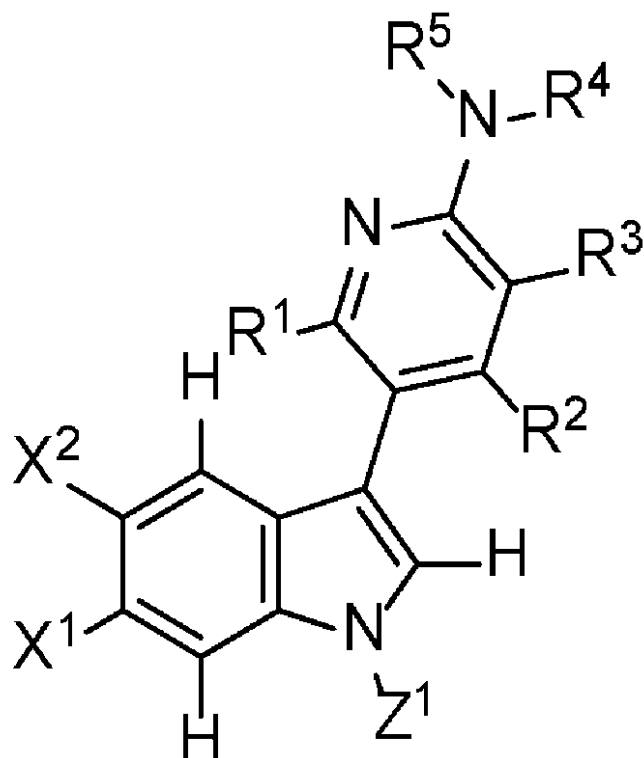


VI

〔式中、 R^4 および R^5 は、式I cで規定したとおりである〕と反応させて、式V I Iの化合物

【0 1 4 3】

【化 2 9】



VII

10

20

30

40

50

〔式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および Z^1 は、上で規定したとおりである〕を取得するステップと、

(b2) Z^1 がHでない場合は、式VIIの化合物のインドールアミンを脱保護して、式Ic'の化合物を得るステップと

を含む製造方法に関する。

【0144】

一実施形態によれば、本発明の方法のステップ(a2)は、限定はしないが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基の存在下または非存在下で実施することができる。

【0145】

一実施形態によれば、本発明の方法のステップ(a2)は、限定はしないが、DMSO、DMF、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、THF、ジオキサン、ジクロロメタン、水などの、適切な溶媒の存在下で実施することができる。

【0146】

一実施形態によれば、本発明の方法のステップ(a2)は、マイクロ波照射を用い、または用いずに、20℃～約180℃の範囲の温度で実施することができる。

【0147】

一実施形態によれば、本発明の方法のステップ(a2)は、10分～数時間、たとえば、10分～24時間の範囲の期間にかけて実施することができる。

【0148】

一実施形態によれば、脱保護ステップ(b2)は、脱保護(b1)について上述した条件で実施することができる。

本発明はさらに、式 I c - 2 の化合物

【化 3 0】

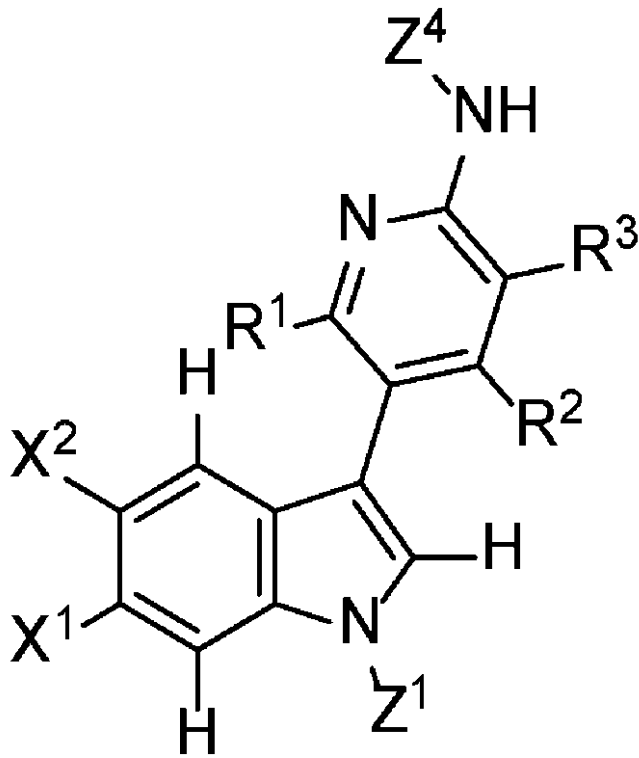


20

30

【 0 1 5 1 】

【化 3 1】



VIII

〔式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、式I c-2で規定したとおりであり、
 Z^1 は、H、またはアミノ保護基、たとえば、アリールスルホニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシメチル、para-メトキシベンジル、ベンジル、もしくは当業者に知られている適切な他のいずれかの保護基を表し、
 Z^4 は、アルキルオキシカルボニル基、たとえば、BocまたはCbzを表す〕を、
 式IXの化合物

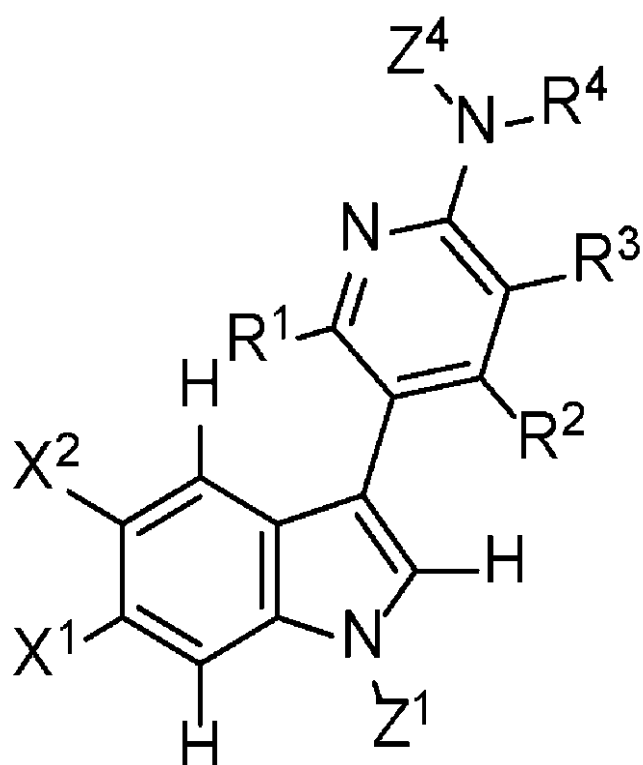
Y-R⁴

IX

〔式中、 R^4 は、式I c-2で規定したとおりであり、
 Yは、ハロゲン（好ましくは、ヨウ素、臭素、または塩素）、1～6個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ（好ましくは、メチルスルホニルオキシまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシ）、または6～10個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ（好ましくは、フェニルまたはp-トリルスルホニルオキシ）、または当業者に知られている他のいずれかの脱離基を表す〕と反応させて、
 式Xの化合物

【0152】

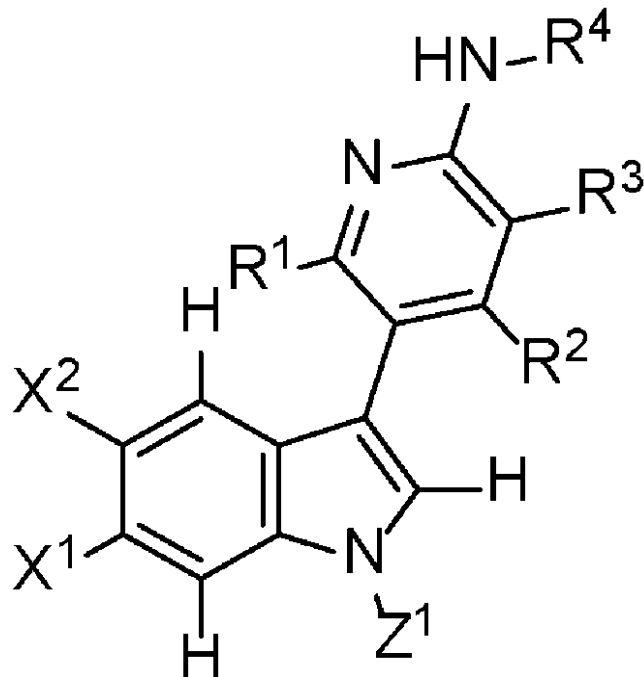
【化 3 2】



X

〔式中、X¹、X²、R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、およびZ⁴は、上で規定したとおりである〕を取得するステップと、
 (a 4) 式Xの化合物を反応させて、式X Iの化合物
 【0153】

【化 3 3】



XI

〔式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および Z^1 は、上で規定したとおりである〕を得るステップと、

(b3) Z^1 がHでない場合は、式XIの化合物のインドールアミンを脱保護して、式Ic-2の化合物を得るステップとを含む製造方法に関する。

【0154】

一実施形態によれば、本発明の方法のステップ(a3)は、限定はしないが、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下で実施することができる。

【0155】

一実施形態によれば、本発明の方法のステップ(a3)は、限定はしないが、DMF、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、THF、ジオキサン、ジクロロメタン、水などの、適切な溶媒の存在下で実施することができる。

【0156】

一実施形態によれば、本発明の方法のステップ(a3)は、限定はしないが、ヨウ化テトラブチルアンモニウムなどの、触媒量の適切なヨウ化物塩の存在下または非存在下で実施することができる。

【0157】

一実施形態によれば、本発明の方法のステップ(a3)は、マイクロ波照射を用い、または用いずに、 20°C ～ 180°C の範囲の温度で実施することができる。

【0158】

一実施形態によれば、本発明の方法のステップ(a3)は、10分～数時間、たとえば、10分～24時間の範囲の期間にかけて実施することができる。

【0159】

一実施形態によれば、本発明の方法のステップ(a4)は、限定はしないが、塩化水素

、トリフルオロ酢酸、臭化水素、フッ化水素などの、酸での処理によって実施することができる。

【0160】

一実施形態によれば、本発明の方法のステップ(a4)は、限定はしないが、THF、ジオキサン、DCM、DMF、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、水、またはこれらの混合物などの、適切な溶媒の存在下で実施することができる。

【0161】

一実施形態によれば、本発明の方法のステップ(a4)は、マイクロ波照射の存在下または非存在下で、約20℃～約100℃の間の温度で実施することができる。

10

【0162】

一実施形態によれば、本発明の方法のステップ(a4)は、数時間、たとえば、1時間～24時間実施することができる。

【0163】

一実施形態によれば、脱保護ステップ(b3)は、脱保護(b1)について上述した条件で実施することができる。

【0164】

一般に、個々のいずれかの式(I)の化合物の合成経路は、各分子の特定の置換基および必要な中間体の入手しやすさに応じて決まり、こうした要素も、当業者に正しく認識されている。

20

【0165】

別の一般法によれば、当業者によく知られている適切な相互交換技術を用いて、式Iの化合物を、式Iの代替化合物に変換することができる。

【0166】

式Iおよび関連式の化合物は、さらに、その官能性誘導体の1つから、加溶媒分解剤または水素化分解剤での処理によって、式Iの化合物を遊離させて取得することもできる。

【0167】

加溶媒分解または水素化分解のための好ましい出発材料は、1つまたは複数の遊離アミノおよび／もしくはヒドロキシル基の代わりに、対応する保護されたアミノ／もしくはヒドロキシル基を含んでいる以外は式Iおよび関連式に一致するもの、好ましくは、N原子に結合したH原子の代わりにアミノ保護基を有するもの、特に、HN基の代わりにR^{*}-N基[R^{*}は、アミノ保護基を意味する]を有するもの、および／またはヒドロキシル基のH原子の代わりにヒドロキシル保護基を有するもの、たとえば、-COOH基の代わりに-COOR^{**}基[R^{**}は、ヒドロキシル保護基を意味する]を有する以外は式Iに一致するものである。

30

【0168】

出発材料の分子中に、同一または異なる複数の保護されたアミノおよび／またはヒドロキシル基が存在することもありうる。存在する保護基が互いに異なっている場合、それらの保護基は、多くの場合、選択的に切り離すことができる。

【0169】

用語「アミノ保護基」は、一般用語で知られており、化学反応に対してアミノ基を保護する(封鎖する)のに適しているが、分子中の他の場所で所望の化学反応が実施された後に容易に除去される基に関係する。このような基の典型は、特に、非置換または置換アシル、アリアル、アラルコキシメチル、またはアラルキル基である。アミノ保護基は、所望の反応(または連続する反応)の後に除去されるので、そのタイプおよび大きさは、なおそれほど重要ではないが、しかし、1～20個、特に1～8個の炭素原子を有するものが好ましい。用語「アシル基」は、本方法に関連して、広い意味で理解される。この用語は、脂肪族、芳香脂肪族(aliphatic)、芳香族、またはヘテロ環式のカルボン酸またはスルホン酸から導かれるアシル基、詳細には、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、特にアラルコキシカルボニル基を包含する。このようなアシル基の

40

50

例は、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどのアルカノイル；フェニルアセチルなどのアラルカノイル；ベンゾイルやトリルなどのアロイル；POAなどのアリールオキシアルカノイル；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、BOC (tert-ブトキシカルボニル)、2-ヨードエトキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル；CBZ (「カルボベンゾキシ」)、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、FMOCなどのアラルコキシカルボニル；およびMtrなどのアリールスルホニルである。好ましいアミノ保護基は、BOCおよびMtr、さらに、CBZ、Fmoc、ベンジル、およびアセチルである。

【0170】

用語「ヒドロキシル保護基」は、同様に一般用語で知られており、化学反応に対してヒドロキシル基を保護するのに適しているが、分子中の他の場所で所望の化学反応が実施された後に容易に除去される基に関係する。このような基の典型は、上で言及した非置換または置換アリール、アラルキル、またはアシル基、さらにまたアルキル基である。ヒドロキシル保護基の性質および大きさは、こうした保護基が、所望の化学反応または連続する反応の後にまた除去されるので、それほど重要ではなく、1~20個、特に1~10個の炭素原子を有する基が好ましい。ヒドロキシル保護基の例は、特に、ベンジル、4-メトキシベンジル、p-ニトロベンゾイル、p-トルエンスルホニル、tert-ブチル、およびアセチルであり、ベンジルおよびtert-ブチルが特に好ましい。

【0171】

式Iおよび関連式の化合物は、使用された保護基に応じて、たとえば、塩酸、過塩素酸、硫酸などの強無機酸、トリクロロ酢酸、TFAなどの強有機カルボン酸、またはベンゼンもしくはp-トルエンスルホン酸などのスルホン酸を使用して、その官能性誘導体から遊離させる。追加の不活性溶媒の存在も考えうるが、必ずしも必要ではない。適切な不活性溶媒は、有機、たとえば、酢酸などのカルボン酸、テトラヒドロフランやジオキサンなどのエーテル、DMFなどのアミド、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素、さらにまたメタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール、および水であることが好ましい。上で言及した溶媒の混合物は、さらに適する。TFAは、別の溶媒を加えずに過剰に使用することが好ましく、過塩素酸は、酢酸と70%過塩素酸の9:1の比の混合物の形で使用することが好ましい。開裂のための反応温度は、約0℃~約50℃の間、好ましくは15℃~30℃の間（室温）であることが有利である。

【0172】

BOC、OtBu、およびMtr基は、たとえば、ジクロロメタン中でTFAを使用し、または15~30℃でおよそ3~5NのHClジオキサン溶液を使用して、好ましく切り離すことができ、FMOC基は、15~30℃でジメチルアミン、ジエチルアミン、またはピペリジンのおよそ5~50%のDMF溶液を使用して切り離すことができる。

【0173】

水素化分解で除去することができる保護基（たとえば、CBZ、ベンジル、またはそのオキサジアゾール誘導体からのアミジノ基の遊離）は、たとえば、触媒（たとえばパラジウムなどの貴金属触媒、有利には炭素などの支持体上）の存在下で水素処理することにより、切り離すことができる。ここでの適切な溶媒は、上で示したもの、特に、たとえば、メタノールやエタノールなどのアルコール、またはDMFなどのアミドである。水素化分解は、一般に、約0℃~100℃の間の温度、約1バール~200バールの間の圧力、好ましくは、20~30℃、1~10バールで実施される。CBZ基の水素化分解は、たとえば、メタノール中にて5~10%Pd/Cを用いる、またはメタノール/DMF中にて20~30℃でPd/Cを用い（水素の代わりに）ギ酸アンモニウムを使用すると好結果になる。

【0174】

適切な不活性溶媒の例は、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素；トリクロロエチレン、1, 2-ジクロロエタン、テトラクロロメタン、トリフルオロメチルベンゼン、クロロホルム、ジクロロメタンなどの塩素化炭化水素；メタ

ノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-プロパノール、*n*-ブタノール、*tert*-ブタノールなどのアルコール；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサンなどのエーテル；エチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）などのグリコールエーテル；アセトンやブタノンなどのケトン；アセトアミド、ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン（NMP）、ジメチルホルムアミド（DMF）などのアミド；アセトニトリルなどのニトリル；ジメチルスルホキシド（DMSO）などのスルホキシド；二硫化炭素；ギ酸や酢酸などのカルボン酸；ニトロメタンやニトロベンゼンなどのニトロ化合物；酢酸エチルなどのエステル、または前記溶媒の混合物である。

【0175】

10

エステルは、たとえば、HCl、H₂SO₄を使用し、または水、水/THF、水/THF/エタノール、もしくは水/ジオキサン中にて0℃～100℃の間の温度でLiOH、NaOH、もしくはKOHを使用して加水分解することができる。

【0176】

さらに、遊離アミノ基は、塩化アシルもしくは無水アシルを使用して従来のようにしてアシル化する、または、有利に、ジクロロメタンやTHFなどの不活性溶媒中にて、かつ／もしくはトリエチルアミンやピリジンなどの塩基の存在下、-60℃～+30℃の間の温度で、非置換もしくは置換ハロゲン化アルキルを使用してアルキル化することができる。

【0177】

20

保護および脱保護方法についてはどれも、Philip J. Kocienski、「Protecting Groups」、Georg Thieme Verlag、シュトゥットガルト、ニューヨーク、1994、およびTheodora W. Greene and Peter G. M. Wuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、Wiley Interscience、第3版、1999を参照されたい。

【0178】

実施例の部に記載する反応スキームは、実例にすぎず、一切本発明を限定すると解釈すべきでない。

【0179】

30

適用分野

本発明はさらに、本発明の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物のTDO2阻害薬としての使用を対象とする。

【0180】

それに応じて、特に好ましい実施形態において、本発明は、式I、ならびに式Ia'、式Ib'、式Ic'、式Ic-1、式Ic-2、式Ic-3、および／または式Id'、式Ieおよび式Ifを含めた下位式の化合物、特に上記表1のもの、および／または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物の、TDO2阻害薬としての使用に関する。

【0181】

40

したがって、別の態様において、本発明は、TDO2阻害薬などの活性医薬成分を合成するための、こうした化合物、またはその鏡像異性体、塩、および溶媒和物の使用に関する。

【0182】

一実施形態では、本発明は、式I、ならびに式Ia'、式Ib'、式Ic'、式Ic-1、式Ic-2、式Ic-3、式Id'、式Ie、および／または式Ifを含めた下位式の化合物、特に上記表1のもの、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物の、がん細胞の免疫認識および破壊を増進するための使用に関する。

【0183】

したがって、本発明の化合物は、特にがんの予防および／または治療において、医薬と

50

して有用である。

【0184】

一実施形態では、本明細書で規定するとおりの下位式を含めた式 I の化合物は、がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病などの神経変性障害、H C V および H I V などの慢性ウイルス感染症、うつ病、および肥満の治療および／または予防において有用である。したがって、こうした化合物を製剤して、それを必要とする哺乳動物種に治療有効量で投与することができる。

【0185】

種々のがんが当技術分野で知られている。がんは、転移性でも、または非転移性でもよい。がんは、家族性でも、または散在性でもよい。一部の実施形態では、がんは、白血病および多発性骨髄腫からなる群から選択される。本発明の方法を使用して治療することができる追加のがんとしては、たとえば、良性および悪性の固形腫瘍ならびに良性および悪性の非固形腫瘍が挙げられる。

【0186】

固形腫瘍の例としては、限定はしないが、胆道がん、脳腫瘍（神経膠芽腫および髄芽細胞腫を含める）、乳がん、子宮頸がん、絨毛癌、結腸がん、子宮内膜がん、食道がん、胃がん、上皮内新生物（ボーエン病およびページェット病を含める）、肝臓がん、肺がん、神経芽細胞腫、口腔がん（扁平上皮癌を含める）、卵巣がん（上皮細胞、間質細胞、胚細胞、および間葉細胞から生じるものを含める）、膵臓がん、前立腺がん、直腸がん、腎がん（腺癌およびウィルムス腫瘍を含める）、肉腫（平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、および骨肉腫を含める）、皮膚がん（黒色腫、カボジ肉腫、基底細胞がん、および扁平上皮がんを含める）、胚腫瘍（germinal tumours）を含めた精巣がん（精上皮腫、および奇形腫や絨毛癌などの非精上皮腫）、間質腫瘍、胚細胞腫瘍、および甲状腺がん（甲状腺腺癌および髄様癌を含める）が挙げられる。

【0187】

非固形腫瘍の例としては、限定はしないが、造血器新生物が挙げられる。本明細書で使用する場合、造血器新生物とは、リンパ系障害、骨髄系障害、および A I D S 関連白血病を包含する専門用語である。

【0188】

リンパ系障害には、限定はしないが、急性リンパ性白血病および慢性リンパ球増殖性障害（たとえば、リンパ腫、骨髄腫、および慢性リンパ性白血病）が含まれる。リンパ腫には、たとえば、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、およびリンパ球性リンパ腫が含まれる。慢性リンパ性白血病には、たとえば、T細胞慢性リンパ性白血病およびB細胞慢性リンパ性白血病が含まれる。

【0189】

一実施形態では、本明細書で規定するとおりの式 I およびその下位式の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物は、膀胱癌、肝臓癌、黒色腫、中皮腫、神経芽細胞腫、肉腫、乳癌、白血病、腎細胞癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、肺癌、脳腫瘍、神経膠芽腫、星状細胞腫、骨髄腫、膵臓癌、婦人科がん（卵巣癌、子宮頸がん、子宮内膜がん）から選択されるがんの治療および／または予防において使用するものである。

【0190】

一実施形態では、本明細書で規定するとおりの式 I およびその下位式の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物は、膀胱癌、肝臓癌、黒色腫、中皮腫、神経芽細胞腫、肉腫、乳癌、白血病、腎細胞癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、肺癌、脳腫瘍、神経膠芽腫、星状細胞腫、骨髄腫、膵臓癌から選択されるがんの治療および／または予防において使用するものである。

【0191】

一実施形態では、本明細書で規定するとおりの式 I およびその下位式の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物は、たとえば、卵巣癌、子宮

10

20

30

40

50

頸がん、子宮内膜がんなどの、婦人科がんから選択されるがんの治療および／または予防において使用するものである。

【0192】

特定の実施形態では、本明細書で規定するとおりの式 I およびその下位式の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物は、肝臓癌および神経膠芽腫から選択されるがんの治療および／または予防において使用するものである。

【0193】

本発明はさらに、膀胱癌、肝臓癌、黒色腫、中皮腫、神経芽細胞腫、肉腫、乳癌、白血病、腎細胞癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、肺癌、脳腫瘍、神経膠芽腫、星状細胞腫、骨髄腫、膵臓癌、婦人科がん（卵巣癌、子宮頸がん、子宮内膜がん）から選択されるがんを治療または予防する方法であって、それを必要とする哺乳動物種に、治療有効量の本発明による化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。

10

【0194】

本発明はさらに、膀胱癌、肝臓癌、黒色腫、中皮腫、神経芽細胞腫、肉腫、乳癌、白血病、腎細胞癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、肺癌、脳腫瘍、神経膠芽腫、星状細胞腫、骨髄腫、膵臓癌から選択されるがんを治療または予防する方法であって、それを必要とする哺乳動物種に、治療有効量の本発明による化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。

20

【0195】

本発明はさらに、たとえば、卵巣癌、子宮頸がん、子宮内膜がんなどの、婦人科がんから選択されるがんを治療または予防する方法であって、それを必要とする哺乳動物種に、治療有効量の本発明による化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。

30

【0196】

特定の実施形態では、治療または予防の方法は、肝臓癌および神経膠芽腫から選択されるがんを治療または予防する方法であって、それを必要とする哺乳動物種に、治療有効量の本発明による化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物を投与することを含む方法である。

【0197】

別の実施形態では、患者においてがんの発症を遅らせる方法であって、本明細書で提供する式 I、または式 I a'、式 I b'、式 I c'、式 I c-1、式 I c-2、式 I c-3、式 I d'、式 I e、および／もしくは式 I f を含めた下位式の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物の薬学的に有効な量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法が提供される。

40

【0198】

患者は、温血動物、より好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトであることが好ましい。一部の例では、哺乳動物は、イヌやネコなどの伴侶動物でもよい。しかし、他の非ヒト哺乳動物（獣医学的）対象も、本明細書で規定する式 I およびその下位式の化合物を使用して治療してよい。

50

【0199】

本明細書で規定する式 I およびその下位式の化合物は、がんの治療および／または予防において特に有用である。

【0200】

特定の実施形態では、本明細書で規定する式 I およびその下位式の化合物は、がんの治療および／または予防において特に有用である。

【0201】

本発明はさらに、がんを治療および／または予防する医薬を製造するための、本明細書で提供する式 I、または式 I a'、式 I b'、式 I c'、式 I c-1、式 I c-2、式 I c-3、式 I d'、式 I e、および／もしくは式 I f を含めた下位式の化合物、または薬

50

学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物の使用を提供する。

【0202】

本発明の別の特色によれば、そのような治療を必要とする患者、好ましくは温血動物（たとえば、哺乳動物）、より一層好ましくはヒトにおいてTDO2活性を調節する方法であって、前記患者に、有効量の本発明の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物を投与することを含む方法が提供される。

【0203】

製剤

本発明はまた、式Iの化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物と、薬学的に許容できる少なくとも1種の担体、希釈剤、医薬添加剤、および／またはアジュバントとを含む医薬組成物を提供する。上で指摘したとおり、本発明は、活性成分としての本発明の化合物、薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物に加えて、追加の治療薬および／または活性成分を含有する医薬組成物もカバーする。

【0204】

本発明の別の目的は、少なくとも1種の式Iの化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物を活性成分として含む医薬である。

【0205】

別の特色によれば、そのような治療を必要とする患者においてTDO2活性を調節する医薬を製造するための、式Iの化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物の使用であって、そのような治療が、前記患者に、有効量の本発明の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物を投与することを含む使用が提供される。

【0206】

一般に、本明細書で規定する式Iおよびその下位式の化合物は、医薬として使用するために、少なくとも1種の式Iの化合物と、薬学的に許容できる少なくとも1種の担体、希釈剤、医薬添加剤、および／またはアジュバントと、場合により、薬学的に活性のある別の1種または複数の化合物とを含む医薬調製物として製剤することができる。

【0207】

非限定的な例によって、このような製剤は、経口投与、非経口投与（静脈内、筋肉内、もしくは皮下注射、または静脈内注入などによる）、局所投与（眼内を含める）、吸入、皮膚パッチ、植込錠、坐剤などによる投与に適する形態にすることができる。投与方式に応じて固体、半固体、または液体となりうる、このような適切な投与形態、ならびに方法、およびその調製において使用する担体、希釈剤、および医薬添加剤は、当業者には明白となり、Remington's Pharmaceutical Sciencesの最新版が参考になる。

【0208】

そのような調製物の、好ましいが非限定的な一部の例としては、錠剤、丸剤、粉末、口中錠、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル、軟膏、クリーム、ローション、軟および硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、滴剤、滅菌注射用溶液、およびポーラスとしての投与および／または継続投与のための（通常は使用前に還元される）滅菌包装粉末が挙げられ、これらは、このような製剤にそれ自体が適する担体、医薬添加剤、および希釈剤、たとえば、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、セルロース、（滅菌）水、メチルセルロース、ヒドロキシ安息香酸メチルおよびプロピル、タルク、ステアリン酸マグネシウム、食用油、植物油、および鉱油、またはこれらの適切な混合物を用いて製剤することができる。製剤は、滑沢剤、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、分散剤、崩壊剤、増量剤、賦形剤、保存剤、甘味剤、着香剤、流動性調節剤、放出剤などの、医薬製剤中に一般に使用される他の物質を場合により含有してもよい。組成物は、それが含有する活性化合物の即時、持続、遅延放出

10

20

30

40

50

が実現されるように製剤することもできる。

【0209】

本明細書に記載の医薬調製物は、単位剤形にすることが好ましく、たとえば、箱、ブリスター、バイアル、ボトル、サシェ、アンプル、または適切な他のいずれかの単用量もしくは多用量保持器もしくは容器（適正にラベルが貼られることもある）に、場合により、製品情報および／または使用手順を収載する1つまたは複数の折込み印刷物と共に、適切に包装することができる。

【0210】

本発明の活性化合物は、予防または治療する状態、および投与経路に応じて、単一の一日量として、一日量を1回または複数に分けて、またはたとえば点液注入を使用して実質的に継続して、投与することができる。

10

【0211】

定義

本発明では、以下の用語は、次の意味を有する。

基が置換されていることもある場合において、そのような基は、1つまたは複数の置換基、好ましくは、1つ、2つ、または3つの置換基で置換されていることがある。置換基は、限定はしないが、たとえば、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミド、カルボキシ、アミノ、シアノ、ハロアルコキシ、およびハロアルキルを含む群から選択されるものでよい。

【0212】

20

用語「ハロゲン」とは、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブロモ（Br）、またはヨード（I）を意味する。好ましいハロ基は、フルオロおよびクロロである。

【0213】

以下の定義は、本明細書に記載の化合物に関連して使用する。一般に、所与の基に存在する炭素原子の数は、「 $C_x \sim C_y$ 」で示され、 x および y は、それぞれ、下限および上限である。本明細書における定義で使用する炭素数は、炭素主鎖および炭素分枝を指すが、アルコキシ置換基などの置換基の炭素原子は含まない。別段指摘しない限り、本明細書で明確に定義しない置換基の命名は、官能基の末端部分、続いて結合点に隣接する官能基を、左から右に命名することにより決定される。本明細書で使用する場合、「置換されているともよい」とは、置換されているともよい基の少なくとも1つの水素原子が置き換えられていることを意味する。

30

【0214】

用語「アルキル」とは、それだけで、または別の置換基の一部として、式 $C_n H_{2n+1}$ 〔式中、 n は、1以上の数である〕のヒドロカルビルラジカルを指す。アルキル基は、1～10個（1と10を含める）の炭素、すなわち、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、または C_{10} を含有する、すなわち、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルでよい。ある特定の実施形態では、本発明のアルキル基は、1～6個の炭素原子、好ましくは1～4個の炭素原子、より好ましくは1～3個の炭素原子を含む。アルキル基は、直鎖でも分枝鎖でもよく、本明細書で示すとおりに置換されていることもある。適切なアルキル基としては、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、および t -ブチル、ペンチルおよびその異性体（たとえば、 n -ペンチル、 i so-ペンチル）、ならびにヘキシルおよびその異性体（たとえば、 n -ヘキシル、 i so-ヘキシル）が挙げられる。一実施形態では、本明細書で定義するとおりの置換アルキル鎖における最初の炭素は、非置換である。別の実施形態では、本明細書で定義するとおりの置換アルキルは、1つまたは2つだけの置換基を有する。一実施形態では、置換アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、または $COOH$ から選択される1つまたは複数の基で置換されており、一実施形態では、置換は、 C_1 位におけるものでない。

40

【0215】

用語「ハロアルキル」は、単独または複合語で、置換アルキルにおいて1つまたは複数の水素が上で定義したとおりのハロゲンで置き換えられている、上で定義したとおりの意

50

味を有するアルキルラジカルを指す。このようなハロアルキルラジカルの非限定的な例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。一例では、ハロアルキルは、少なくとも1つのハロゲンで置換されているC1～C6アルキル基である。別の例では、ハロアルキルは、少なくとも1つのハロゲンで置換されているC1～C4アルキル基である。各ハロゲン置換は、独立に選択されるものでよい。

【0216】

本明細書で使用する用語「シクロアルキル」は、環状アルキル基、換言すれば、1つまたは2つの環状構造を有する一価飽和または不飽和ヒドロカルビル基である。シクロアルキルには、単環式または二環式ヒドロカルビル基が含まれる。シクロアルキル基は、環中に3つ以上の炭素原子を含むことがあり、一般に、本発明によれば、3～10個、より好ましくは3～8個の炭素原子、より一層好ましくは3～6個の炭素原子を含む。シクロアルキル基の例としては、限定はしないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられ、シクロプロピルが特に好ましい。

10

【0217】

シクロアルキル基中の少なくとも1個の炭素原子がヘテロ原子で置き換えられる場合において、結果として生じた環を、本明細書では「ヘテロシクリル」と呼ぶ。

【0218】

用語「ヘテロ原子」とは、硫黄、窒素、または酸素原子を指す。

【0219】

本明細書で使用する用語「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環」は、それだけで、または別の基の一部として、少なくとも1つの含炭素原子環中に少なくとも1つのヘテロ原子を有する、（たとえば、3～7員単環式、7～11員二環式、または合計3～10個の環原子を含んでいる）非芳香族完全飽和または部分不飽和環式基を指す。ヘテロ原子を含んでいるヘテロ環式基の各環は、窒素、酸素、および／または硫黄原子から選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を有することがあり、窒素および硫黄ヘテロ原子は、場合により酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は、場合により四級化されていてもよい。ヘテロ環は、3～7個（3と7を含める）またはその間の整数の炭素原子を収容しうる。ヘテロ環式基の炭素原子のいずれかは、オキソ（たとえば、ピペリドン、ピロリジノン）で置換されていることもある。ヘテロ環式基は、原子価の点で許容される、環または環系のいずれかのヘテロ原子または炭素原子の箇所で結合してよい。多環ヘテロ環の環は、縮合し、架橋し、かつ／または1つまたは複数のスピロ原子を介して連結してよい。非限定的な典型的なヘテロ環式基としては、ピペリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、イミダゾリニル、モルホリニル、オキセタニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、ピロリジニルが挙げられる。

20

30

【0220】

本明細書で使用する用語「アリール」とは、通常は5～12個、好ましくは6～10個の原子を含んでいる、単環（すなわち、フェニル）または縮合もしくは共有結合した複数の芳香族環（たとえば、ナフチル）を有しており、少なくとも1つの環が芳香族である、多価不飽和芳香族ヒドロカルビル基を指す。芳香族環は、それに縮合した1つ～2つの追加の環（シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール）を場合により含んでもよい。アリールは、本明細書で列挙する炭素環（含炭素環）系の、部分的に水素化された誘導体も包含するものとする。アリールの非限定的な例は、フェニル、ビフェニル、ビフェニレニルナフタレニル、インデニルを含む。

40

【0221】

本明細書で使用する用語「ヘテロアリール」とは、それだけで、または別の基の一部として、限定はしないが、通常は5～6個の原子を含んでいる、縮合または共有結合した1～2つの環を含んでおり、その少なくとも1つが芳香族であり、こうした環の1つまたは

50

る特定の例では、1種または複数の溶媒分子が結晶質固体の結晶格子に組み込まれている場合などに、溶媒和物を単離することができる。したがって、「溶媒和物」は、溶液相と単離可能な溶媒和物両方を包含する。「溶媒和物」は、式 I の化合物の塩の溶媒和物を包含しうる。

【0230】

用語「水和物」とは、溶媒分子が水である場合を指し、 nH_2O を含んでいる無機塩でよく、 n は、塩の式単位あたりの水分子の数である。 N は、 $1/2$ 、 1 と $1/2$ 、または $1 \sim 10$ の整数となりうる。水を失った水和物は、無水物と呼ぶ。

【0231】

本明細書で使用する用語「プロドラッグ」とは、たとえば、その *in vivo* 生体内変換生成物が生物学的に活性のある薬物を生じるエステルなどの、本明細書で規定したとおりの式 I の化合物の薬理学的に許容できる誘導体を意味する。プロドラッグは、一般に、生物学的利用能が増していることを特徴とし、*in vivo* で容易に代謝されて生物学的に活性のある化合物になる。

【0232】

本明細書で使用する用語「プレドラッグ」とは、本明細書で規定したとおりの式 I の薬物種を生成するように修飾されるいずれかの化合物を意味し、修飾が行われるのは、身体の内部または外部のいずれでもよく、また薬物の投与が適応となる身体領域にプレドラッグが到達する前または後のいずれでもよい。

【0233】

用語「患者」または「対象」とは、診療を受けるのを待っている、診療を受けている、または医療処置の対象である／となる、温血動物、より好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。

【0234】

用語「ヒト」とは、両方の性の、いずれかの発育段階（すなわち、新生児、小児、若年、青年、成人）にある対象を指す。

【0235】

本明細書で使用する用語「治療する」、「治療すること」、および「治療」とは、状態もしくは疾患および／またはそれに伴う症状を軽減する、緩和する、または解消することを包含するものとする。

【0236】

本明細書で使用する用語「予防する」、「予防すること」、および「予防」とは、状態もしくは疾患および／またはそれに伴う症状の発症を遅らせるもしくは未然に防ぐ、患者が状態もしくは疾患に見舞われるのを防ぐ、または患者が状態もしくは疾患に見舞われるリスクを軽減する方法を指す。

【0237】

本明細書で使用する用語「治療有効量」（またはより簡潔に「有効量」）とは、それが投与される患者において所望の治療または予防効果を得るのに十分である、活性薬剤または活性成分の量を意味する。

【0238】

用語「投与」またはその変形語（たとえば「投与すること」）は、状態、症状、または疾患の治療または予防がなされる患者に、活性薬剤または活性成分を、単独、または薬学的に許容できる組成物の一部として提供することを意味する。

【0239】

「薬学的に許容できる」とは、医薬組成物の成分が、互いに相性がよく、その患者に有害でないことを意味する。

【0240】

本明細書で使用する用語「医薬品媒体」とは、薬学的に活性のある薬剤がそこに含まれて製剤および／または投与される溶媒または希釈剤として使用される担体または不活性媒質を意味する。医薬品媒体の非限定的な例としては、クリーム、ゲル、ローション、溶液

10

20

30

40

50

、およびリボソームが挙げられる。

【0241】

語「含む (comprise)」、「含む (comprises)」、「および「含む (comprising)」は、排他的でなく包含的に解釈される。語「からなる (consist)」、「からなる (consisting)」、およびその変形語は、包含的でなく排他的に解釈される。

【0242】

本明細書で使用する場合、用語「約」は、別段指定しない限り、所与の基準からの10%の変動性を意味する。

【実施例】

10

【0243】

本発明は、以下の実施例を参照することでよりよく理解される。こうした実施例は、本発明の特定の実施形態を表すものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

【0244】

I. 化学実施例

以下に記載する実施例において提供する質量分析 (MS) データは、次のように取得した。質量スペクトル: LC/MS Agilent 6110 (電子スプレーイオン化法 (ESI)) または Waters Acquity SQD (ESI)。

【0245】

以下に記載する実施例において提供するNMRデータは、次のように取得した。Bruker Ultrashield (商標) 400PLUSおよびBruker Fourier 300MHz。TMSを内部標準として使用した。

20

【0246】

マイクロ波化学反応は、Biotageの単モードマイクロ波反応器である Initiator Microwave System EUで行った。

【0247】

分取高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 精製は、別段報告しない限り、Xbridge (商標) Prep C18 OBDカラム $19 \times 150 \text{ mm}$ $5 \mu\text{m}$ を備え付けた、Watersの質量式自動精製 Fractionlynxで行った。HPLC精製はすべて、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ (5mM)、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ (0.1%)、または $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (0.1%)の勾配で行った。

30

【0248】

以下の略語が本明細書において使用され、示される定義を有する。

ACNは、アセトニトリルであり、DMSOは、ジメチルスルホキシドであり、DCMは、ジクロロメタンであり、DIPEAは、ジイソプロピルエチルアミンであり、DMFは、N,N-ジメチルホルムアミドであり、dppfは、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンであり、EtOHは、エタノールであり、HATUは、2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートメタンアミニウムであり、Hzは、ヘルツであり、KOAcは、酢酸カリウムであり、MeOHは、メタノールであり、MHzは、メガヘルツであり、mMは、ミリモル濃度であり、mLは、ミリリットルであり、minは、分であり、molは、モルであり、 M^+ は、分子イオンであり、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ は、プロトン化された分子イオンであり、Nは、規定度であり、NMRは、核磁気共鳴であり、 PPh_3 は、トリフェニルホスフィンであり、psiは、平方インチ毎ポンドであり、PPMは、百万分率であり、qd poは、経口で毎日を意味し、rtは、室温であり、RTは、保持時間であり、TLCは、薄層クロマトグラフィーであり、TFAは、トリフルオロ酢酸であり、TEAは、トリエチルアミンである。

40

【0249】

I. 1. 中間体化合物の合成

中間体1: 3-ブロモ-6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール

50

6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (Bioorg. Med. Chem. 2011, 19, 4782~4795に記載のとおり調製したもの、1.0 g、3.6 mmol) の0℃のDCM (20 mL) 溶液に、臭素 (0.64 g、4.0 mmol) のDCM (20 mL) 溶液を滴下添加した。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで飽和Na₂S₂O₃水溶液 (10 mL) を加え、室温で10分間攪拌した。有機層を分離し、水層をDCM (10 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液 (20 mL×2)、水 (20 mL×2)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1.26 g (99%) の表題化合物をピンク色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 8.21 (s, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 2H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H).

10

【0250】

中間体2: 3-(6-クロロピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール

3-ブロモ-6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (中間体1、1.00 g、2.82 mmol)、6-クロロピリジン-3-イルボロン酸 (889 mg、5.65 mmol)、K₃PO₄ (1.80 g、8.48 mmol) をジオキサン (40 mL) および水 (4 mL) に溶かした溶液に、窒素中で、Pd(dppf)Cl₂・DCM (231 mg、0.28 mmol) を加えた。混合物を100℃で6時間加熱した。混合物をセライトで濾過し、EtOAc (100 mL) および水 (100 mL) で希釈した。水層をEtOAc (50 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 1/1) によって精製して、0.61 g (56%) の表題化合物を黄色の固体として得た。LC-MS: m/z 387.0 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 9.2, 8.8, 2.2 Hz, 1H).

20

【0251】

中間体3: tert-ブチル5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イルカルバメート

6-フルオロ-3-ヨード-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (WO 2010/136491に記載のとおり調製したもの、535 mg、1.33 mmol)、tert-ブチル5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イルカルバメート (640 mg、2.0 mmol)、K₃PO₄ (848 mg、3.99 mmol) をジオキサン (20 mL) および水 (2 mL) に溶かした溶液に、窒素中で、Pd(dppf)Cl₂・DCM (110 mg、0.133 mmol) を加えた。混合物を90℃で終夜攪拌した。混合物をセライトで濾過し、EtOAc (100 mL) および水 (100 mL) で希釈した。水層をEtOAc (50 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10/1~2/1) によって精製して、400 mg (64%) の表題化合物を黄色の固体として得た。LC-MS: m/z 468.1 [M + H]⁺.

30

40

【0252】

中間体4: tert-ブチル4-(5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

DMF (30 mL) 中のtert-ブチル4-(5-ブロモピリジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (WO 2007/146759 A1に記載のとおり調製したもの、1.30 g、3.64 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5'

50

、5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン(1.38g、5.44mmol)、Pd(dppf)Cl₂・DCM(297mg、0.36mmol)、KOAc(1.07g、10.9mmol)の混合物を、窒素中にて、80℃で6時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、EtOAc(50mL)に懸濁させ、セライトで濾過し、濃縮して、表題化合物を褐色の半固体として得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 405.2 [M + H]⁺.

【0253】

中間体5: 5,6-ジフルオロ-3-ヨード-1H-インドール

DMF(6.2mL)中の5,6-ジフルオロ-1H-インドール(500mg、3.27mmol)およびKOH(458mg、8.18mmol)の混合物に、ヨウ素(837.5mg、3.3mmol)のDMF(6.3mL)溶液を加えた。混合物を室温で12時間撹拌した。それを氷水混合物(60mL)中に注ぎ、EtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、930mg(100%)の表題化合物を赤色の固体として得た。これをそれ以上精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.68 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 11.0, 6.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 10.8, 7.9 Hz, 1H).

10

【0254】

中間体6: 5,6-ジフルオロ-3-ヨード-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール

20

5,6-ジフルオロ-3-ヨード-1H-インドール(中間体5、930mg、3.33mmol)の0℃のTHF(20mL)溶液に、窒素中で、NaH(266.4mg、60%、6.66mmol)を加えた。混合物を室温で15分間撹拌した後、塩化ベンゼンスルホニル(763.4mg、4.32mmol)のTHF(2mL)溶液を滴下添加した。反応液を室温で12時間撹拌し、氷水混合物(60mL)で失活させ、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc = 10/1~3/1)によって精製して、1.01g(72%)の表題化合物を黄色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 8.19 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 2H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 10.2, 7.8 Hz, 1H).

30

【0255】

中間体7: 1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン

tert-ブチル(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(2.72g、9.77mmol)のDCM(30mL)溶液に、TFA(10.6mL、143mmol)を加えた。混合物を室温で1.5時間撹拌し、真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテル(30mL)で摩砕し、濾過し、ジエチルエーテル(30mL)で洗浄した。固体をH₂O(60mL)に溶解させ、NaOH水溶液でpH = 11に塩基性化し、DCM/i-PrOH(10/1、60mL×10)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1.4g(80%)の表題化合物を黄色の油状物として得た。LC-MS: m/z 179.0 [M + H]⁺. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 3.50 - 3.38 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.80 - 2.61 (m, 3H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 2H).

40

【0256】

中間体8: N¹-(5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)プロパン-1,3-ジアミン

3-(6-クロロピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(中間体2、600mg、1.55mmol)のプロパン-1,3-ジアミン(1.5mL)溶液を、マイクロ波反応器において180℃で2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、H₂O(30mL)中に注ぎ、濾過した。固体をEtOAc(3

50

0 mL) に溶解させ、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、600 mg (91%) の表題化合物を黄色の半固体として得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 424.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0257】

中間体 9: N¹ - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1, 3 - ジアミン

N¹ - (5 - (6 - フルオロ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1, 3 - ジアミン (中間体 8、219 mg、0.52 mmol) の MeOH (15 mL) 溶液に、NaOH (102 mg、2.55 mmol) の水 (1 mL) 溶液を加えた。混合物を 80 °C で 1 時間攪拌し、濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、145 mg (100%) の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: m/z 285.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

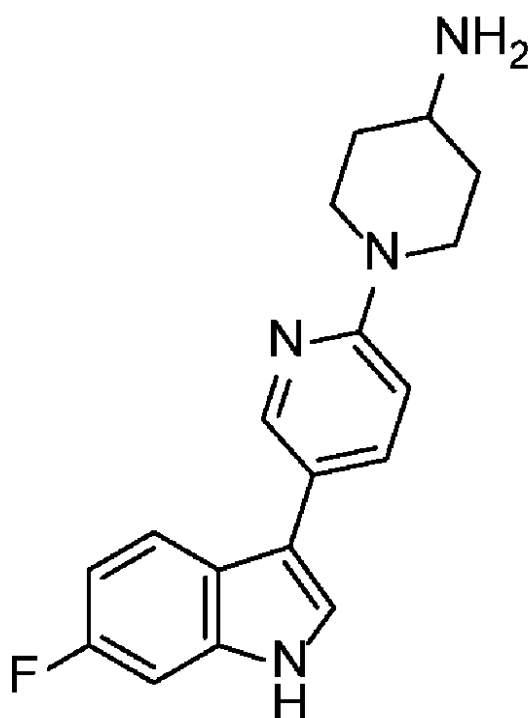
10

【0258】

中間体 10: 1 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

【0259】

【化 34】



20

30

ステップ 1: 1 - (5 - (6 - フルオロ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

40

3 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール (中間体 2、250 mg、0.65 mmol) および tert-ブチル 4 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (648 mg、3.23 mmol) を NMP (0.1 mL) に溶かした溶液を、マイクロ波反応器において 180 °C で 2 時間加熱した。混合物を分取 TLC (EtOAc) および分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1、v/v) によって精製して、291 mg (100%) の表題化合物を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 8.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 3H), 7.88 (dd, J =

8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.81 (m, 3H), 7.71 - 7.69 (m, 2H), 7.26 - 7.15 (m,

1H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 2H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 2.99 -

50

2.91 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.63 - 1.47 (m, 2H).

【0260】

ステップ2:

1-(5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-アミン(346mg、0.77mmol)のMeOH(20mL)溶液に、NaOH(154mg、3.85mmol)の水(2mL)溶液を加えた。混合物を85℃で1時間攪拌し、濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH=10/1、v/v)によって精製して、249mg(>100%)の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: m/z 311.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.37 (br s, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J = 9.6, 8.7, 2.2 Hz, 1H), 5.22 (br s, 2H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 3.03 (tt, J = 10.7, 4.1 Hz, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.43 - 1.29 (m, 2H).

10

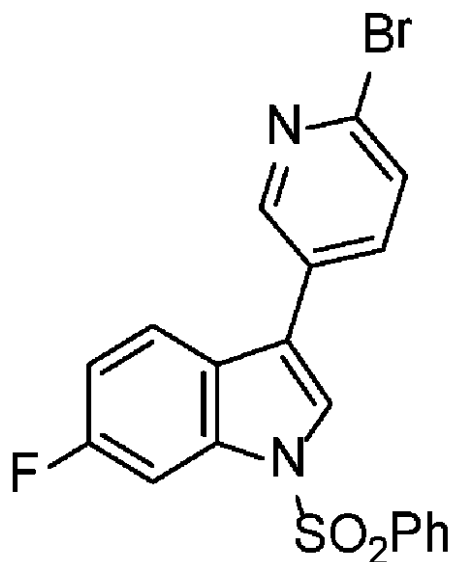
【0261】

中間体11: 3-(6-ブロモピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール

【0262】

【化35】

20



30

中間体2で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、6-フルオロ-3-ヨード-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(WO2010/136491に記載のとおり)に調製したもの、4.98g、12.4mmol)、2-ブロモピリジン-5-ボロン酸(3.00g、14.8mmol)から出発すると、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/DCM=1/1、v/v)によって精製した後、3.03g(57%)の表題化合物が褐色の固体として得られた。LC-MS: m/z 431.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz,

40

DMSO-d₆) δ [ppm]: 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 - 8.08 (m, 3H), 7.87 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.25 (ddd, J = 9.5, 8.8, 2.2 Hz, 1H).

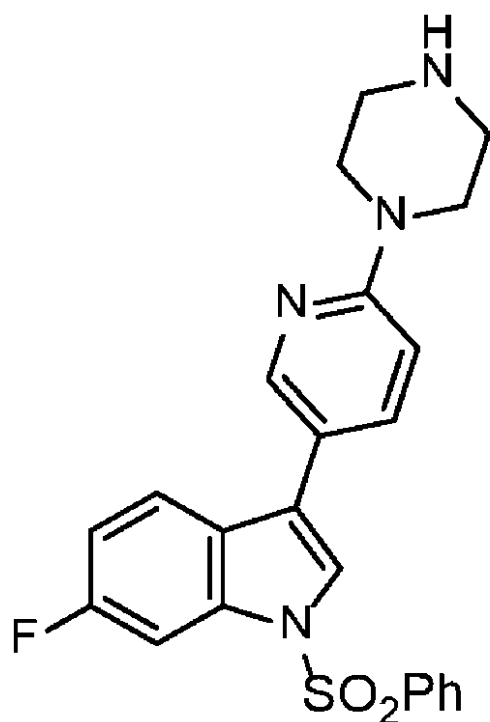
【0263】

中間体12: 6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-3-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール

50

【 0 2 6 4 】

【 化 3 6 】



10

20

中間体 8 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3-(6-クロロピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(中間体 2、600mg、1.55mmol)およびピペラジン(1.00g、11.6mmol)から出発すると、675mg(100%)の粗表題化合物が黄色の油状物として得られ、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 436.9 [M + H]⁺.

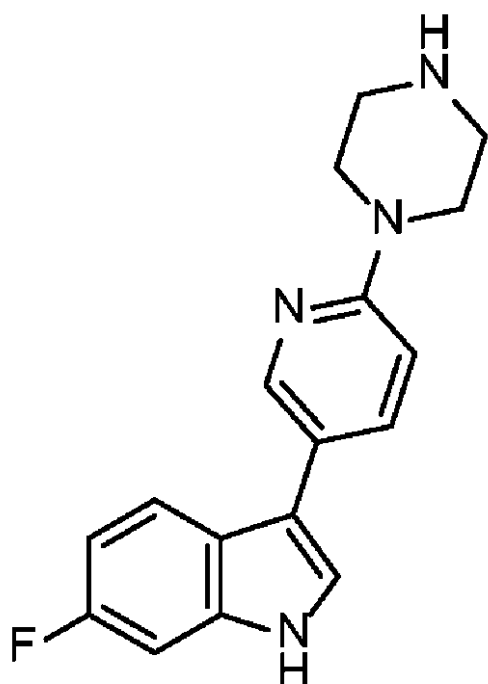
【 0 2 6 5 】

中間体 13: 6-フルオロ-3-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール

30

【 0 2 6 6 】

【化 3 7】



10

20

中間体 9 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、6-フルオロ-1-（フェニルスルホニル）-3-（6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）-1H-インドール（中間体 12、粗重量 675 mg、1.55 mmol）から出発すると、分取 TLC（DCM/MeOH = 10/1）によって精製した後、440 mg（95%）の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 297.0 $[M + H]^+$.

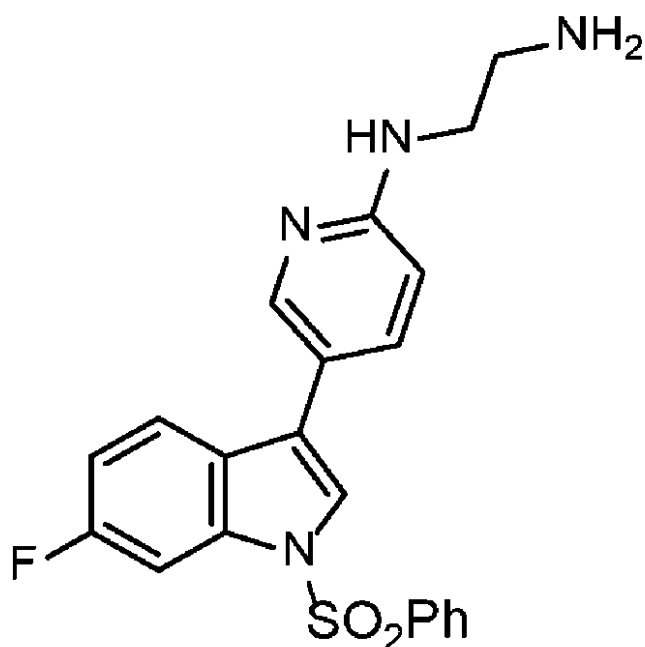
【0267】

中間体 14: N¹-（5-（6-フルオロ-1-（フェニルスルホニル）-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）エタン-1,2-ジアミン

【0268】

30

【化 3 8】



40

50

中間体 8 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3-（6-クロロピリジン-3-イル）-6-フルオロ-1-（フェニルスルホニル）-1H-インドール（中間体 2、700 mg、1.81 mmol）およびエチレンジアミン（3.00 mL、44.9 mmol）から出発すると、704 mg（95%）の粗表題化合物が黄色の油状物として得られ、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 410.9 $[M + H]^+$.

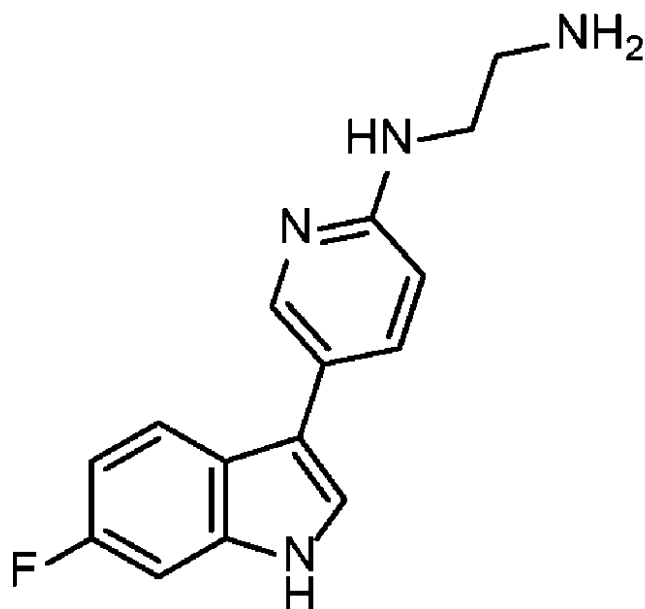
【0269】

中間体 15: N¹-（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）エタン-1, 2-ジアミン

【0270】

【化39】

10



20

中間体 9 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、N¹-（5-（6-フルオロ-1-（フェニルスルホニル）-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）エタン-1, 2-ジアミン（中間体 14、粗重量 704 mg、1.72 mmol）から出発すると、450 mg（97%）の粗表題化合物が黄色の固体として得られ、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 271.0 $[M + H]^+$.

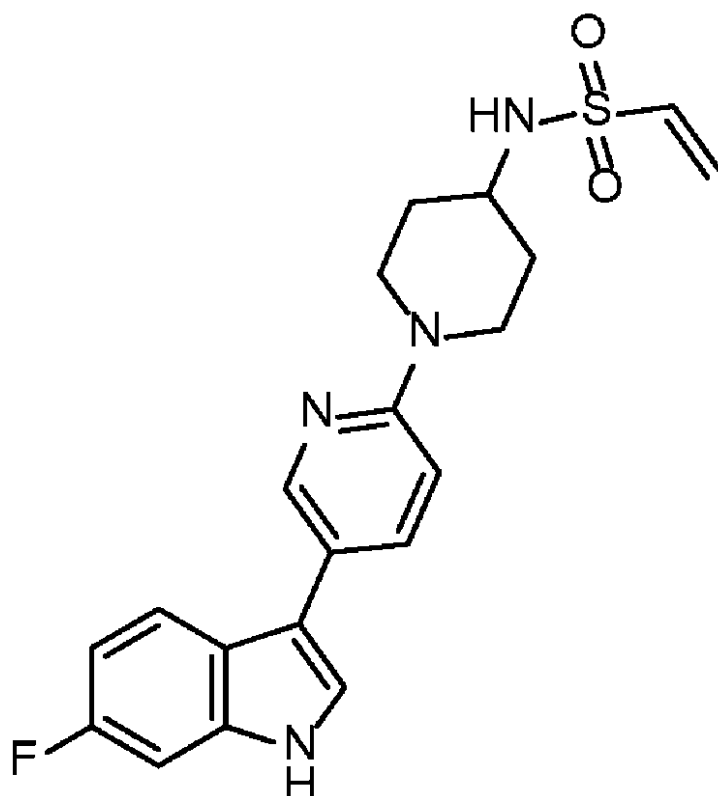
30

【0271】

中間体 16: N-（1-（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）ピペリジン-4-イル）エテンスルホンアミド

【0272】

【化 4 0】



10

20

1 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペ
 リジン - 4 - アミン (中間体 1 0、2 0 0 m g、0 . 6 4 m m o l) および E t ₃ N (2
 2 8 m g、2 . 2 5 m m o l) を D C M (5 0 m L) および D M F (5 m L) に溶かした
 溶液に、2 - クロロエタンスルホニルクロリド (1 2 6 m g、0 . 7 7 m m o l) を 0 ° C
 で滴下添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮し、分取 T L C (E t O A c)
 によって精製して、2 0 0 m g (7 8 %) の表題化合物を褐色の半固体として得た。LC-M
 S: m/z 400.9 [M + H]⁺. ¹H NMR (400
 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.34 (br s, 1H),
 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.7,
 5.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J =
 10.1, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J = 9.7, 8.7, 2.2 Hz,
 1H), 6.79 (dd, J = 16.5, 9.9 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.95 (d, J =
 9.9 Hz, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 3.36 - 3.24 (m, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 2H),
 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.54 - 1.38 (m, 2H).

30

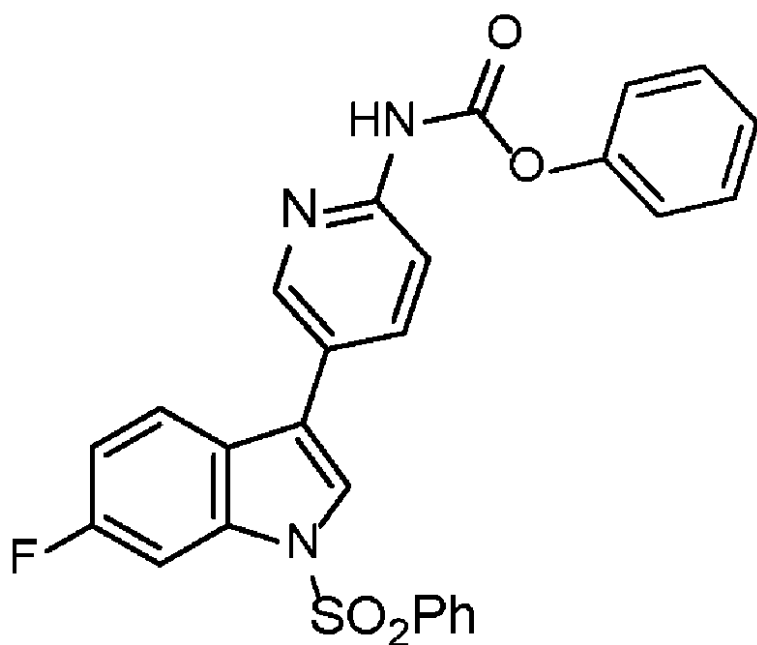
【 0 2 7 3 】

中間体 1 7 : フェニル (5 - (6 - フルオロ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - イン
 ドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) カルバメート

40

【 0 2 7 4 】

【化 4 1】



10

20

5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-アミン塩酸塩(実施例15ステップ1、403mg、1.00mmol)のピリジン(4mL)溶液に、クロロギ酸フェニル(359mg、2.29mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、濃縮し、EtOAcで摩砕して、160mg(33%)の粗表題化合物を黄色の固体として得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 487.8 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 10.93 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 4H).

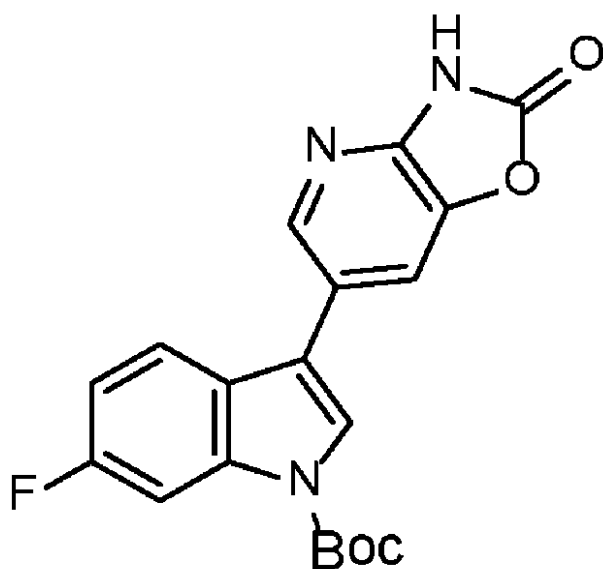
30

【0275】

中間体18: tert-ブチル6-フルオロ-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

【0276】

【化 4 2】



10

ジオキサン（15 mL）および水（3 mL）中の6-フルオロ-3-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インドール-1-カルボキシレート（1.10 g、3.05 mmol）、6-ブロモオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2（3H）-オン（918 mg、4.27 mmol；J. Med. Chem. 1993, 36, 497に記載のとおりに調製したもの）、Pd(dppf)Cl₂（219 mg、0.30 mmol）、およびK₂CO₃（1.26 g、9.12 mmol）の混合物を、窒素中にて、95℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc（100 mL）および水（30 mL）で希釈し、濾過した。水層をEtOAc（100 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL×2）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝5／1～3／1、v／v）によって精製して、320 mg（28%）の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: m/z 368.5 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 12.56 (br s, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.21 (ddd, J = 9.7, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 1.66 (s, 9H).

20

30

【0277】

I. 2. 最終化合物の合成

（実施例1）

6-フルオロ-3-（6-メチルピリジン-3-イル）-1H-インドール

ステップ1：6-フルオロ-3-（6-メチルピリジン-3-イル）-1-（フェニルスルホニル）-1H-インドール

3-ブロモ-6-フルオロ-1-（フェニルスルホニル）-1H-インドール（中間体1、308 mg、0.87 mmol）、2-メチル-5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-〔1, 3, 2〕ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン（381 mg、1.74 mmol）、K₃PO₄（922 mg、4.34 mmol）をジオキサン（5 mL）および水（1 mL）に溶かした溶液に、窒素中で、Pd₂dba₃（40 mg、0.044 mmol）およびS-Phos（40 mg、0.097 mmol）を加えた。混合物をマイクロ波反応器において125℃で30分間加熱した。混合物をEtOAc（20 mL）および水（10 mL）で希釈した。有機層を分離し、ブライン（5 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝10／1～2／1）によって精製して、160 mg（50%）の表題化合物を赤色の固体として得た。LC-MS: m/z 367.1 [M + H]⁺.

40

50

【0278】

ステップ2:

6-フルオロ-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(ステップ1、160mg、0.44mmol)のMeOH(10mL)溶液に、NaOH(105mg、2.62mmol)の水(0.5mL)溶液を加えた。反応混合物を85℃で30分間攪拌し、濃縮し、H₂O(5mL)で希釈し、Et₂O(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水(10mL×2)、ブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取HPLCによって精製して、33.3mg(34%)の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: m/z 27.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.53 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).

10

【0279】

(実施例2)

6-フルオロ-3-(6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-1H-インドール

ステップ1: tert-ブチル4-(5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

20

6-フルオロ-3-ヨード-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(WO 2010/136491Aにあるとおりに調製したもの、730mg、1.82mmol)、tert-ブチル4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(中間体4、1.47g、3.64mmol)、K₃PO₄(1.16g、5.46mmol)をジオキサン(20mL)および水(2mL)に溶かした溶液に、窒素中で、Pd(dppf)Cl₂·DCM(149mg、0.18mmol)を加えた。混合物を90℃で終夜攪拌した。混合物をセライトで濾過し、EtOAc(100mL)および水(100mL)で希釈した。水層をEtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=10/1~5/1)によって精製して、580mg(58%)の表題化合物を黄色の固体として得た。LC-MS: m/z 552.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

30

CDCl₃) δ [ppm]: 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 9.9, 5.6 Hz, 2H), 7.05 (td, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.33 - 5.18 (m, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 2H), 3.36 - 3.23 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.71 - 1.80 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

40

【0280】

ステップ2: 6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-3-(6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-1H-インドール

tert-ブチル4-(5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(ステップ1、580mg、1.05mmol)のMeOH(10mL)溶液に、HCl Et₂O溶液(4M、10mL)を加えた。得られる混合物を30分間攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、水(10mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で中和し、EtOAc(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、473mg(100%)の表題化合物を

50

黄色の固体として得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 452.1 [$M + H$]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 8.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.17 - 8.07 (m, 3H), 8.02 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.21 (td, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.16 - 4.97 (m, 1H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 1.98 - 1.94 (m, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 2H).

【0281】

ステップ3:

実施例1ステップ2で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-3-(6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-1H-インドール(ステップ2、240mg、0.53mmol)から出発すると、分取HPLCによって精製した後、57mg(34%)の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 312.1 [$M + H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 11.42 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 10.0, 2.3$ Hz, 1H), 6.93 (ddd, $J = 9.5, 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.13 - 4.98 (m, 1H), 3.03 - 2.88 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H).

【0282】

(実施例3)

6-フルオロ-3-(6-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-1H-インドール

表題化合物は、実施例2のステップ3において分取HPLCによって精製した後、黄色の固体として得られた(5mg、3%)。LC-MS: m/z 326.1 [$M + H$]⁺. ¹H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6) δ [ppm]: 11.58 (br s, 1H), 8.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 10.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.02 - 6.81 (m, 2H), 5.32 - 5.11 (m, 1H), 3.31 - 3.01 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 1.95 (m, 2H).

【0283】

(実施例4)

2-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イルオキシ)-N,N-ジメチルエタンアミン

実施例27で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3-(6-クロロピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(中間体2、250mg、0.65mmol)、2-(ジメチルアミノ)エタノール(3.0mL)、およびNaH(518mg、12.9mmol、鉱油中60%)から出発すると、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)によって精製した後、113mg(58%)の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 300.1 [$M + H$]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 11.43 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.7, 5.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J = 9.6, 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.37 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.23 (s, 6H).

【0284】

(実施例5)

6-フルオロ-3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-インドール

10

20

30

40

50

ステップ 1 : 6-フルオロ-3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール

実施例 1 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3-ブロモ-6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (中間体 1、300 mg、0.85 mmol)、6-メトキシピリジン-3-イルボロン酸 (195 mg、1.28 mmol)、 K_3PO_4 (451 mg、2.12 mmol)、 Pd_2dba_3 (76 mg、0.083 mmol)、および *S-phos* (81 mg、0.20 mmol) から出発すると、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/*EtOAc* = 50/1 ~ 10/1) によって精製した後、319 mg (98%) の表題化合物が白色の固体として得られた。

LC-MS: m/z 383.1 $[M + H]^+$. 1H NMR (300 MHz,

$DMSO-d_6$) δ [ppm]: 8.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H),

8.18 (s, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 2H), 8.05 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.22 (td, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

【0285】

ステップ 2 :

実施例 1 ステップ 2 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、6-フルオロ-3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (ステップ 1、315 mg、0.82 mmol) から出発すると、170 mg (85%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 243.1 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz,

$DMSO-d_6$) δ [ppm]: 11.45 (s, 1H), 8.47 (d, J

= 2.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 1H),

7.68 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J = 9.6,$

8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

【0286】

(実施例 6)

6-フルオロ-3-(6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-1H-インドール

ステップ 1 : 6-フルオロ-3-(6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール

実施例 14 ステップ 2 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-3-(6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-1H-インドール (実施例 2 ステップ 2、240 mg、0.53 mmol) から出発すると、280 mg (100%) の表題化合物が黄色の固体として得られ、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 530.1 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz,

$DMSO-d_6$) δ [ppm]: 8.51 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H),

8.17 (s, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 2H), 8.06 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.84 - 7.77

(m, 2H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.22 (td, $J = 9.1, 2.2$ Hz,

1H), 6.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.25 - 5.16 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.18 -

3.12 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H).

【0287】

ステップ 2 :

実施例 1 ステップ 2 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、6-フルオロ-3-(6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (ステップ 1、280 mg、0.52 mmol) から出発すると、分取 HPLC によって精製した後、51 mg (25%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 390.0 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz,

$DMSO-d_6$) δ [ppm]: 11.46 (br s, 1H), 8.45 (d,

10

20

30

40

50

$J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.5$, 2.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.8$, 5.4 Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J = 10.0$, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J = 9.4$, 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.18 (tt, $J = 4.0$, 4.0 Hz, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.82 - 1.78 (m, 2H).

【0288】

(実施例7)

5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N, N - ジメチルピリジン - 2 - アミン

ステップ1: 5 - (6 - フルオロ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール - 3 - イル) - N, N - ジメチルピリジン - 2 - アミン 10

実施例34ステップ1で概略を述べるとおりの一般法に従いながら、3 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール (中間体2、200 mg、0.52 mmol) およびジメチルアミン (8.0 mL、16 mmol、2 M THF 溶液) から出発すると、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10/1 ~ 5/1) によって精製した後、180 mg (88%) の表題化合物が褐色の固体として得られた。LC-MS: m/z 396.1 $[M + H]^+$.

【0289】

ステップ2:

実施例1ステップ2で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5 - (6 - フルオロ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール - 3 - イル) - N, N - ジメチルピリジン - 2 - アミン (ステップ1、180 mg、0.46 mmol) から出発すると、分取 HPLC によって精製した後、35 mg (30%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 256.1 $[M + H]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 11.31 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.6$, 2.3 Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.8$, 5.4 Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J = 10.0$, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (ddd, $J = 9.6$, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.05 (s, 6H). 20

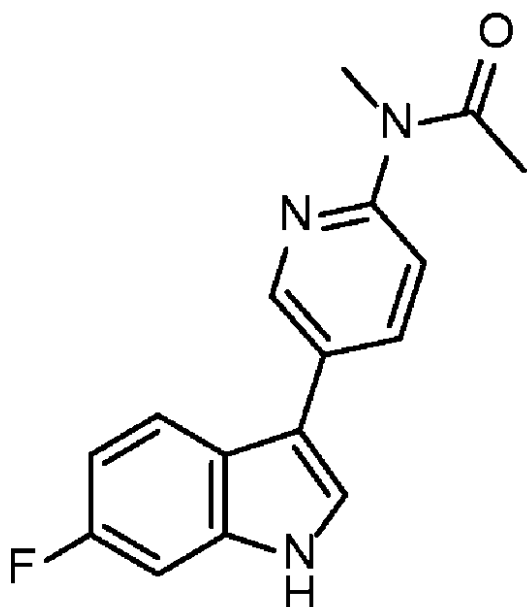
【0290】

(実施例8)

N - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N - メチルアセトアミド 30

【0291】

【化 4 3】



10

20

5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルピリジン-2-アミン(実施例34、52mg、0.22mmol)をピリジン(8mL)に溶かした攪拌した溶液に、0℃でAcCl(50mg、0.64mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=200/1~20/1、v/v)、次いで分取TLC(DCM/MeOH=15/1、v/v)によって精製して、55mg(90%)の表題化合物をオフホワイト色の固体として得た。LC-MS: m/z 284.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.61 (br s, 1H), 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J = 9.6, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

30

【0292】

(実施例9)

4-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)モルホリン

ステップ1: 4-(5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)モルホリン

3-(6-クロロピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(中間体2、250mg、0.65mmol)のモルホリン(6.5mL)溶液を、マイクロ波反応器において180℃で3時間加熱した。混合物を真空中で濃縮して、283mg(100%)の表題化合物を黄色の半固体として得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 438.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 3H), 7.90 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.21 (td, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 4H), 3.52 - 3.47 (m, 4H).

40

【0293】

ステップ2:

実施例1ステップ2で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、4-(5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イ

50

ル) モルホリン (ステップ 1、283 mg、0.65 mmol) から出発すると、分取 T L C (石油エーテル/E t O A c = 1/1) によって精製した後、60 mg (31%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 298.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz

, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.34 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.8, 1.8 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J = 9.5, 8.7, 1.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.86 - 3.65 (m, 4H), 3.56 - 3.37 (m, 4H).

【0294】

(実施例 10)

10

6-フルオロ-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール

ステップ 1: 6-フルオロ-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール

実施例 9 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3-(6-クロロピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (中間体 2、250 mg、0.65 mmol) および 1-メチルピペラジン (7.0 mL) から出発すると、308 mg (100%) の表題化合物が黄色の半固体として得られ、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 451.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (300 MHz,

20

DMSO-d₆) δ [ppm]: 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 9.0, 5.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 4H), 2.73 - 2.43 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).

【0295】

ステップ 2:

実施例 1 ステップ 2 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、6-フルオロ-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (ステップ 1、308 mg、0.65 mmol) から出発すると、分取 H P L C によって精製した後、130 mg (64%) の表題化合物が白色の固

30

体として得られた。LC-MS: m/z 311.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.33 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.5, 8.7, 1.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 4H), 2.44 - 2.39 (m, 4H), 2.23 (s, 3H).

【0296】

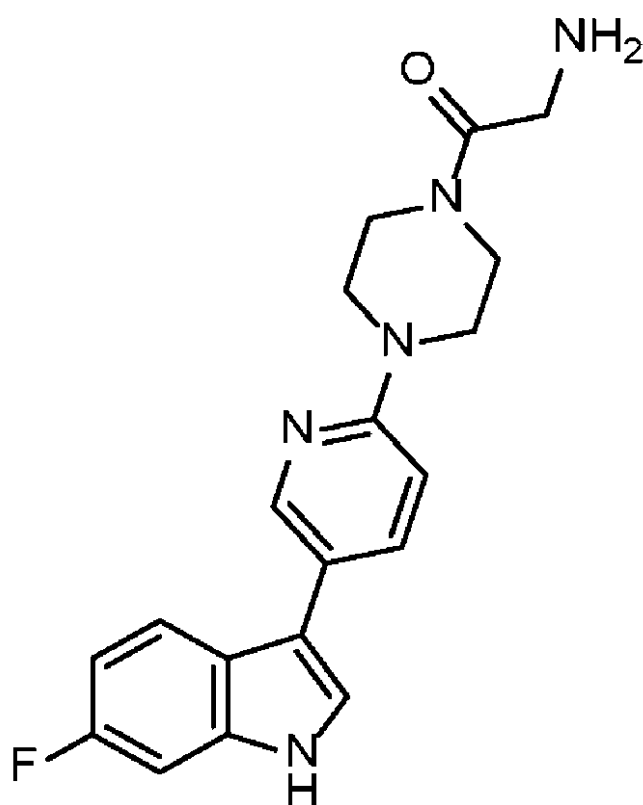
(実施例 11)

2-アミノ-1-(4-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

40

【0297】

【化 4 4】



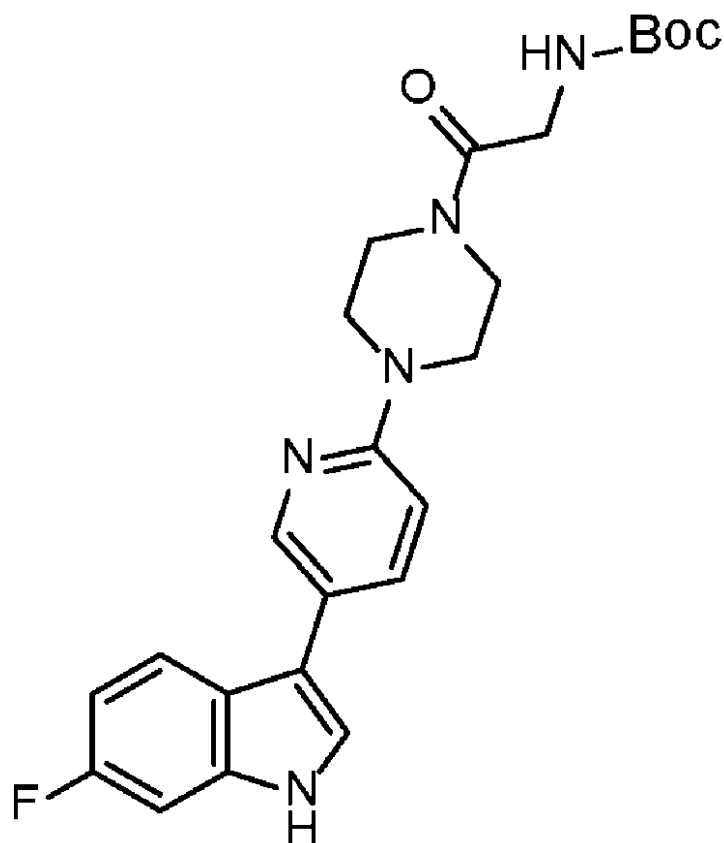
10

20

ステップ1：tert-ブチル（2-（4-（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）-2-オキソエチル）カルバメート

【0298】

【化 4 5】



10

20

DMF (15 mL) 中の Boc-グリシン (190 mg、1.08 mmol)、HATU (410 mg、1.08 mmol)、および DIPEA (279 mg、2.16 mmol) の混合物を、室温で 0.5 時間攪拌し、次いで 6-フルオロ-3-((6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール (中間体 13、214 mg、0.72 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、水 (50 mL) 中に注ぎ、濾過した。沈殿を EtOAc (30 mL) に溶解させ、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、398 mg (>100%) の粗表題化合物を黄色の固体として得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 453.9 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

30

DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.57 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.97 (ddd, J = 9.7, 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.84 (br t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.75 - 3.51 (m, 8H), 1.39 (s, 9H).

【0299】

40

ステップ 2:

中間体 10 ステップ 2 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert-ブチル (2-((4-((5-((6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキシエチル)カルバメート (ステップ 1、粗重量 398 mg、0.72 mmol) から出発すると、分取 HPLC によって精製した後に、75 mg (29%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 354.2 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.38 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.01 - 6.88 (m, 2H), 3.68 - 3.40 (m, 10H), 2.80 (br s, 2H).

50

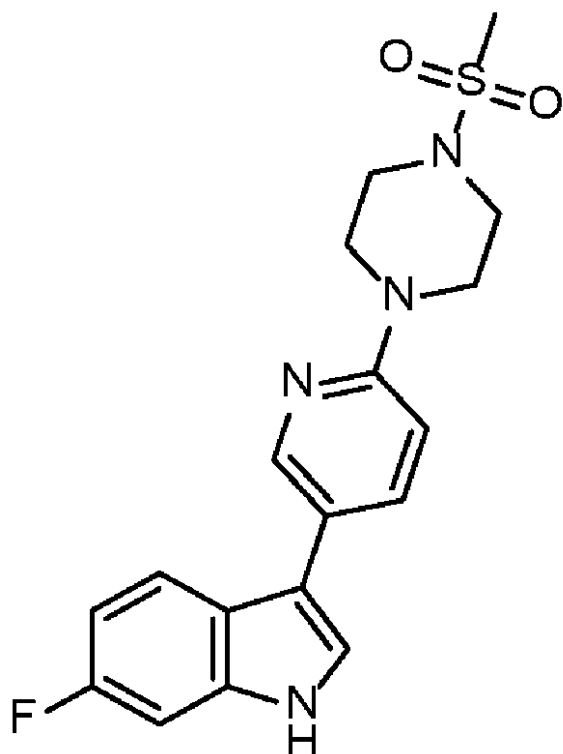
【 0 3 0 0 】

(実施例 1 2)

6-フルオロ-3-(6-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール

【 0 3 0 1 】

【化 4 6】



10

20

6-フルオロ-3-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール (中間体 13、150 mg、0.51 mmol)、Et₃N (153 mg、1.51 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、0℃で塩化メタンスルホニル (87 mg、0.76 mmol) を滴下添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、分取 HPLC によって精製して、100 mg (53%) の表題化合物を白色の固体として得た。

30

LC-MS: m/z 374.9 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.38 (br s, 1H), 8.47 (d,

J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz,

1H), 7.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.6

Hz, 1H), 6.93 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 4H), 3.26 - 3.19

(m, 4H), 2.92 (s, 3H).

【 0 3 0 2 】

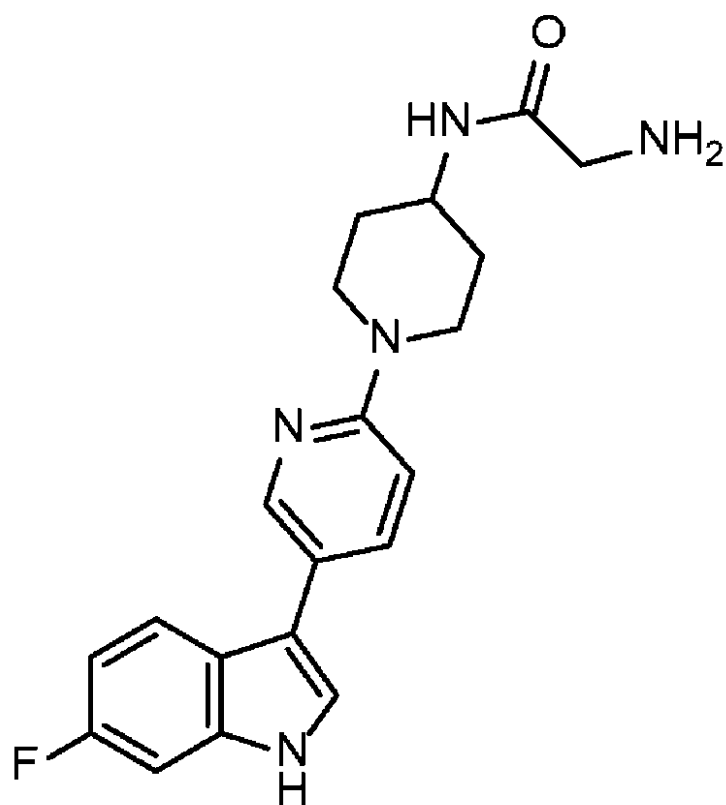
40

(実施例 1 3)

2-アミノ-N-(1-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド

【 0 3 0 3 】

【化 4 7】



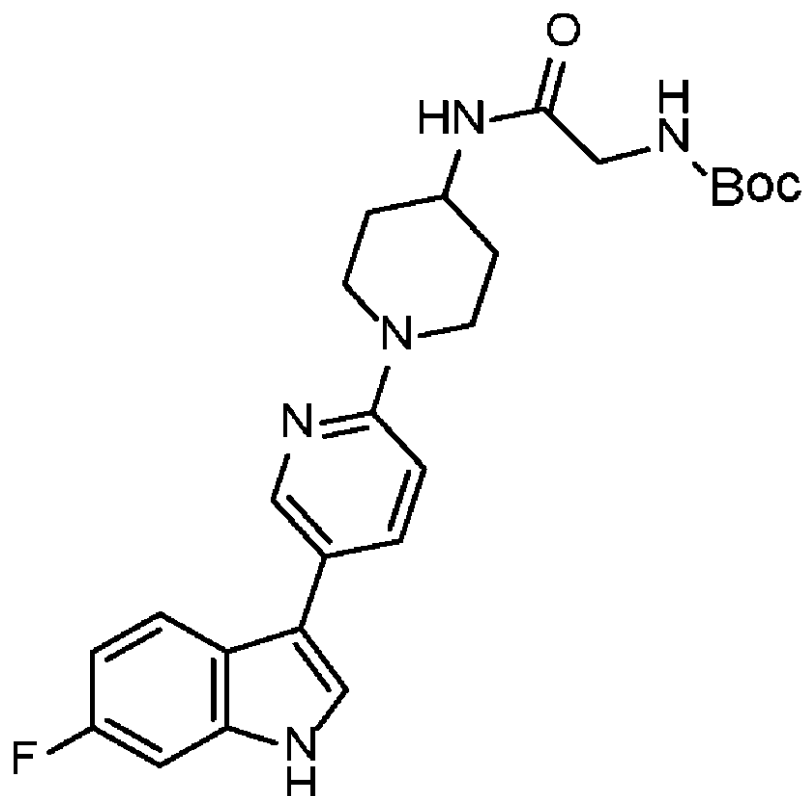
10

20

ステップ1：tert-ブチル（2-（（1-（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）ピペリジン-4-イル）アミノ）-2-オキソエチル）カルバメート

【0304】

【化 4 8】



10

20

30

40

50

実施例 11 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、1-（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）ピペリジン-4-アミン（中間体 10、150 mg、0.48 mmol）から出発すると、225 mg（100%）の粗表題化合物が黄色の固体として得られ、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 468.0 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)

δ [ppm]: 11.61 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.30 - 7.15 (m, 2H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.91 (br t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 2H), 3.99 - 3.82 (m, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 2H), 3.26 - 3.10 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.51 - 1.39 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

【0305】

ステップ 2:

中間体 10 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert-ブチル（2-（1-（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）ピペリジン-4-イル）アミノ）-2-オキソエチルカルバメート（ステップ 1、粗重量 225 mg、0.48 mmol）から出発すると、分取 HPLC によって精製した後、55 mg（31%）の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 368.2 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ [ppm]: 11.36 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.74 (dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 10.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.92 (ddd, $J = 9.5, 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 1H), 3.09 (s, 2H), 3.94 - 2.93 (m, 2H), 2.54 (br s, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.50 - 1.37 (m, 2H).

【0306】

(実施例 14)

N- (1- (5- (6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) メタンスルホンアミド

ステップ1: 1- (5- (6-フルオロ-1- (フェニルスルホニル) -1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-アミン

実施例9ステップ1で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3- (6-クロロピリジン-3-イル) -6-フルオロ-1- (フェニルスルホニル) -1 H-インドール (中間体2、250 mg、0.65 mmol) および tert-ブチル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (648 mg、3.24 mmol) から出発すると、分取TLC (DCM/MeOH=10/1) によって精製した後、291 mg (100%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 451.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 8.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 3H), 7.88 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.81 (m, 3H), 7.71 - 7.69 (m, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 1H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 2H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 2.99 - 2.91 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.63 - 1.47 (m, 2H).

10

【0307】

ステップ2: N- (1- (5- (6-フルオロ-1- (フェニルスルホニル) -1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) メタンスルホンアミド

1- (5- (6-フルオロ-1- (フェニルスルホニル) -1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-アミン (ステップ1、290 mg、0.64 mmol) および Et₃N (0.23 mL、1.64 mmol) を DCM (20 mL) に溶かした溶液に、0℃で MsCl (109 mg、0.96 mmol) を滴下添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を DCM (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (50 mL×3)、ブライン (50 mL) で洗浄し、濃縮して、338 mg (100%) の表題化合物を黄色の固体として得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 529.1 [M + H]⁺.

20

【0308】

ステップ3:

実施例1ステップ2で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、N- (1- (5- (6-フルオロ-1- (フェニルスルホニル) -1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) メタンスルホンアミド (ステップ2、200 mg、0.38 mmol) から出発すると、分取HPLCによって精製した後、27 mg (18%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 389.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

30

DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.33 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.84 (m, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 2H).

40

【0309】

(実施例15)

5- (6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-アミン

ステップ1: 5- (6-フルオロ-1- (フェニルスルホニル) -1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-アミン塩酸塩

実施例2ステップ1で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert-ブチル5- (6-フルオロ-1- (フェニルスルホニル) -1 H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イルカルバメート (中間体3、310 mg、0.66 mmol) から出発すると、290 mg (100%) の表題化合物が褐色の固体として得られ、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 368.1 [M + H]⁺.

50

【0310】

ステップ2:

実施例1ステップ2で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-アミン塩酸塩(ステップ1、290mg、0.66mmol)から出発すると、分取HPLCによって精製した後、75mg(50%)の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 228.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.26 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 9.5, 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H).

10

【0311】

(実施例16)

5-(5, 6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-アミン
ステップ1: tert-ブチル(5-(5, 6-ジフルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート

中間体3で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5, 6-ジフルオロ-3-ヨード-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(中間体6、300mg、0.72mmol)から出発すると、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc = 1/1)によって精製した後、320mg(92%)の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 486.1 [M + H]⁺.

20

【0312】

ステップ2: 5-(5, 6-ジフルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-アミン塩酸塩

実施例2ステップ2で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert-ブチル(5-(5, 6-ジフルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート(ステップ1、320mg、0.66mmol)から出発すると、300mg(>100%)の表題化合物が黄色の固体として得られ、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 386.1 [M + H]⁺.

30

【0313】

ステップ3:

実施例1ステップ2で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5-(5, 6-ジフルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-アミン塩酸塩(ステップ2、300mg)から出発すると、分取HPLCによって精製した後、26mg(16%)の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 246.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.37 (br s, 1H), 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 11.2, 7.1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H).

40

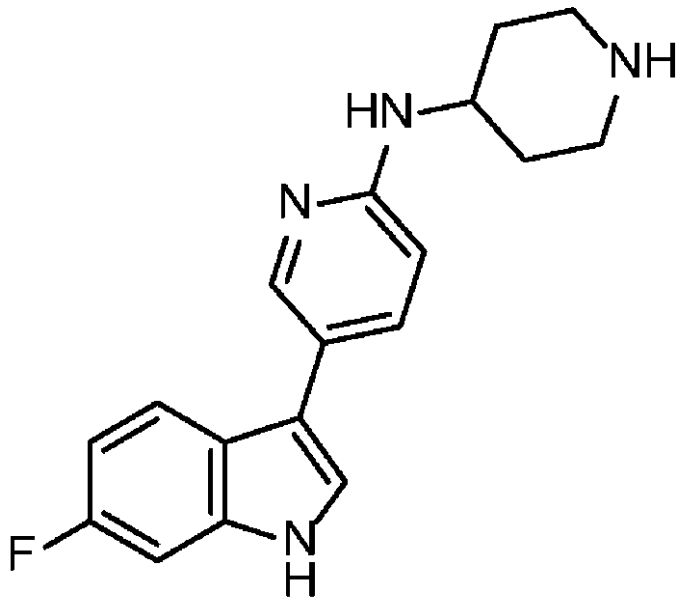
【0314】

(実施例17)

5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-アミン

【0315】

【化 4 9】



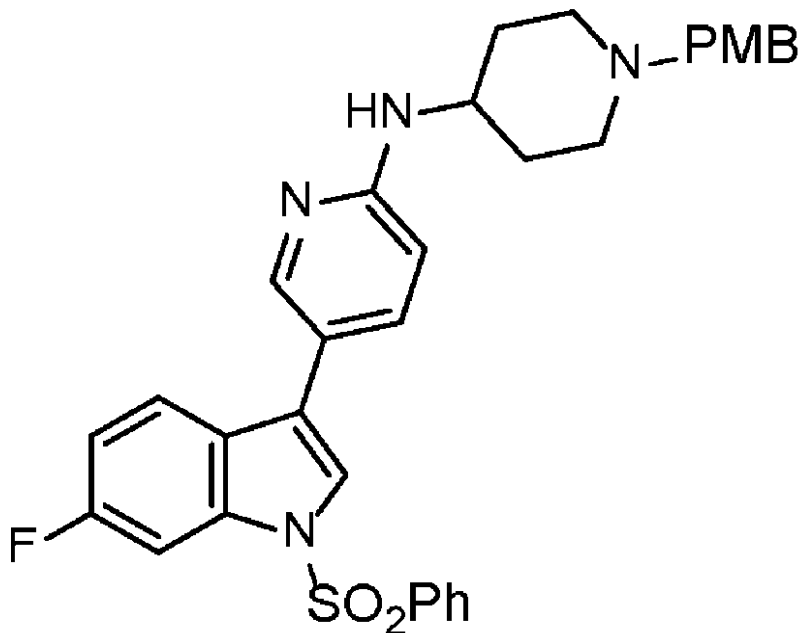
10

ステップ 1: 5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-N-(1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-アミン

20

【0316】

【化 5 0】



30

40

実施例 2 ステップ 2 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3-(6-クロロピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (中間体 2、600 mg、1.55 mmol) および 1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-アミン (1.00 g、4.55 mmol) から出発すると、逆相フラッシュクロマトグラフィー (45~95%の MeCN/H₂O) によって精製した後に、800 mg (90%) の表題化合物が黒色の油状物として得られた。LC-MS: m/z 570.9 [M + H]⁺.

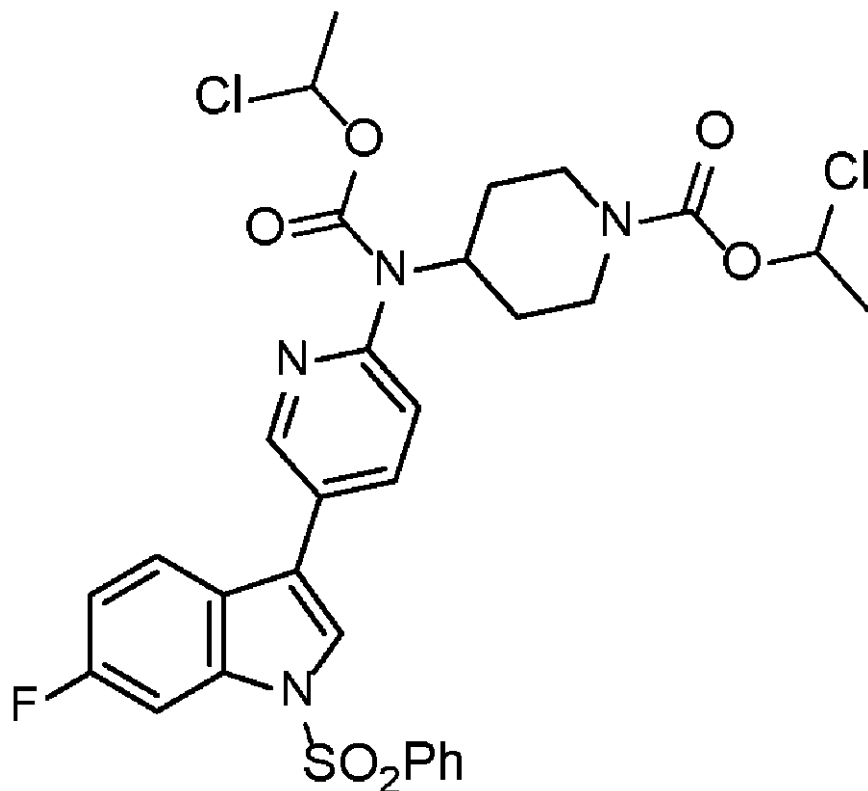
【0317】

50

ステップ 2 : 1-クロロエチル 4-((1-クロロエトキシ)カルボニル)(5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0318】

【化51】



10

20

1, 2-ジクロロエタン (10 mL) 中の 5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-N-(1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-アミン (ステップ 1、800 mg、1.40 mmol) および 1-クロロエチルクロロホルメート (2 mL、18.5 mmol) の混合物を、75 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、130 mg (14%) の粗表題化合物を黄色の油状物として得、これをそれ以上精製せずに次のステップに使用した。LC-MS 663.1 [M + H]⁺.

30

【0319】

ステップ 3 :

実施例 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、1-クロロエチル 4-((1-クロロエトキシ)カルボニル)(5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (ステップ 2、粗重量 130 mg、0.20 mmol) から出発すると、分取 HPLC によって精製した後、10 mg (16%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 311.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ [ppm]: 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.90 (tt, J = 10.3, 4.0 Hz, 1H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 2H).

40

【0320】

(実施例 18)

50

N- (1-エチルピペリジン-4-イル) -5- (6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) ピリジン-2-アミン

ステップ1: N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -5- (6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) ピリジン-2-アミン

実施例9ステップ1で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3- (6-クロロピリジン-3-イル) -6-フルオロ-1- (フェニルスルホニル) -1H-インドール (中間体2、600 mg、1.55 mmol)、1-ベンジルピペリジン-4-アミン (1.0 mL)、およびNMP (1.0 mL) から出発すると、分取TLC (DCM/MeOH = 10/1) によって精製した後、60 mg (10%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 401.1 [M + H]⁺.

10

【0321】

ステップ2:

EtOH (20 mL) 中のN- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -5- (6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) ピリジン-2-アミン (ステップ1、60 mg、0.15 mmol)、および10% Pd/C (10 mg) の混合物を、60°Cにて50 psiで水素化した。混合物をセライトで濾過し、濃縮し、分取HPLCによって精製して、3 mg (6%) の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: m/z 339.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.25 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 9.0, 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.80 - 3.56 (m, 1H), 2.86 - 2.80 (m, 2H), 2.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.07 - 1.79 (m, 4H), 1.53 - 1.33 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

20

【0322】

(実施例19)

5- (6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) -N- (1- (メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) ピリジン-2-アミン

実施例27で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3- (6-クロロピリジン-3-イル) -6-フルオロ-1- (フェニルスルホニル) -1H-インドール (中間体2、252 mg、0.65 mmol) および1- (メチルスルホニル) ピペリジン-4-アミン (中間体7、1.21 g、6.78 mmol) から出発すると、31 mg (12%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 389.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (300 MHz,

30

DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.25 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.5, 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 2.94 - 2.87 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.56 - 1.39 (m, 2H).

40

【0323】

(実施例20)

N- (3- (5- (6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロピル) アセトアミド

DCM (30 mL) 中のN¹- (5- (6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) ピリジン-2-イル) プロパン-1, 3-ジアミン (中間体9、240 mg、0.84 mmol) およびEt₃N (248 mg、2.45 mmol) の混合物に、0°CでAcCl (96 mg、1.22 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をDCM (50 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃ 水溶液 (50 mL × 3)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取HPLCによって

50

精製して、81 mg (29%) の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: m/z 327.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)

δ [ppm]: 11.27 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 9.5, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.34 (dt, J = 12.6, 7.1 Hz, 2H), 3.11 (dt, J = 12.7, 6.7 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.66 (tt, J = 7.1, 6.7 Hz, 2H).

【0324】

(実施例 21)

10

N-(3-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イルアミノ)プロピル)メタンスルホンアミド

DCM (60 mL) 中の N¹-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)プロパン-1, 3-ジアミン (中間体 9、220 mg、0.77 mmol) および Et₃N (234 mg、2.31 mmol) の混合物に、0℃で MSCl (132 mg、1.15 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を DCM (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL × 3)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取 HPLC によって精製して、80 mg (29%) の表題化合物を黄色の固体として得た。LC-MS: m/z 363.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)

20

δ [ppm]: 11.27 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.9, 5.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 9.6, 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.48 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.39 - 3.22 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.84 - 1.59 (m, 2H).

【0325】

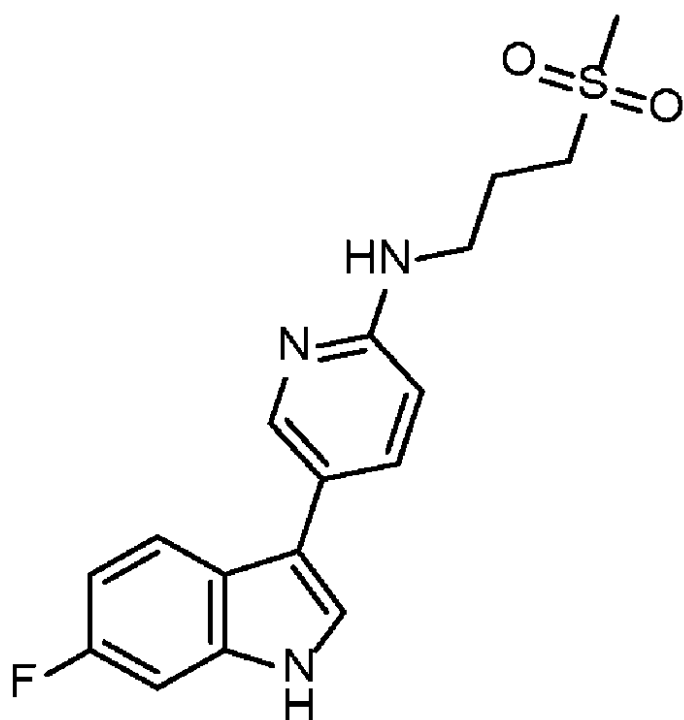
(実施例 22)

5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-(3-(メチルスルホニル)プロピル)ピリジン-2-アミン

【0326】

30

【化 5 2】



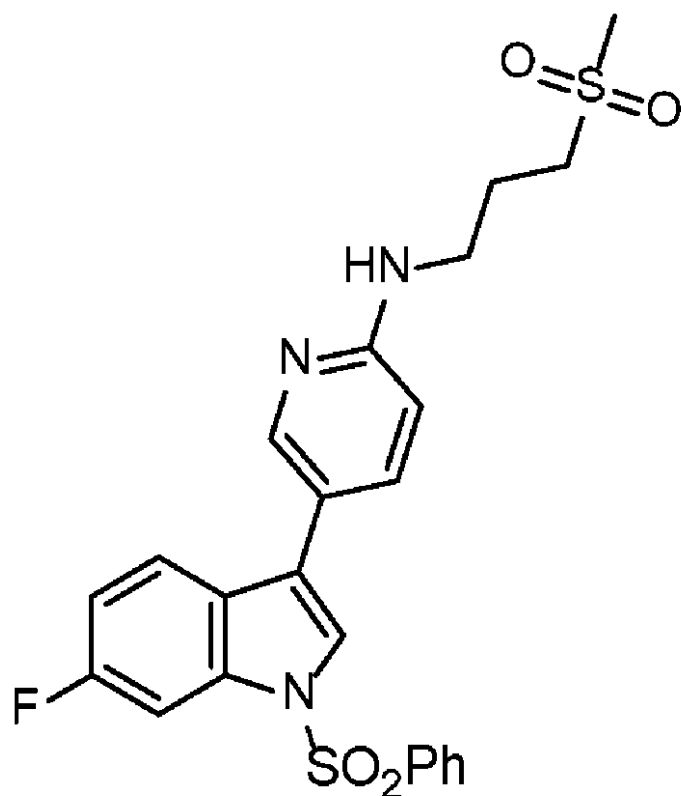
10

20

ステップ 1 : 5 - (6 - フルオロ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - (3 - (メチルスルホニル) プロピル) ピリジン - 2 - アミン

【 0 3 2 7 】

【化 5 3】



30

40

実施例 2 ステップ 2 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール (

50

中間体 2、100 mg、0.26 mmol) および 3-(メチルスルホニル)プロパン-1-アミン (146 mg、1.06 mmol、J. Am. Chem. Soc. 1994、116、4660 に記載のとおり調製したもの) から出発すると、160 mg (>100%) の粗表題化合物が褐色の油状物として得られ、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 487.8 [M + H]⁺.

【0328】

ステップ 2:

実施例 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-N-(3-(メチルスルホニル)プロピル)ピリジン-2-アミン (ステップ 1、粗重量 160 mg、0.36 mmol) から出発すると、分取 HPLC (添加剤として NH₄OAc) によって精製した後、26 mg (29%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 348.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 6.93 (ddd, J = 9.6, 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 3.60 (td, J = 6.5, 5.0 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.24 (tt, J = 7.6, 6.5 Hz, 2H).

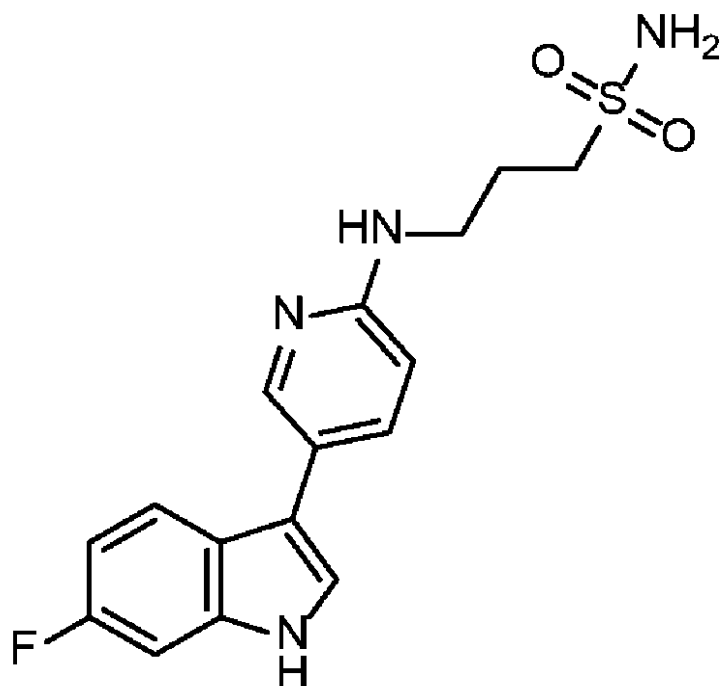
【0329】

(実施例 23)

3-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン-1-スルホンアミド

【0330】

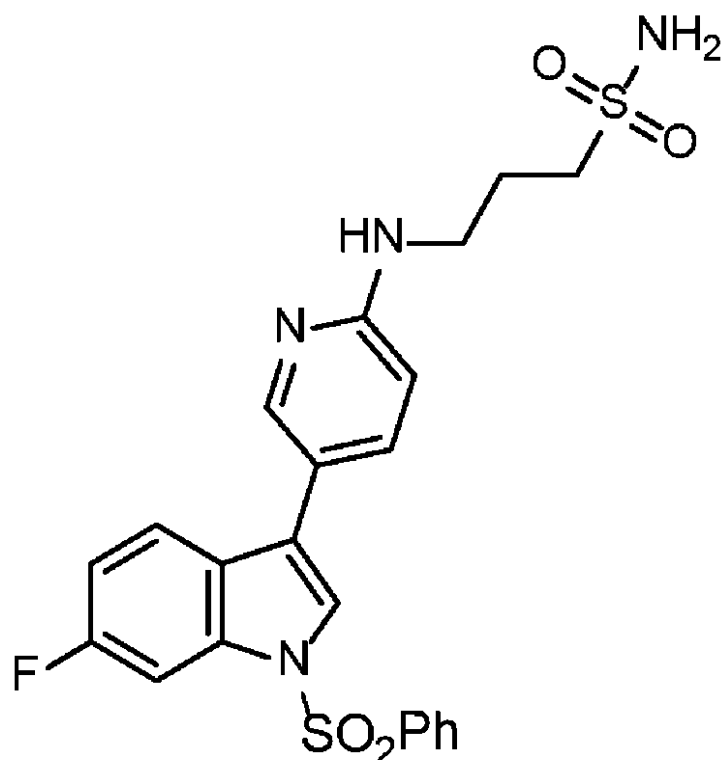
【化 54】



ステップ 1: 3-(5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン-1-スルホンアミド

【0331】

【化 5 5】



10

20

NMP (0.6 mL) 中の 3-((6-ブロモピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (中間体 11、100 mg、0.23 mmol)、3-アミノプロパン-1-スルホンアミド (100 mg、0.72 mmol)、DIPEA (60 mg、0.46 mmol) の混合物を、マイクロ波反応器において 200 °C で 4 時間撹拌した。混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1、v/v) によって精製して、50 mg (44%) の表題化合物を黄色の固体として得た。LC-MS: m/z 486.8 [M + H]⁺.

30

【0332】

ステップ 2:

実施例 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3-((5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン-1-スルホンアミド (ステップ 1、80 mg、0.16 mmol) から出発すると、分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1、v/v) によって精製した後、40 mg (70%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 349.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

40

DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.30 (br s, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (br s, 2H), 6.72 (br s, 1H), 6.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.40 (td, J = 6.7, 5.6 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.97 (tt, J = 7.8, 6.7 Hz, 2H).

【0333】

(実施例 25)

N¹-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)-N², N²-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン

ステップ 1: N¹-(5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)-N², N²-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン

50

ール-3-イル)ピリジン-2-イル)-N², N²-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン

実施例9ステップ1で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3-(6-クロロピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(中間体2、250mg、0.65mmol)およびN,N-ジメチルエチレンジアミン(4.0mL)から出発すると、283mg(100%)の表題化合物が黄色の半固体として得られ、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 439.1 [M + H]⁺.

【0334】

ステップ2:

実施例1ステップ2で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、N¹-(5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)-N², N²-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン(ステップ1、283mg、0.65mmol)から出発すると、分取HPLCによって精製した後、30mg(15%)の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 299.2 [M + H]⁺. ¹H NMR (400

10

MHz,

MeOH-d₄) δ [ppm]: 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H),

7.83 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H),

7.14 (dd, J = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.78 (d,

J = 8.6, 1H), 3.73 - 3.69 (m, 2H), 3.34 - 3.32 (m, 2H), 2.98 (s, 6H).

【0335】

20

(実施例26)

N-(2-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イルアミノ)エチル)メタンスルホンアミド塩酸塩

実施例21で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、N¹-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)エタン-1, 2-ジアミン(中間体15、220mg)から出発すると、分取HPLC(0.1%のH₂O/MeCN中HCl)によって精製した後、72mg(26%)の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 349.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆) δ [ppm]: 13.89 (br s, 1H), 11.66

(s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.28 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82

30

(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 6.0 Hz, 1H),

7.26 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 9.3,

8.8, 2.3 Hz, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 2.96 (s, 3H).

【0336】

(実施例27)

2-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イルアミノ)エタノール

DMSO(3mL)中の3-(6-クロロピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(中間体2、250mg、0.65mmol)および2-アミノエタノール(4mL)の混合物を、マイクロ波反応器において180℃で3時間加熱した。混合物をH₂O(20mL)で希釈し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水(10mL×3)、ブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH=10/1)によって精製して、48mg(27%)の表題化合物を黄色の固体として得た。LC-MS: m/z 272.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

40

MeOH-d₄) δ [ppm]: 8.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H),

7.76 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H),

7.12 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.2, 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.69 (d,

J = 8.7 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 5.5 Hz, 2H).

【0337】

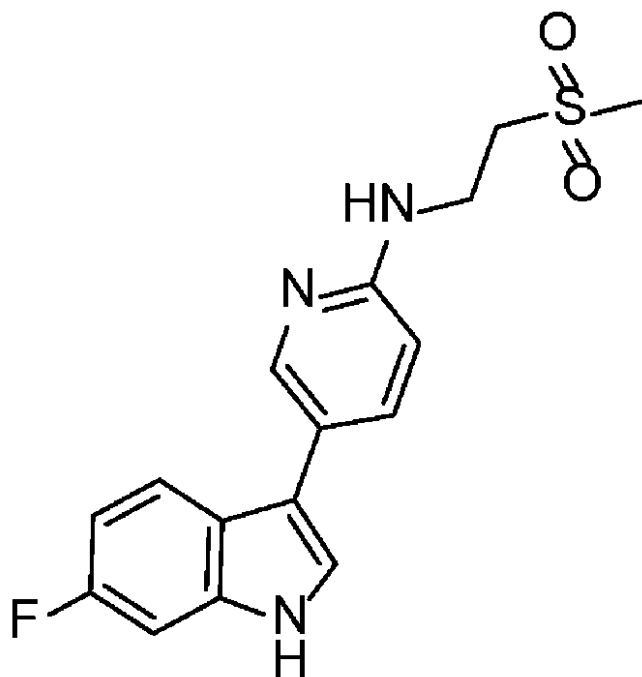
50

(実施例 28)

5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピリジン-2-アミン

【0338】

【化56】



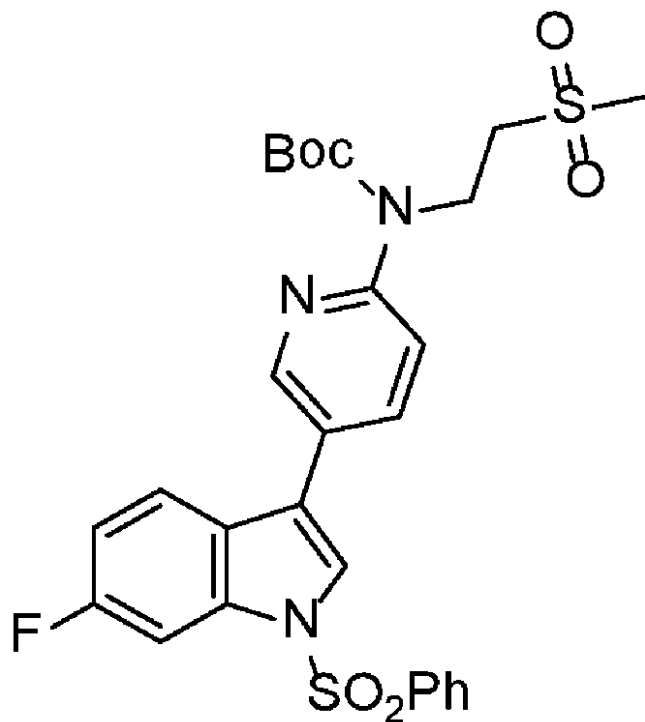
10

20

ステップ1: tert-ブチル(5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)(2-(メチルスルホニル)エチル)カルバメート

【0339】

【化 5 7】



10

20

tert-ブチル（5-（6-フルオロ-1-（フェニルスルホニル）-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）カルバメート（中間体3、500mg、1.07mmol）の無水DMF（5mL）溶液に、NaH（47mg、1.2mmol、鉱油中60%、w/w）を加えた。反応混合物を10分間攪拌し、メチルビニルスルホン（170mg、1.60mmol）を加えた。反応混合物を2時間攪拌し、NH₄Cl水溶液（20mL）で希釈し、EtOAc（20mL×3）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー（30～95%のACN/H₂O）によって精製して、113mg（18%）の表題化合物を黄色の油状物として得た。LC-MS: m/z 573.8 [M + H]⁺.

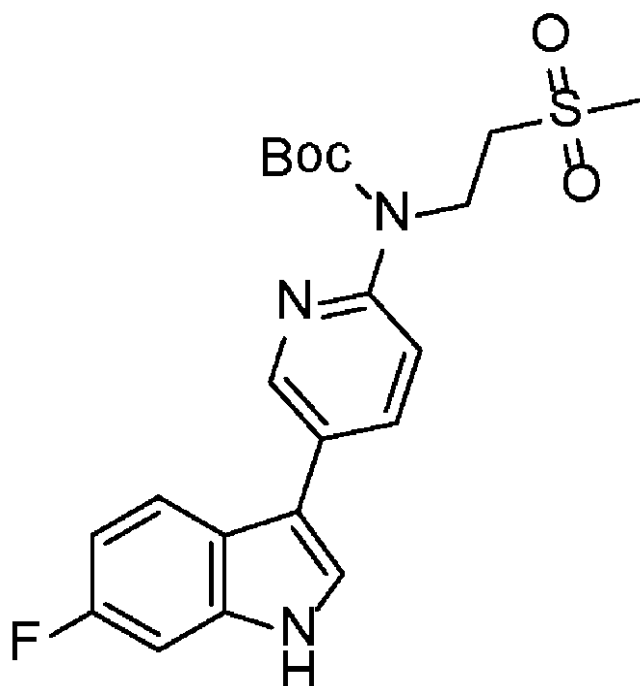
30

【0340】

ステップ2：tert-ブチル（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）（2-（メチルスルホニル）エチル）カルバメート

【0341】

【化 5 8】



10

20

実施例 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert-ブチル（5-（6-フルオロ-1-（フェニルスルホニル）-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）（2-（メチルスルホニル）エチル）カルバメート（ステップ 1、113mg、0.20mmol）から出発すると、100mg（>100%）の粗表題化合物が黄色の油状物として得られ、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 433.9 [M + H]⁺.

【0342】

30

ステップ 3 :

中間体 10 ステップ 2 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert-ブチル（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）（2-（メチルスルホニル）エチル）カルバメート（ステップ 2、粗重量 100mg、0.20mmol）から出発すると、分取 HPLC によって精製した後、14.1mg（21%）の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 334.0 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 8.40 (br s, 1H), 8.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 6.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.03 (br t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.98 (td, J = 5.9, 5.8 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H).

【0343】

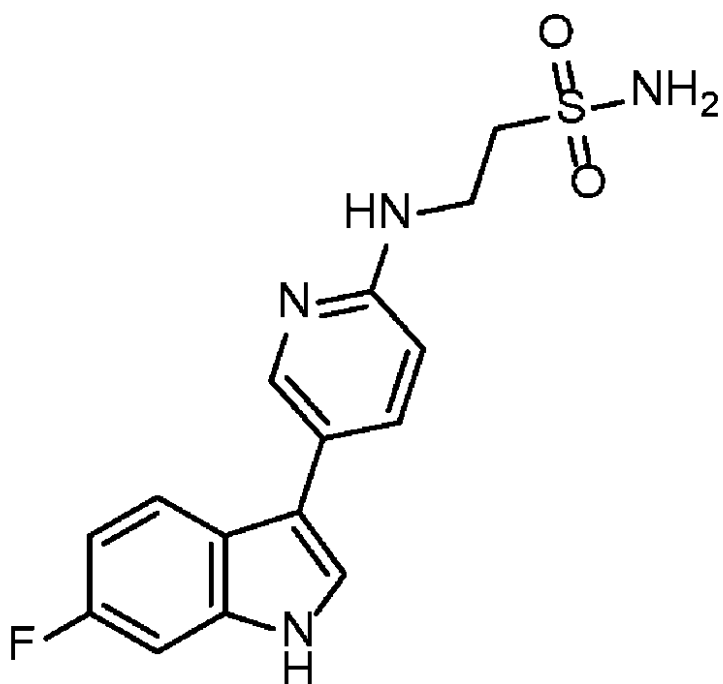
40

（実施例 29）

2-（（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）アミノ）エタンスルホンアミド

【0344】

【化 5 9】



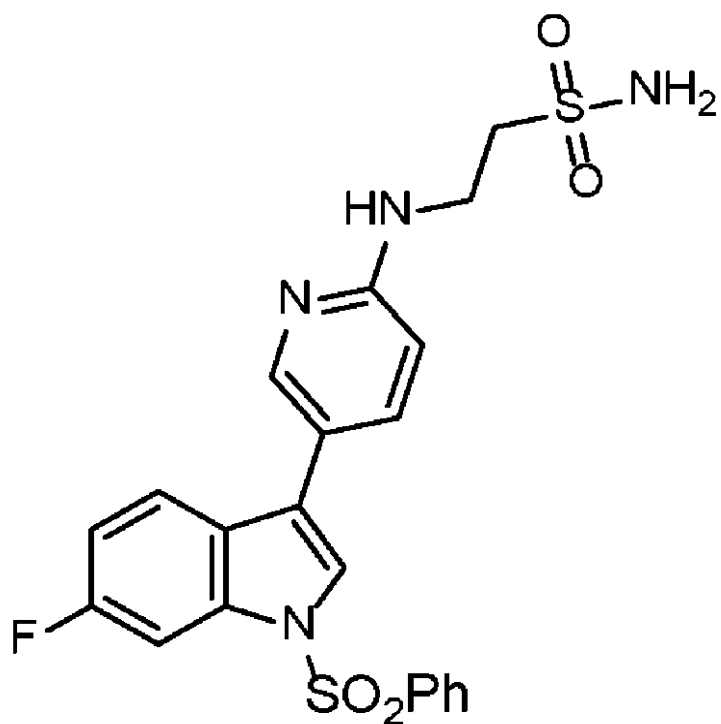
10

20

ステップ 1 : 2 - ((5 - (6 - フルオロ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) エタンスルホンアミド

【 0 3 4 5 】

【化 6 0】



30

40

実施例 2 3 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール

50

(中間体 11、150 mg、0.35 mmol) および 2-アミノエタンスルホンアミド (100 mg、0.81 mmol) から出発すると、分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1、v/v) によって精製した後、65 mg (39%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。

LC-MS: m/z 474.7 [M + H]⁺.

【0346】

ステップ 2:

実施例 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、2-((5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)エタンスルホンアミド (ステップ 1、65 mg、0.14 mmol) から出発すると、分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1、v/v) によって精製した後、16 mg (35%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 335.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

MeOH-d₄) δ [ppm]: 8.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H),

7.77 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H),

7.11 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.69 (d,

J = 8.6 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

【0347】

(実施例 30)

2-((5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)酢酸

ステップ 1: エチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)(5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)アセテート

tert-ブチル 5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イルカルバメート (中間体 3、240 mg、0.51 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に、窒素中にて 0°C で、NaH (25 mg、0.62 mmol、鉱油中 60%) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌し、0°C に冷却した。BrCH₂CO₂Et (103 mg、0.62 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間さらに攪拌した。混合物を H₂O (40 mL) 中に注ぎ、水層を EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、284 mg (100%) の表題化合物を褐色の油状物として得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 554.1 [M + H]⁺.

【0348】

ステップ 2: エチル 2-((5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)アセテート塩酸塩

エチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)(5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)アセテート (ステップ 1、284 mg、0.51 mmol) のジオキサン (2 mL) 溶液に、濃 HCl 水溶液 (2 mL) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮して、268 mg (100%) の表題化合物を黄色の油状物として得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 454.1 [M + H]⁺.

【0349】

ステップ 3:

実施例 1 ステップ 2 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、エチルエチル 2-((5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)アセテート塩酸塩 (ステップ 2、268 mg、0.51 mmol) から出発すると、分取 HPLC によって精製した後、20 mg (13%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 284.2 [M - H]⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 13.35 (br s, 1H), 11.61

(s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.22 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J = 9.5, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H).

【0350】

(実施例31)

2-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イルアミノ)アセトアミド

ステップ1: tert-ブチル(2-アミノ-2-オキシエチル)(5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート

実施例30ステップ1で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert-ブチル5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イルカルバメート(中間体3、240mg、0.51mmol)、NaH(25mg、0.62mmol、鉱油中60%)、2-ブロモアセトアミド(159mg、1.15mmol)、およびKI(190mg、1.15mmol)から出発すると、分取HPLCによって精製した後、180mg(44%)の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 525.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ [ppm]: 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H),

8.25 (s, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 3H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (td, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

【0351】

ステップ2: 2-((5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)アセトアミド

実施例30ステップ2で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert-ブチル(2-アミノ-2-オキシエチル)(5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート(ステップ1、142mg、0.27mmol)から出発すると、114mg(100%)の表題化合物が緑色の油状物として得られ、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 425.1 [M + H]⁺.

【0352】

ステップ3:

実施例1ステップ2で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、2-((5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)アセトアミド(ステップ2、100mg、0.24mmol)から出発すると、分取HPLCによって精製した後、13mg(19%)の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 285.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.48 (s, 1H), 8.21 (s,

1H), 8.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 - 7.10 (m, 3H), 6.94 - 7.00 (m, 2H), 3.97 (s, 2H).

【0353】

(実施例34)

5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルピリジン-2-アミン
ステップ1: 5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-N-メチルピリジン-2-アミン

3-(6-クロロピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(中間体2、300mg、0.78mmol)およびメチルアミン(15.0mL、30mmol、THF中2.0M)をDMSO(2mL)に溶かした溶液を、オートクレーブにおいて130℃で48時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、真空

中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／E t O A c = 1 0 / 1 ~ 5 / 1）によって精製して、7 0 m g（2 3 %）の表題化合物を黄色の固体として得た。LC-MS: m/z 382.1 [M + H]⁺.

【0 3 5 4】

ステップ 2 :

実施例 1 ステップ 2 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5 - (6 - フルオロ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - メチルピリジン - 2 - アミン (ステップ 1、7 0 m g、0 . 1 8 m m o l) から出発すると、分取 T L C（石油エーテル／E t O A c = 1 / 1）によって精製した後、2 8 m g（6 3 %）の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 242.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ [ppm]: 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 6.76 (ddd, J = 9.3, 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H).

10

【0 3 5 5】

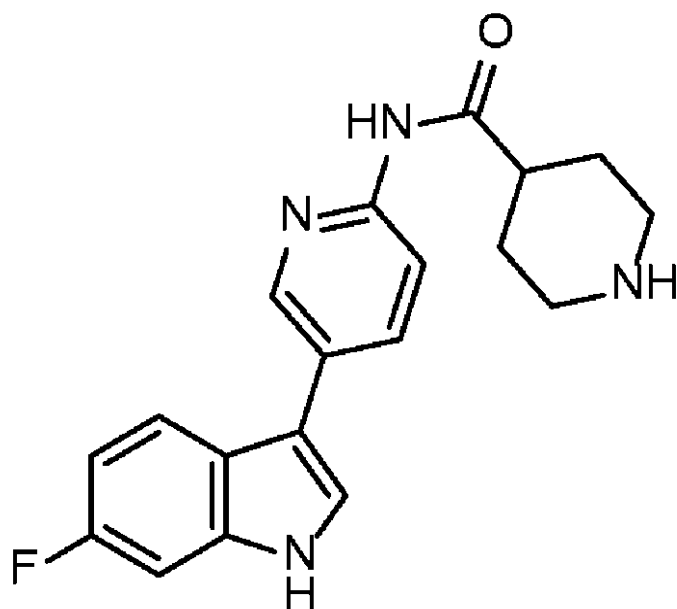
(実施例 3 5)

N - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【0 3 5 6】

【化 6 1】

20



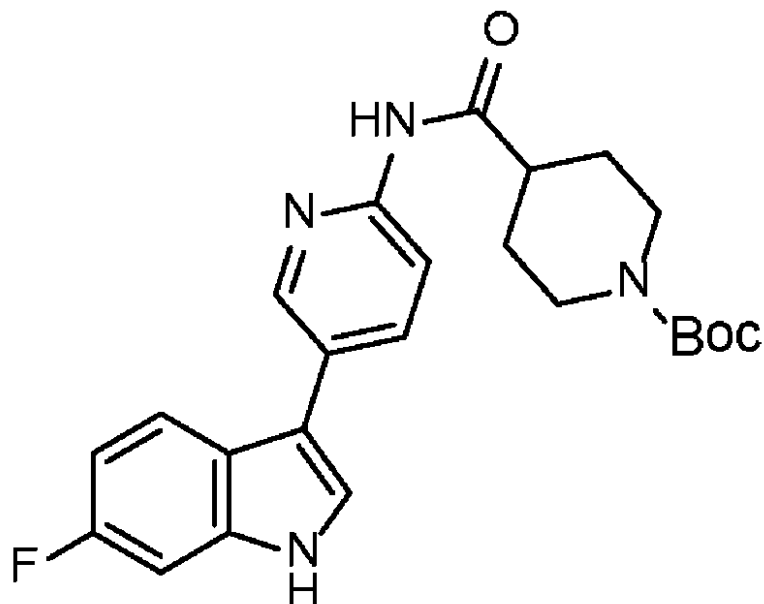
30

ステップ 1 : t e r t - ブチル 4 - ((5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

40

【0 3 5 7】

【化 6 2】



10

実施例 11 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-アミン（実施例 15、800 mg、3.52 mmol）および 1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-カルボン酸（888 mg、3.87 mmol）から出発すると、シリカゲルクロマトグラフ（石油エーテル／EtOAc = 1／4、v／v）によって精製した後、700 mg（45％）の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 438.9 [M + H]⁺.

20

【0358】

ステップ 2:

中間体 10 ステップ 2 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert-ブチル 4-（（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）カルバモイル）ピペリジン-1-カルボキシレート（ステップ 1、700 mg、1.60 mmol）から出発すると、分取 HPLC によって精製した後、440 mg（81％）の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 339.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.51 (br s, 1H), 10.38 (br s, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 9.5, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.82 - 2.50 (m, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 2H)

30

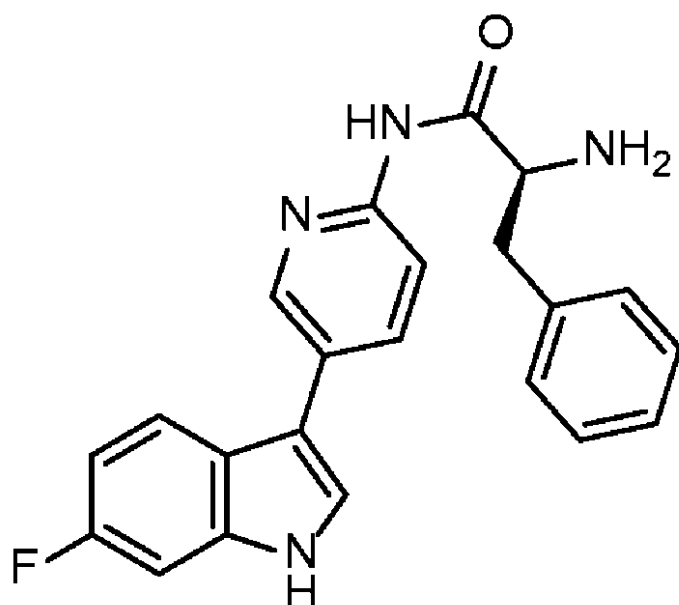
(実施例 36)

(S)-2-アミノ-N-（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）-3-フェニルプロパンアミド

40

【0359】

【化 6 3】



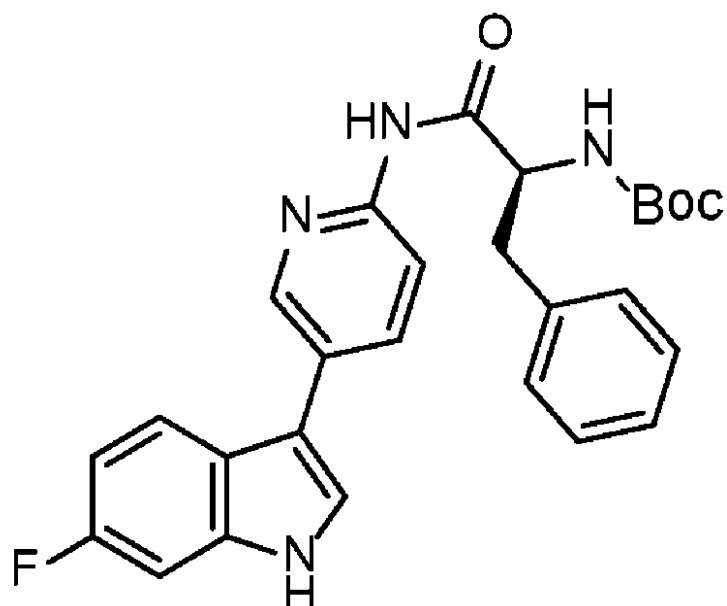
10

ステップ 1: (S)-tert-ブチル (1-((5-((6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバメート

20

【0360】

【化 6 4】



30

40

実施例 11 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5-((6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-アミン (実施例 15、200 mg、0.88 mmol) および Boc-Phe-OH (194 mg、0.73 mmol) から出発すると、シリカゲルクロマトグラフ (石油エーテル/EtOAc = 3/1、v/v) によって精製した後、145 mg (42%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 475.5 [M + H]⁺.

【0361】

ステップ 2:

50

中間体 10 ステップ 2 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、(S)-tert-ブチル (1-((5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバメート (ステップ 1、145 mg、0.31 mmol) から出発すると、分取 TLC (DCM/MeOH = 20/1、v/v) によって精製した後、42 mg (37%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 375.2 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.54 (br s, 1H), 10.49 (br s, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.17 (m, 6H), 6.97 (ddd, J = 9.6, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 13.4, 4.4 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 13.4, 8.4 Hz, 1H), 2.30 (br s, 2H).

10

【0362】

本明細書に記載の一般法を使用して、この 2-アミノ-N-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)フェニルプロパンアミド化合物のラセミ体、またはこの実施例で生成された化合物の R 鏡像異性体を生成することもできる。

【0363】

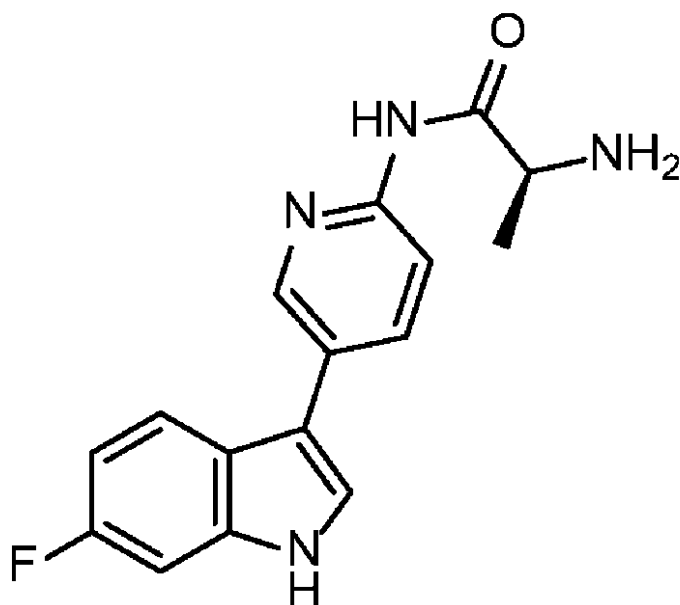
(実施例 37)

(S)-2-アミノ-N-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)プロパンアミド

20

【0364】

【化 65】



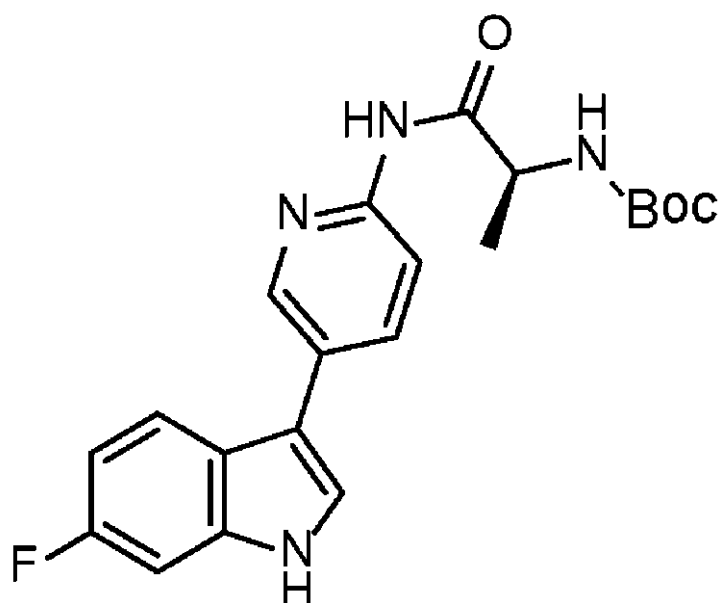
30

40

ステップ 1: (S)-tert-ブチル (1-((5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート

【0365】

【化 6 6】



10

実施例 11 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-アミン(実施例 15、200 mg、0.88 mmol)および Boc-Ala-OH (183 mg、0.97 mmol) から出発すると、376 mg (>100%) の粗表題化合物が黄色の油状物として得られ、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 398.9 [M+H]⁺.

20

【0366】

ステップ 2:

中間体 10 ステップ 2 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、(S)-tert-ブチル(1-((5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(ステップ 1、粗重量 376 mg、0.88 mmol) から出発すると、分取 HPLC によって精製した後、17

30

mg (6%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 299.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ [ppm]: 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.65 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

【0367】

本明細書に記載の一般法を使用して、この 2-アミノ-N-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)プロパミド化合物のラセミ体、またはこの実施例で生成された化合物の R 鏡像異性体を生成することもできる。

40

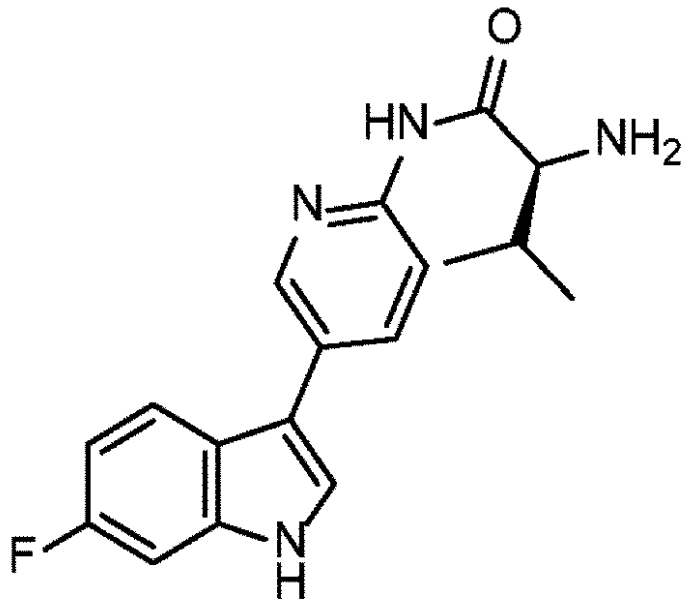
【0368】

(実施例 38)

(S)-2-アミノ-N-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メチルブタンアミド

【0369】

【化 6 7】



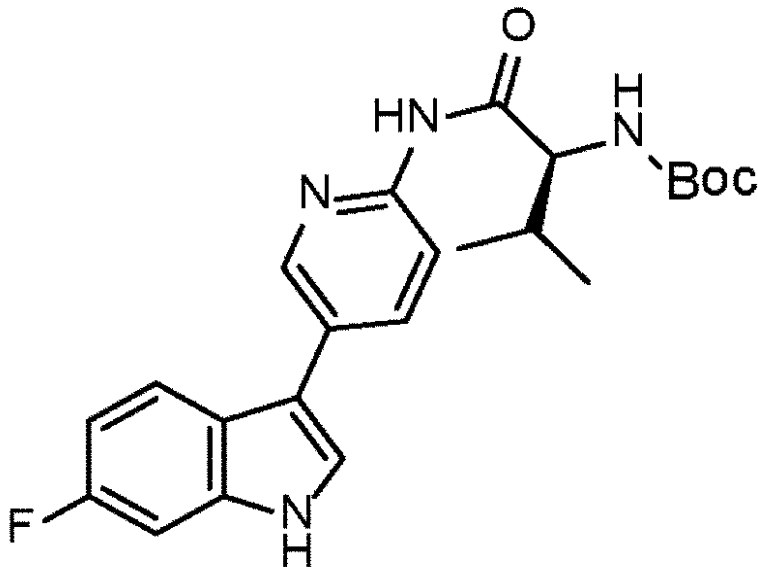
10

ステップ 1: (S)-tert-ブチル (1-((5-((6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバメート

20

【0370】

【化 6 8】



30

40

実施例 11 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5-((6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-アミン (実施例 15、200 mg、0.88 mmol) および Boc-Val-OH (200 mg、0.92 mmol) から出発すると、450 mg (>100%) の粗表題化合物が黒色の油状物として得られ、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 426.9 [M+H]⁺.

【0371】

ステップ 2:

中間体 10 ステップ 2 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、(S)-tert-ブチル (1-((5-((6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバメート (ステップ 1

50

、粗重量 450 mg、0.88 mmol) から出発すると、分取 HPLC によって精製した後、33 mg (11%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 327.1

$[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 11.52 (s, 1H), 10.39 (br s, 1H), 8.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 9.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.97 (ddd, $J = 9.6, 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 1H), 2.10 (br s, 2H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

【0372】

10

本明細書に記載の一般法を使用して、この 2-アミノ-N-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)メチルブタミド化合物、またはこの実施例で生成された化合物の R 鏡像異性体を生成することもできる。

【0373】

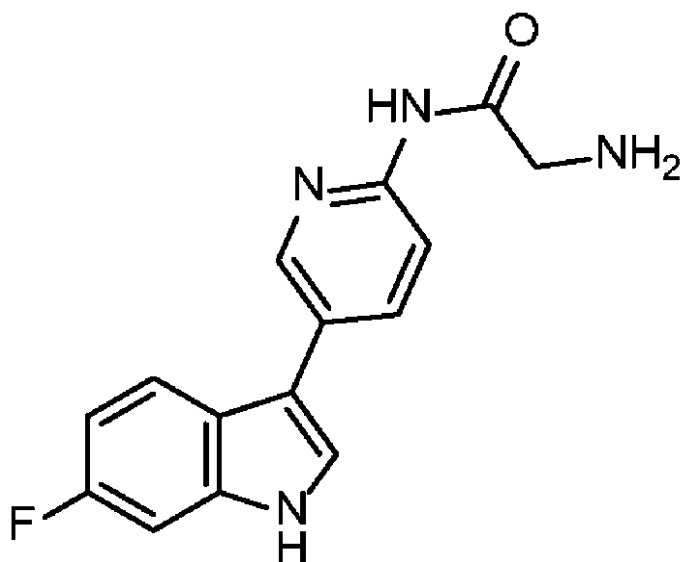
(実施例 39)

2-アミノ-N-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド

【0374】

【化 69】

20

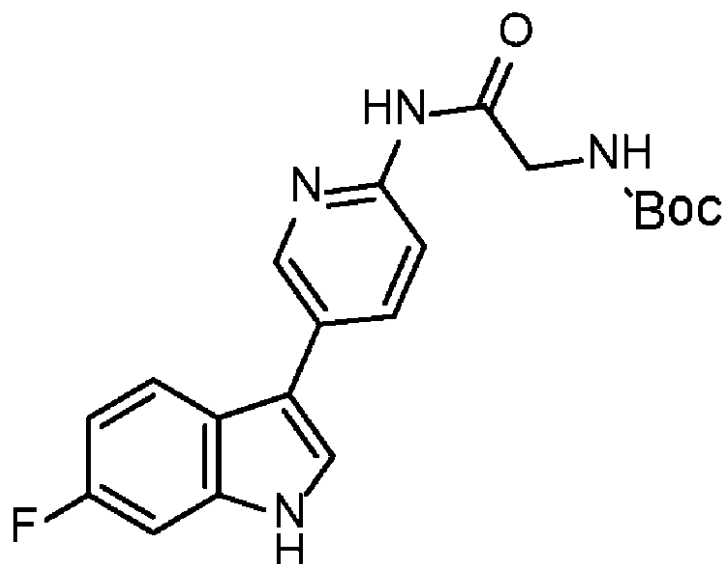


30

ステップ 1: tert-ブチル(2-((5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバメート

【0375】

【化 70】



10

実施例 11 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-アミン（実施例 15、370 mg、1.63 mmol）および Boc-グリシン（238 mg、1.36 mmol）から出発すると、550 mg（>100%）の粗表題化合物が黄色の油状物として得られ、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 384.9 [M+H]⁺.

20

【0376】

ステップ 2:

中間体 10 ステップ 2 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert-ブチル（2-（（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）アミノ）-2-オキソエチル）カルバメート（ステップ 1、粗重量 550 mg、1.36 mmol）から出発すると、分取 HPLC によって精製した後、25 mg（6%）の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 285.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.53 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.51 (br s, 2H).

30

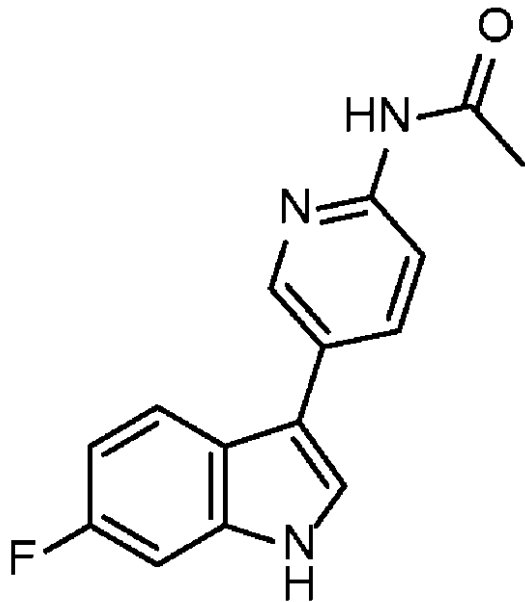
【0377】

(実施例 40)

N-（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）アセトアミド

【0378】

【化 7 1】



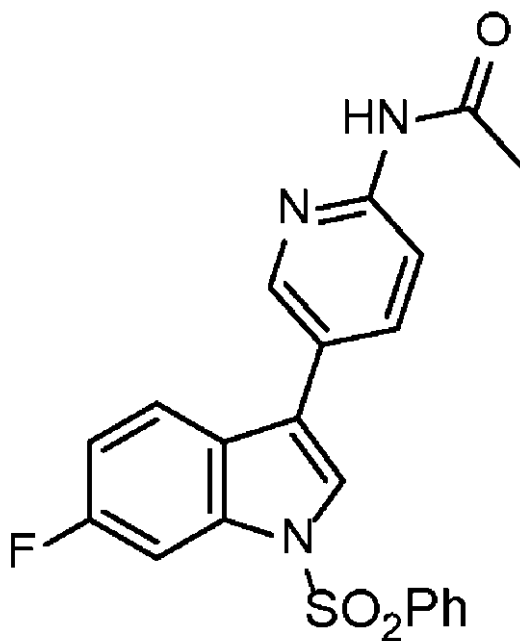
10

ステップ 1: N-(5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド

20

【0379】

【化 7 2】



30

40

DMF (10 mL) 中の 5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-アミン (実施例 15 ステップ 1、400 mg、1.09 mmol) およびピリジン (1.6 mL、19.9 mmol) の混合物に、Ac₂O (144 mg、1.41 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 48 時間攪拌し、氷水混合物 (100 mL) 中に注ぎ、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、170 mg (38%) の粗表題化合物を黄色の油状物として得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 410.1 [M+H]⁺.

50

【 0 3 8 0 】

ステップ 2 :

実施例 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、N-（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）アセトアミド（ステップ 1、170 mg、0.42 mmol）から出発すると、分取 HPLC によって精製した後、41 mg（37%）の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 270.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.50 (br s, 1H), 10.50 (br s, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.2 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H).

10

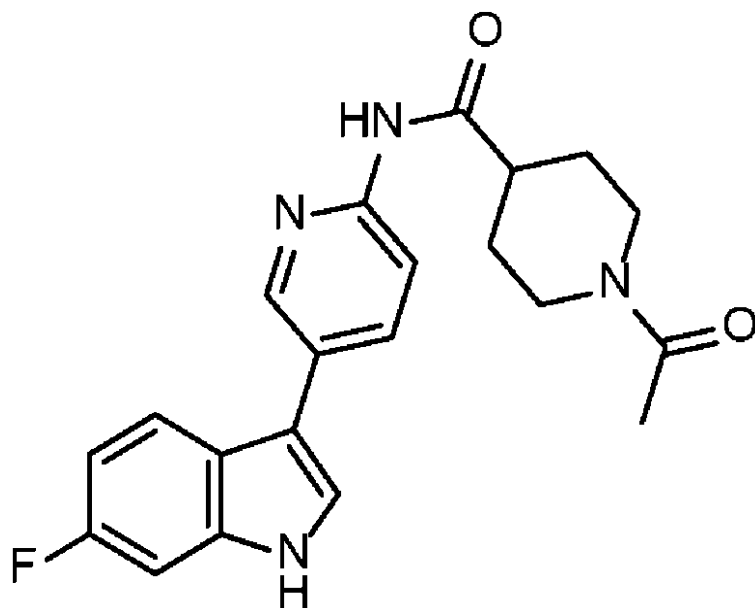
【 0 3 8 1 】

(実施例 4 2)

1-アセチル-N-（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド

【 0 3 8 2 】

【化 7 3】



20

30

N-（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド（実施例 3 5、100 mg、0.30 mmol）を THF（3 mL）および無水 DMF（3 mL）に溶かした溶液に、Ac₂O（39 mg、0.38 mmol）を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮し、分取 HPLC によって精製して、53 mg（47%）の表題生成物を白色の固体として得た。LC-MS: m/z 381.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

40

DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.51 (br s, 1H), 10.52 (br s, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 9.6, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.47 - 3.37 (m, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 1H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 1H), 1.51 - 1.37 (m, 1H).

【 0 3 8 3 】

50

(実施例 4 3)

N-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1, 1-ジオキシド

(実施例 4 4)

6-フルオロ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール

ステップ 1: 6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール

3-ブロモ-6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(中間体 1、1.00 g、2.82 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸(400 mg、3.25 mmol)、 K_3PO_4 (1.41 g、6.60 mmol)をジオキサン(20 mL)および水(2 mL)に溶かした溶液に、窒素中で、 Pd_2dba_3 (260 mg、0.28 mmol)および S-Phos(260 mg、0.63 mmol)を加えた。混合物をマイクロ波反応器において 125°C で 30 分間加熱した。混合物を EtOAc(20 mL)および水(10 mL)で希釈した。有機層を分離し、ブライン(5 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc = 1/1)によって精製して、200 mg(20%)の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: m/z 353.0 $[M + H]^+$

【0384】

ステップ 2:

6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール(ステップ 1、150 mg、0.43 mmol)の MeOH(5 mL)溶液に、NaOH(68 mg、1.7 mmol)の水(2 mL)溶液を加えた。反応混合物を 80°C で 30 分間攪拌し、濃縮し、 H_2O (5 mL)で希釈し、 Et_2O (10 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層を水(10 mL × 2)、ブライン(10 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取 HPLC によって精製して、60 mg(66%)の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: m/z 213.2 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ [ppm]: 11.59 (br s, 1H), 8.91 (d,

$J = 1.6$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.08 (ddd, $J = 8.0, 2.4, 1.6$

Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.8, 5.4$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.0, 4.7$

Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 9.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.98 (ddd, $J = 8.8, 7.2, 2.4$ Hz, 1H).

【0385】

(実施例 4 5)

6-フルオロ-3-(2-メチルピリジン-3-イル)-1H-インドール

ステップ 1: 6-フルオロ-3-(2-メチルピリジン-3-イル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール

実施例 1 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3-ブロモ-6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(中間体 1、120 mg、0.34 mmol)および 2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(381 mg、1.74 mmol)から出発すると、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc = 10/1 ~ 2/1)によって精製した後、100 mg(81%)の表題化合物が赤色の固体として得られた。LC-MS: m/z 367 $[M + H]^+$.

【0386】

ステップ 2:

実施例 1 ステップ 2 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、6-フルオロ-3-(2-メチルピリジン-3-イル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(ステップ 1、100 mg、0.27 mmol)から出発すると、分取 HPLC によって精製した後、17.5 mg(28%)の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 225.2 $[M - H]^-$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)

δ [ppm]: 11.55 (br s, 1H), 8.42 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.6, 4.7$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 10.0, 2.2$ Hz, 1H), 6.90 (ddd, $J = 9.6, 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H).

【0387】

(実施例46)

6-フルオロ-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-インドール

ステップ1: 6-フルオロ-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール

実施例1ステップ1で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3-ブロモ-6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(中間体1、200mg、0.56mmol)および(4-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸(100mg、0.73mmol)から出発すると、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc = 10/1~1/1)によって精製した後、50mg(24%)の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 367.1 $[M + H]^+$.

【0388】

ステップ2:

実施例1ステップ2で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、6-フルオロ-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(ステップ1、50mg、0.14mmol)から出発すると、分取HPLCによって精製した後、5mg(16%)の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 227.1 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 8.66 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 9.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.93 (ddd, $J = 9.2, 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), .

【0389】

(実施例47)

5, 6-ジフルオロ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール

ステップ1: 5, 6-ジフルオロ-1-(フェニルスルホニル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール

実施例1ステップ1で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5, 6-ジフルオロ-3-ヨード-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(中間体6、250mg、0.60mmol)から出発すると、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc = 1/1)によって精製した後、100mg(45%)の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 371.1 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ [ppm]: 8.94 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 3H), 8.07 (dd, $J = 10.9, 6.9$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 10.9, 7.7$ Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H).

【0390】

ステップ2:

実施例1ステップ2で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5, 6-ジフルオロ-1-(フェニルスルホニル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール(ステップ1、100mg、0.27mmol)から出発すると、分取HPLCによって精製した後、36mg(58%)の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 231.1 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ [ppm]: 11.68 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 11.7, 7.9$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 11.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.44

$DMSO-d_6$) δ [ppm]: 11.68 (s, 1H), 8.91 (d, J

= 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 11.7, 7.9$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 11.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.44

(dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H).

【0391】

(実施例48)

6-フルオロ-3-(5-メチルピリジン-3-イル)-1H-インドール

ステップ1: 6-フルオロ-3-(5-メチルピリジン-3-イル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール

実施例1ステップ1で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、6-フルオロ-3-ヨード-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (WO 2010/136491 に記載のとおり調製したもの、465 mg、1.16 mmol) および 3-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン (762 mg、3.48 mmol) から出発すると、逆相クロマトグラフィーによって精製した後、220 mg (52%) の表題化合物が黄色の油状物として得られた。LC-MS: m/z 367.1 $[M + H]^+$.

10

【0392】

ステップ2:

実施例1ステップ2で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、6-フルオロ-3-(5-メチルピリジン-3-イル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (ステップ1、220 mg、0.60 mmol) から出発すると、逆相クロマトグラフィーによって精製した後、44.9 mg (33%) の表題化合物が黄褐色の固体として得られた。LC-MS: m/z 227.1 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 11.54 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.24 (dd, $J = 9.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.97 (ddd, $J = 9.4, 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

20

【0393】

(実施例49)

3-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン1-オキシド

ステップ1: 3-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン1-オキシド

6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール (実施例1ステップ1、200 mg、0.57 mmol) の無水DCM (5 mL) 溶液に、0°CでmCPBA (187 mg、0.67 mmol、水中80%) を加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL) で希釈した。水層をDCM (20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20/1) によって精製して、175 mg (83%) の表題化合物を白色の固体として得た。 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 8.47 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 5.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.81 (dd, $J = 9.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.10 (td, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H).

30

40

【0394】

ステップ2:

実施例1ステップ2で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン1-オキシド (ステップ1、170 mg、0.46 mmol) から出発すると、分取HPLCによって精製した後、60 mg (57%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 29.1 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 11.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.8,$

50

5.2 Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.0, 6.5$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 9.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.01 (ddd, $J = 9.5, 8.8, 2.4$ Hz, 1H).

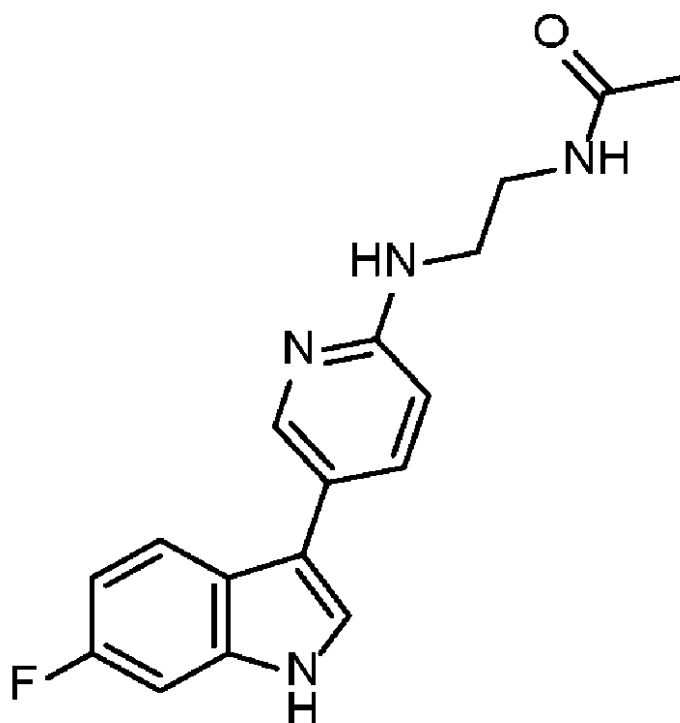
【0395】

(実施例50)

N-(2-((5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)エチル)アセトアミド

【0396】

【化74】



10

20

30

実施例20で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、N¹-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)エタン-1, 2-ジアミン(中間体15、粗重量150mg、0.55mmol)から出発すると、分取TLC(DCM/MeOH=20/1、v/v)によって精製した後、23mg(13%)の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 313.1 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.28 (br s, 1H), 8.27 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.98 (br t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.90 (ddd, $J = 9.6, 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.55 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.32 (td, $J = 7.1, 5.3$ Hz, 2H), 3.22 (td, $J = 7.1, 5.6$ Hz, 2H), 1.82 (s, 3H).

40

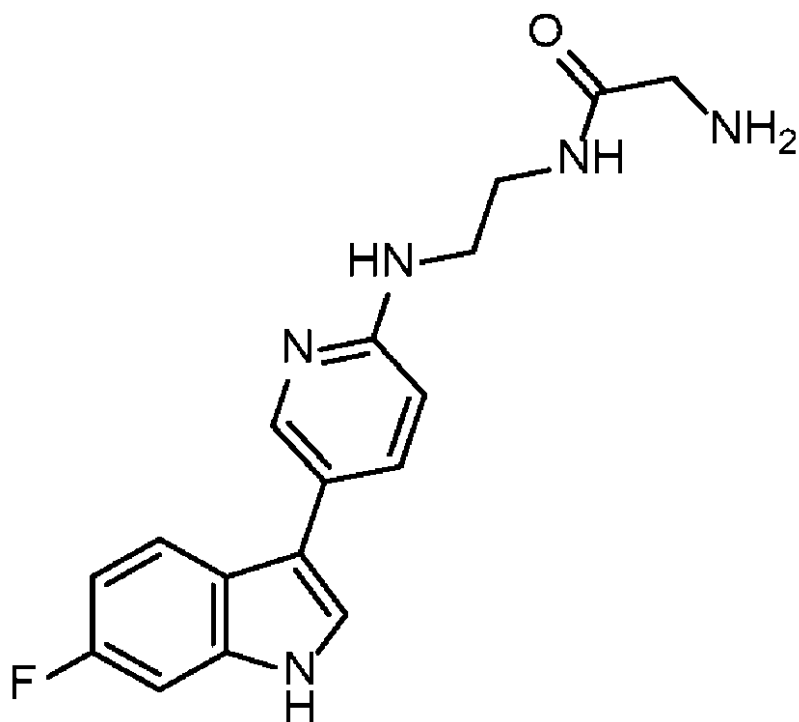
【0397】

(実施例51)

2-アミノ-N-(2-((5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)エチル)アセトアミド

【0398】

【化 7 5】



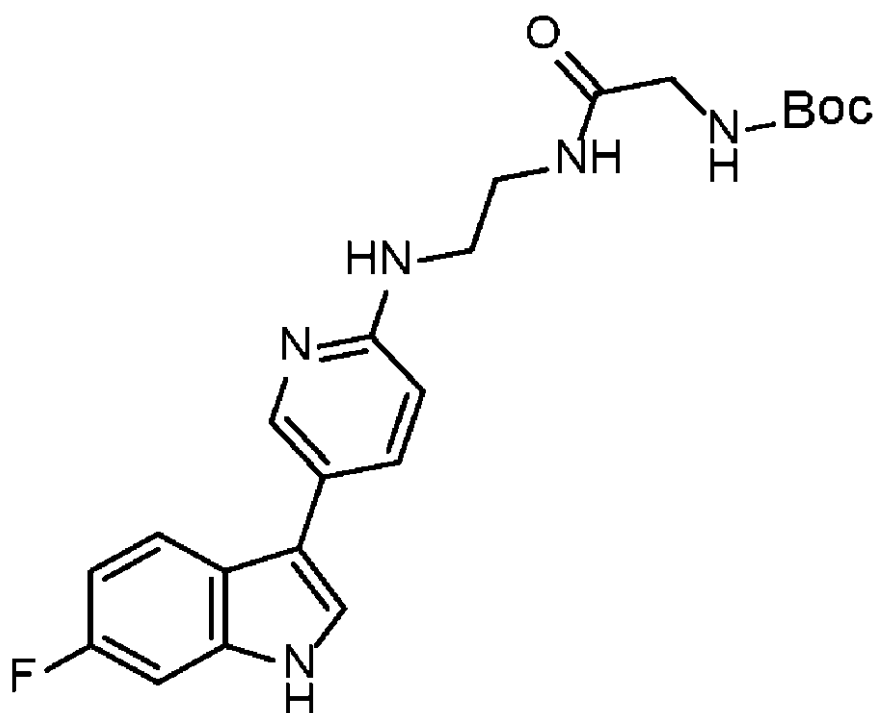
10

20

ステップ1：tert-ブチル（2-（（2-（（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）アミノ）エチル）アミノ）-2-オキソエチル）カルバメート

【0399】

【化 7 6】



30

40

50

実施例 11 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、N¹ - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) エタン - 1, 2 - ジアミン (中間体 15、粗重量 200 mg、0.74 mmol) および Boc - グリシン (259 mg、1.48 mmol) から出発すると、311 mg (98%) の粗表題化合物が褐色の固体として得られ、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 427.9 [M+H]⁺.

【0400】

ステップ 2 :

中間体 10 ステップ 2 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert - ブチル (2 - ((1 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) カルバメート (ステップ 1、粗重量 311 mg、0.73 mmol) から出発すると、分取 HPLC によって精製した後、47 mg (19%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 328.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.29 (br s, 1H), 8.28 (d,

J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (br t, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 2H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 9.6, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.60 (br t, 1H), 6.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.37 - 3.24 (m, 4H), 3.08 (s, 2H), 1.93 (br s, 2H).

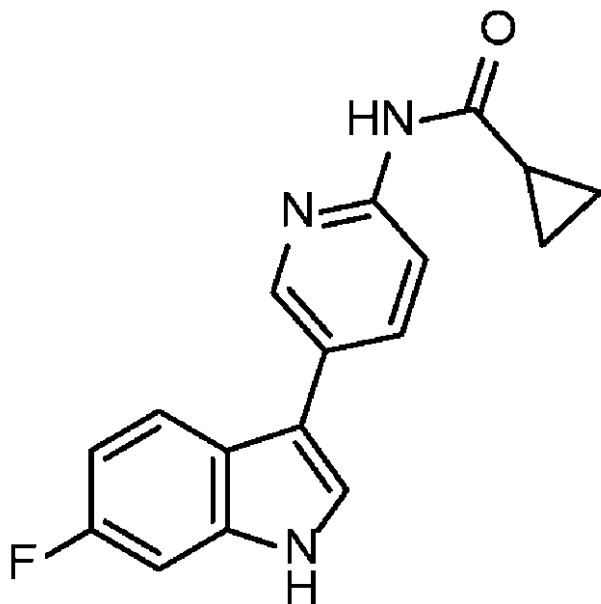
【0401】

(実施例 52)

N - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0402】

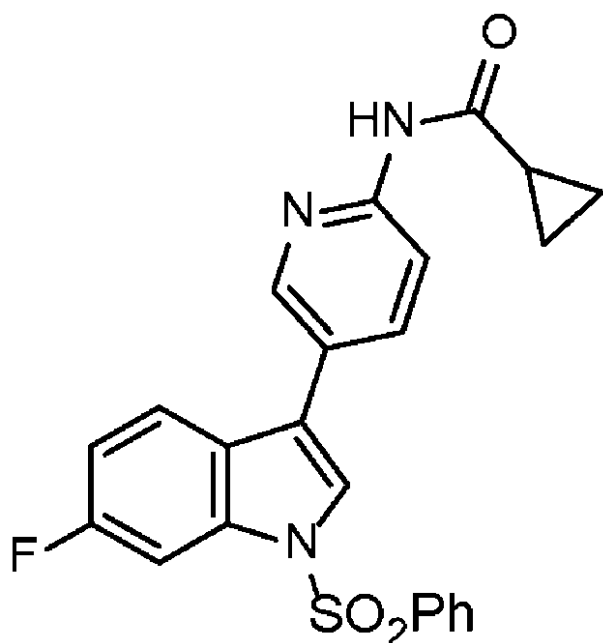
【化 77】



ステップ 1 : N - (5 - (6 - フルオロ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0403】

【化 7 8】



10

20

5-（6-フルオロ-1-（フェニルスルホニル）-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-アミン塩酸塩（実施例15ステップ1、300mg、0.74mmol）のピリジン（6mL）溶液に、塩化シクロプロパンカルボニル（117mg、1.12mmol）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮し、EtOAc（50mL）に溶解させ、水（10mL）およびブライン（10mL）で洗浄し、濃縮して、345mg（>100%）の粗表題化合物を黒色の油状物として得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 435.8 [M+H]⁺.

【0404】

30

ステップ2:

実施例1で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、N-（5-（6-フルオロ-1-（フェニルスルホニル）-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド（ステップ1、粗重量345mg、0.74mmol）から出発すると、分取HPLCによって精製した後、80mg（36%）の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 296.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.50 (br s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.2 Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 0.88 - 0.78 (m, 4H).

40

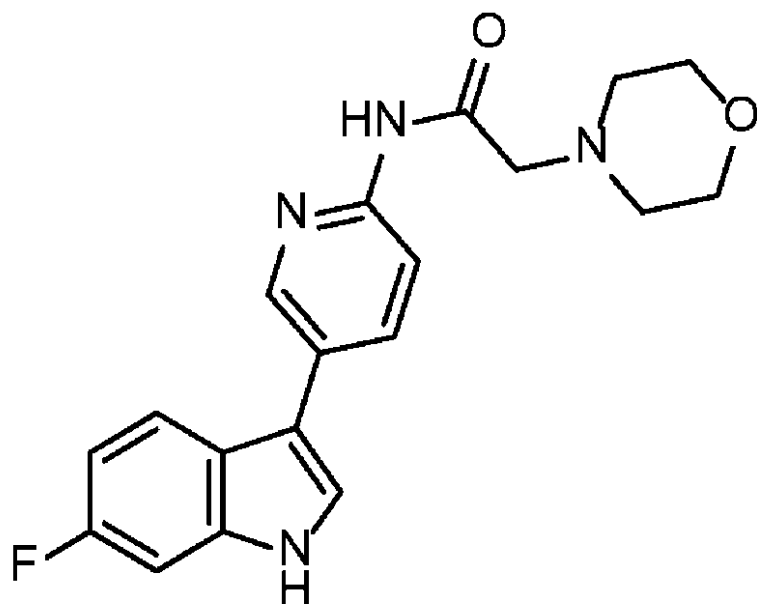
【0405】

（実施例53）

N-（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-モルホリノアセトアミド

【0406】

【化 7 9】



10

20

実施例 11 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-アミン(実施例 8、200 mg、0.88 mmol)およびモルホリン-4-イル-酢酸(140 mg、0.96 mmol)から出発すると、分取 HPLC によって精製した後、60 mg (19%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 353.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 11.53 (br s, 1H), 9.99 (br s, 1H), 8.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.6$, 2.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.8$, 5.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.24 (dd, $J = 9.9$, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (ddd, $J = 9.6$, 8.6, 2.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 4H), 3.22 (s, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 4H).

30

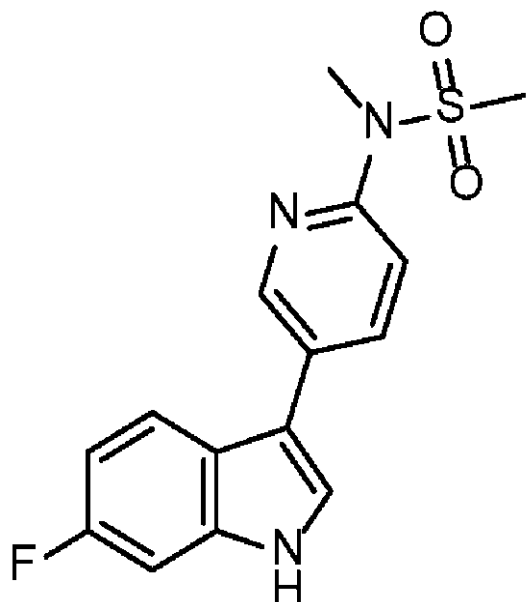
【0407】

(実施例 54)

N-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)-N-メチルメタンスルホンアミド

【0408】

【化 8 0】



10

5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルピリジン-2-アミン (実施例 34、63 mg、0.26 mmol) をピリジン (8 mL) に溶かした攪拌した溶液に、0 °C で MsCl (89 mg、0.78 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮し、水 (30 mL) で希釈し、EOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20/1、v/v) によって精製して、40 mg (48%) の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: m/z 320.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400

20

MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.60 (br s, 1H),

8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.15 (s, 3H).

30

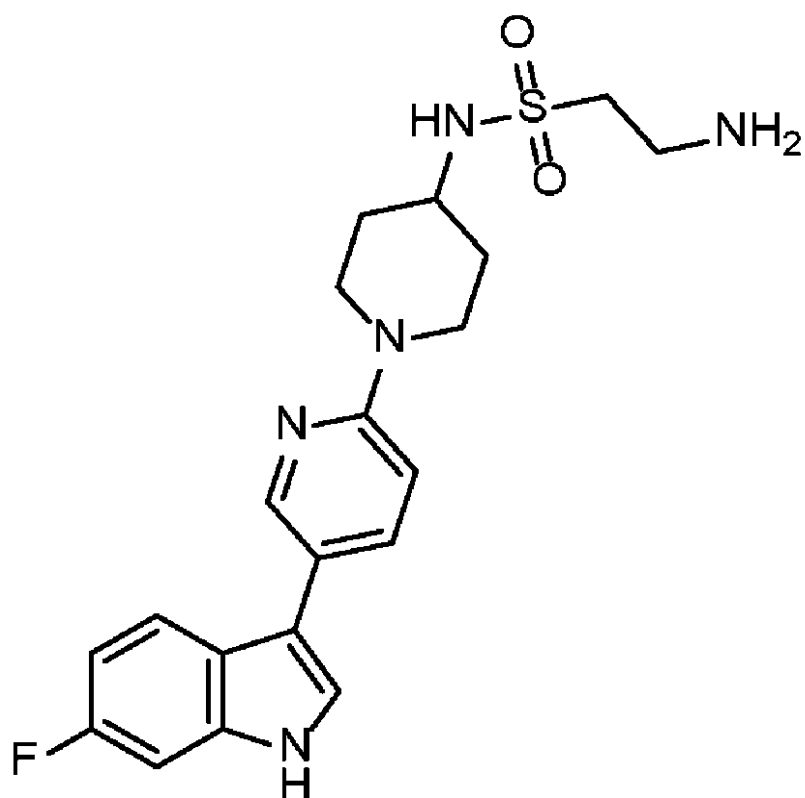
【0409】

(実施例 55)

2-アミノ-N-(1-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)エタンスルホンアミド

【0410】

【化 8 1】



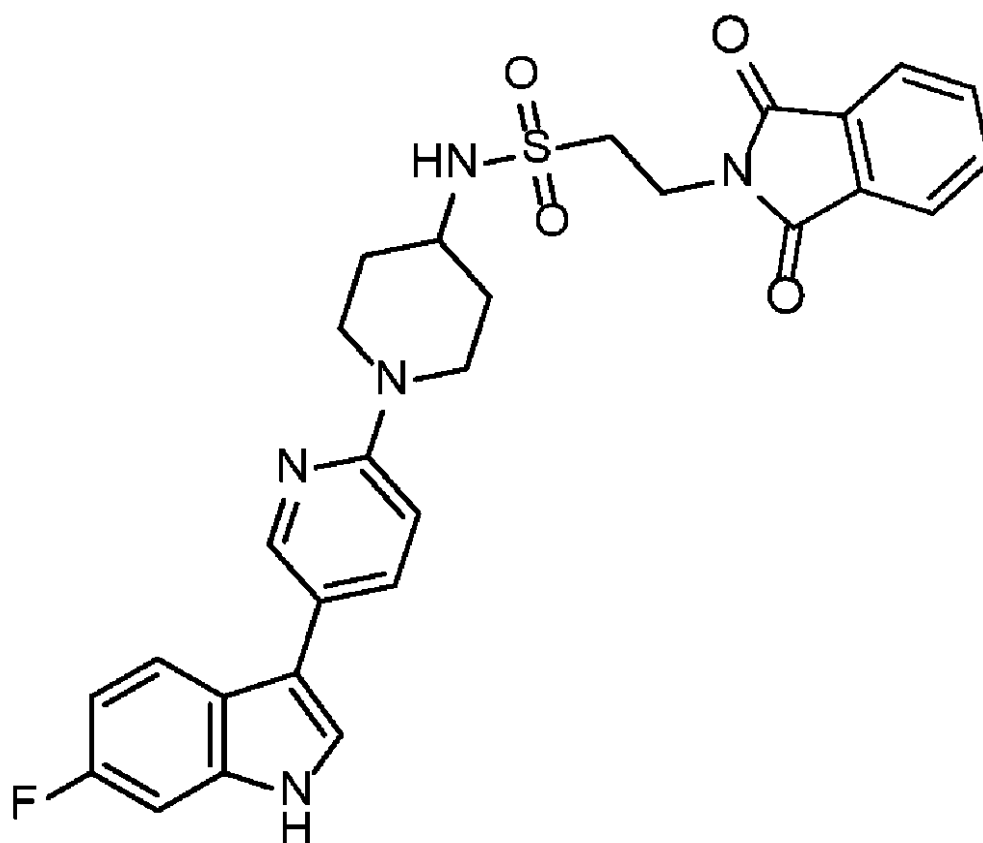
10

20

ステップ1：2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-N-(1-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)エタンスルホンアミド

【0411】

【化 8 2】



10

20

1 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (中間体 10、310 mg、1.00 mmol) を DCM (50 mL) および DMF (5 mL) に溶かした溶液に、Et₃N (354 mg、3.50 mmol) および 2 - (フタルイミド) エタンスルホニルクロリド (328 mg、1.20 mmol) を加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌し、DCM (50 mL) で希釈し、水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。多少の DMF を含有する残渣を氷水混合物に滴下添加し、沈殿を真空濾過によって収集し、乾燥させて、600 mg (> 100 %) の粗表題化合物を黄色の固体として得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 548.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.34 (br s, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 2H), 7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.20 (dd, J = 10.1, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.47 - 3.36 (m, 3H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.55 - 1.41 (m, 2H).

30

40

【 0 4 1 2 】

ステップ 2 :

EtOH (20 mL) 中の 2 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - N - (1 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) エタンスルホンアミド (ステップ 1、粗重量 560 mg、0.93 mmol) およびヒドラジン水和物 (88 mg、1.50 mmol、85 % w/w) の混合物を、還流下で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、分取 HPLC によって精製して、140 mg (36 %) の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: m/z 418.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.34 (br s, 1H), 8.42 (d,

50

J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 10.1, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 3.38 (tt, J = 10.8, 4.2 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.52 - 1.38 (m, 2H).

【0413】

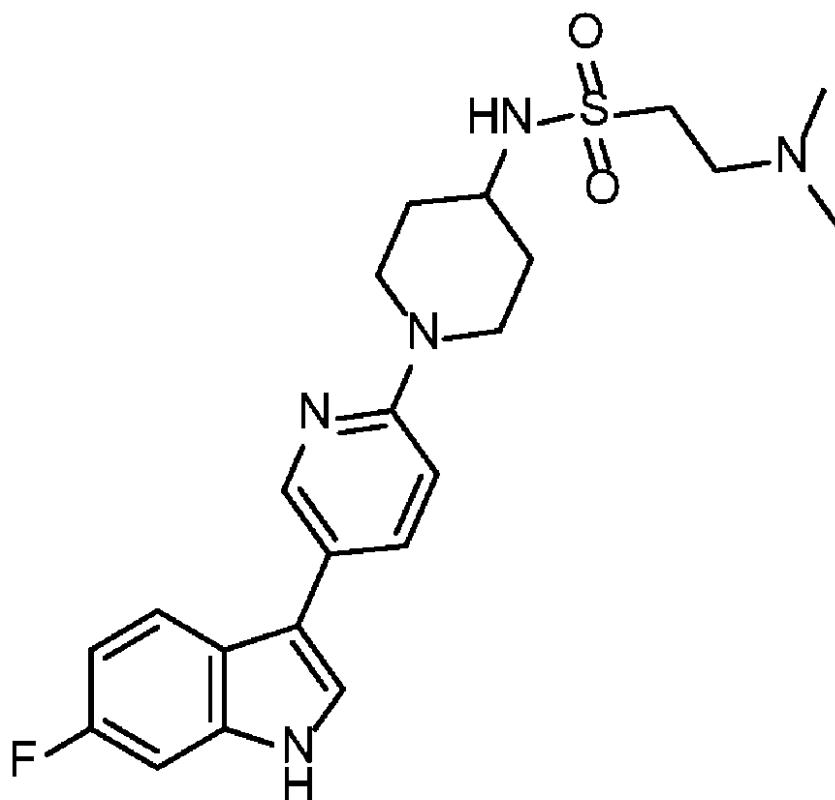
(実施例56)

2-(ジメチルアミノ)-N-(1-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)エタンスルホンアミド

10

【0414】

【化83】



20

30

N-(1-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)エタンスルホンアミド(中間体16、200mg、0.50mmol)のTHF(10mL)溶液に、ジメチルアミンTHF溶液(5.00mmol、2.50mL、2M THF溶液)を加えた。反応混合物を30分間攪拌し、濃縮し、分取HPLCによって精製して、40mg(18%)の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: m/z 445.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.34 (br s, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 3.49 - 3.36 (m, 1H), 3.19 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.03 - 2.89 (m, 2H), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 2H).

40

【0415】

(実施例57)

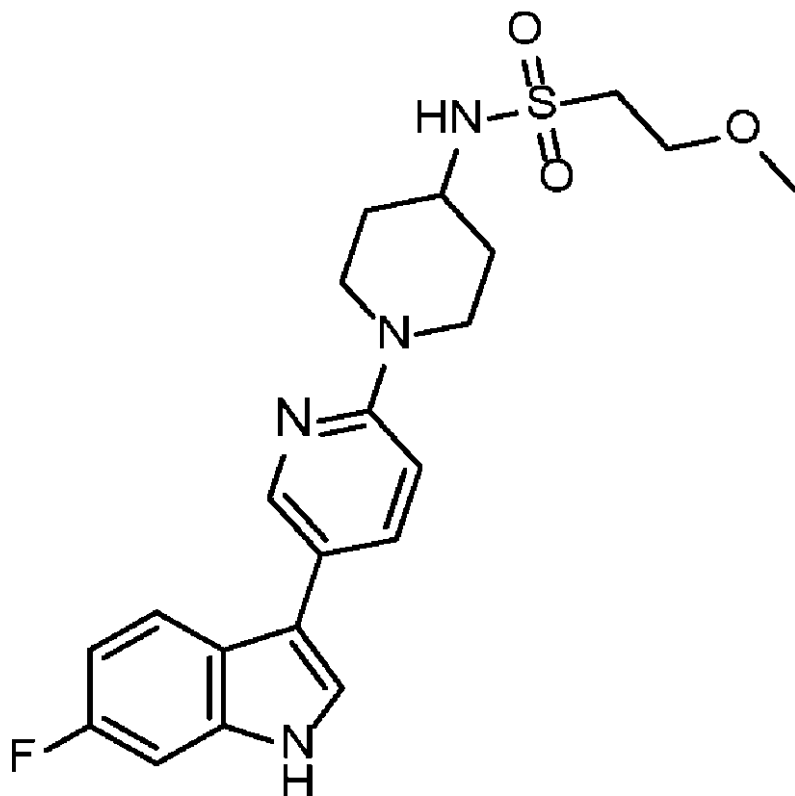
N-(1-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)

50

ピペリジン-4-イル)-2-メトキシエタンスルホンアミド

【0416】

【化84】



10

20

1-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-アミン(中間体10、200mg、0.64mmol)およびEt₃N(197mg、1.95mmol)をDCM(50mL)およびDMF(5mL)に溶かした溶液に、2-メトキシエタンスルホンイルクロリド(80mg、0.50mmol)を加えた。混合物を室温で4時間攪拌し、濃縮し、分取HPLCによって精製して、120mg

30

(55%)の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: m/z 433.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ [ppm]: 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.3 Hz, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 3.79 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.36 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.10 - 2.98 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 2H).

【0417】

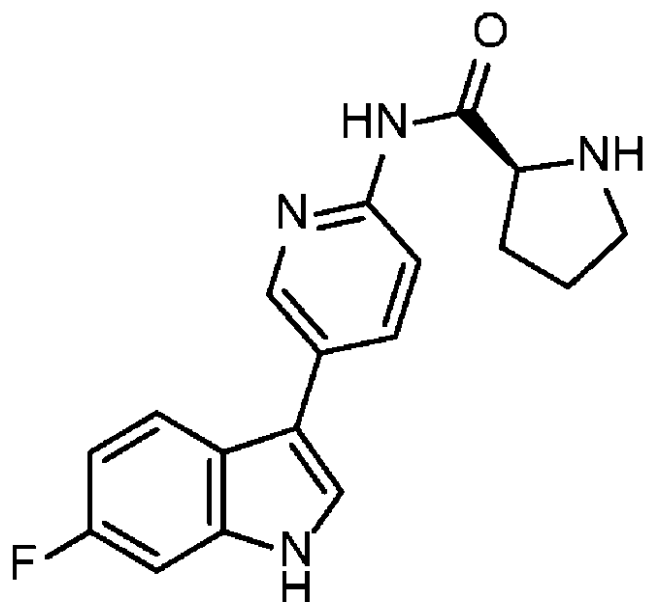
(実施例58)

40

(S)-N-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド

【0418】

【化 8 5】



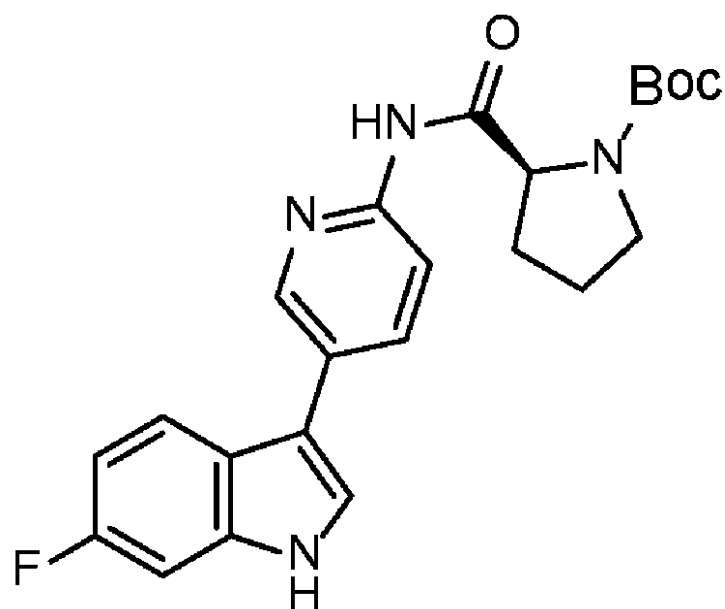
10

ステップ 1: (S)-tert-ブチル 2-((5-((6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート

20

【0419】

【化 8 6】



30

40

実施例 11 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5-((6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-アミン (実施例 15、200 mg、0.88 mmol) および Boc-Pro-OH (377 mg、1.75 mmol) から出発すると、430 mg (>100%) の粗表題化合物が黄色の固体として得られ、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 424.9 [M+H]⁺.

【0420】

ステップ 2:

中間体 10 ステップ 2 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、(S)-tert-ブチル 2-((5-((6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イ

50

ル) カルバモイル) ピロリジン-1-カルボキシレート (ステップ 1、粗重量 400 mg、0.82 mmol) から出発すると、分取 HPLC によって精製した後、60 mg (23%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 325.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ [ppm]: 11.54 (br s, 1H), 10.34

(br s, 1H), 8.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 9.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.97 (ddd, $J = 9.6, 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.74 - 1.59 (m, 2H). $[\alpha]^{20}_D$

10

= -39.0 ($c = 0.20$, MeOH).

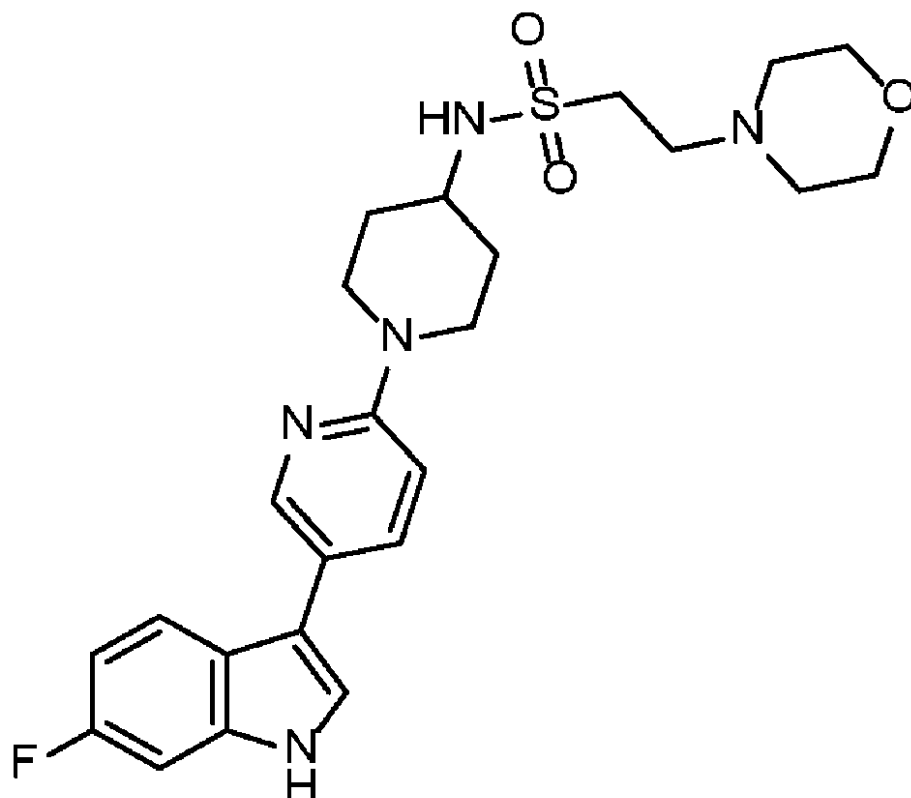
【0421】

(実施例 59)

N-(1-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-モルホリノエタンスルホンアミド

【0422】

【化87】



20

30

40

実施例 56 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、N-(1-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)エタンスルホンアミド (中間体 16、258 mg、0.64 mmol) およびモルホリン (280 mg、3.21 mmol) から出発すると、分取 HPLC によって精製した後、50 mg (16%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 488.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ [ppm]: 11.34 (br s, 1H), 8.42 (d,

$J = 2.2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 2H), 3.64 - 3.51 (m, 4H), 3.50 - 3.37 (m,

50

1H), 3.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.03 - 2.88 (m, 2H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 4H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.54 - 1.37 (m, 2H).

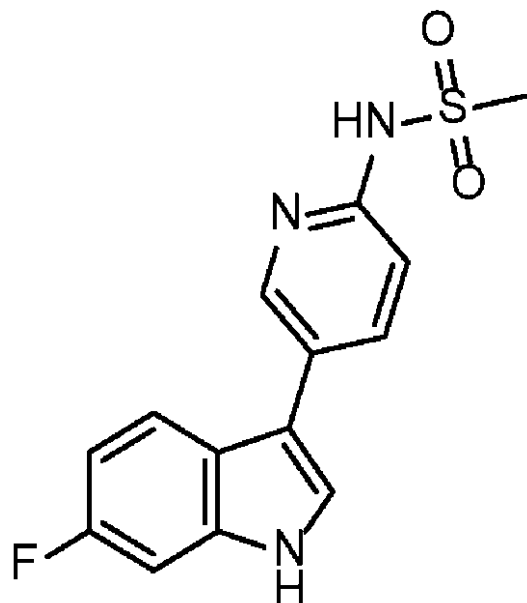
【0423】

(実施例60)

N-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)メタン
スルホンアミド

【0424】

【化88】



10

20

5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-アミン(実施例15、200mg、0.88mmol)をピリジン(5mL)に溶かした攪拌した溶液に、MsCl(151mg、1.32mmol)を滴下添加した。混合物を室温で48時間攪拌し、濃縮し、分取HPLCによって精製して、106mg(39%)の表題化合物を黄色の固体として得た。LC-MS: m/z 306.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.51 (br s, 1H), 10.66 (br s, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 9.6, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H).

30

【0425】

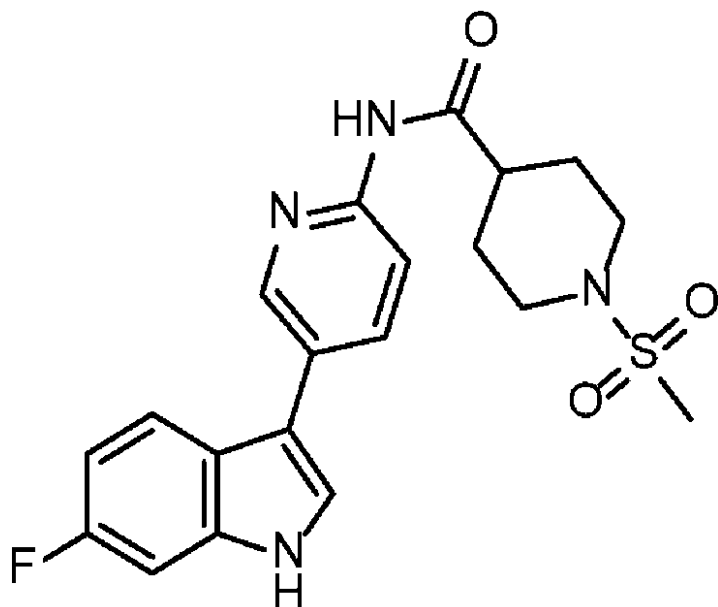
(実施例61)

N-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(メチルスルホニル)ペペリジン-4-カルボキサミド

【0426】

40

【化 8 9】



10

実施例 11 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5-（6-フルオ
 ロー-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-アミン（実施例 15、200 mg、0
 . 88 mmol）および 1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-カルボン酸（190
 mg、0.92 mmol）から出発すると、分取 HPLC によって精製した後、90 mg
 （25%）の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 417.1 $[M+H]^+$. 1H NM
 R (400 MHz, DMSO- d_6)

20

δ [ppm]: 11.52 (br s, 1H), 10.58 (br s, 1H), 8.64 (d, J
 = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.83
 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz,
 1H), 6.97 (ddd, J = 9.5, 8.8, 2.2 Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 2.90 (s, 3H),
 2.81 - 2.70 (m, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.75 - 1.59 (m,
 2H).

30

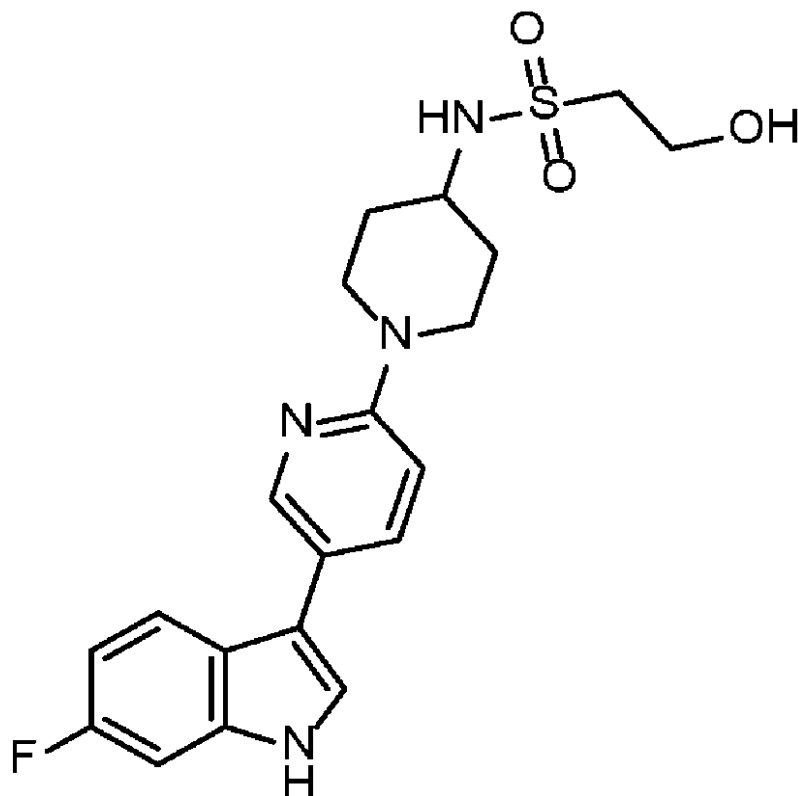
【0427】

(実施例 62)

N-（1-（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）
 ピペリジン-4-イル）-2-ヒドロキシエタンスルホンアミド

【0428】

【化 9 0】



10

20

30

40

N-(1-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-メトキシエタンスルホンアミド(実施例57、200mg、0.46mmol)のDCM(50mL)溶液に、窒素中にて、-50℃で、BBr₃(0.11mL、1.1mmol)を滴下添加した。反応混合物を-50℃で30分間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液(40mL)で失活させ、EtOAc(80mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH=10/1、v/v)によって精製して、73mg(38%)の表題化合物を黄色の固体として得た。LC-MS: m/z 419.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ [ppm]: 11.35 (br s, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J = 9.6, 8.7, 2.2 Hz, 1H), 4.91 (br s, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 3.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.52 - 1.37 (m, 2H).

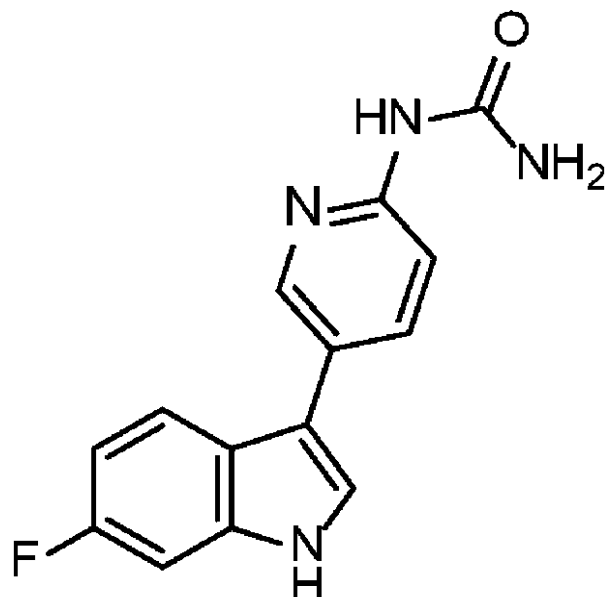
【0429】

(実施例63)

1-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)尿素

【0430】

【化 9 1】



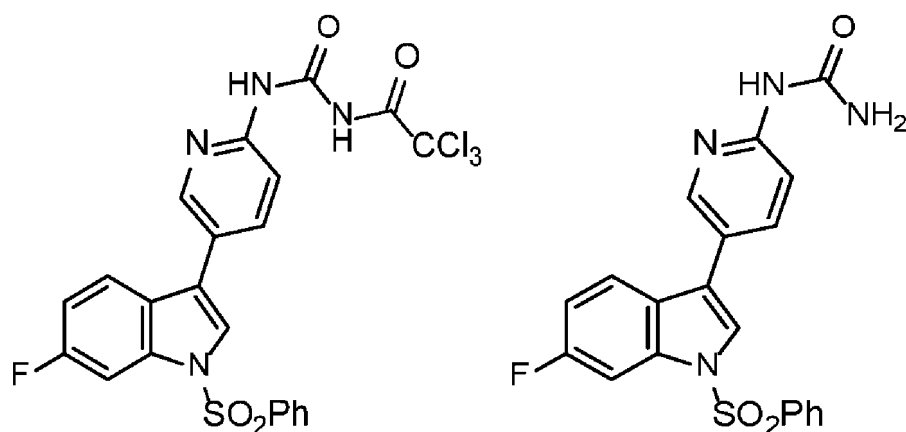
10

ステップ1：2, 2, 2-トリクロロ-N-((5-((6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)アセト
アミドおよび1-(5-((6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)尿素

20

【0431】

【化 9 2】



30

5-((6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-アミン塩酸塩(実施例15ステップ1、202mg、0.50mmol)のTHF(5mL)溶液に、0℃でNaH(80.0mg、2.00mmol、鉱油中60%、w/w)を加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌した後、2, 2, 2-トリクロロアセチルイソシアネート(141mg、0.75mmol)を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌し、水(20mL)で失活させ、EtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取TLC(石油エーテル/EtOAc=1/1、v/v)によって精製して、80mg(29%)の2, 2, 2-トリクロロ-N-((5-((6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)アセトアミドおよび40mg(19%)の1-(5-((6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)尿素を白色の固体として得た。LC-MS: m/z 555.4 [M+H]⁺. LC-MS: m/z 411.5 [M+H]⁺.

40

【0432】

50

ステップ 2 :

実施例 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、2, 2, 2-トリクロロ-N-(5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)アセトアミドと1-(5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)尿素の混合物(ステップ 1、80 mg と 40 mg、0.14 mmol と 0.10 mmol)から出発すると、分取 HPLC によって精製した後、15 mg (23%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 271.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.45 (br s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.95 (ddd, J = 9.7, 8.7, 2.4 Hz, 1H).

10

【0433】

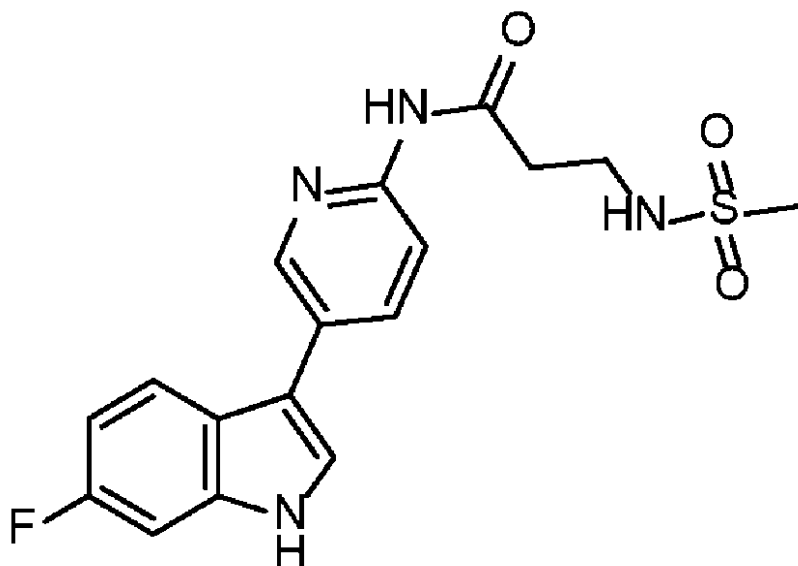
(実施例 64)

N-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-(メチルスルホンアミド)プロパンアミド

【0434】

【化93】

20



30

実施例 11 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-アミン(実施例 15、800 mg、3.52 mmol)および3-(メチルスルホンアミド)プロパン酸(162 mg、0.97 mmol、US 4623715に記載のとおり調製したもの)から出発すると、分取 HPLC によって精製した後、35 mg (11%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 377.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.51 (br s, 1H), 10.58 (br s, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 9.6, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.27 (td, J = 6.9, 5.8 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.65 (t, J = 6.9 Hz, 2H).

40

【0435】

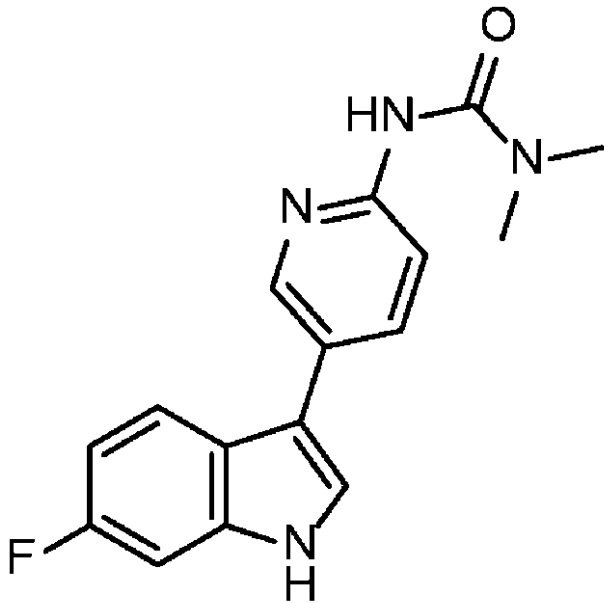
(実施例 65)

50

3 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 ,
1 - ジメチル尿素

【 0 4 3 6 】

【 化 9 4 】



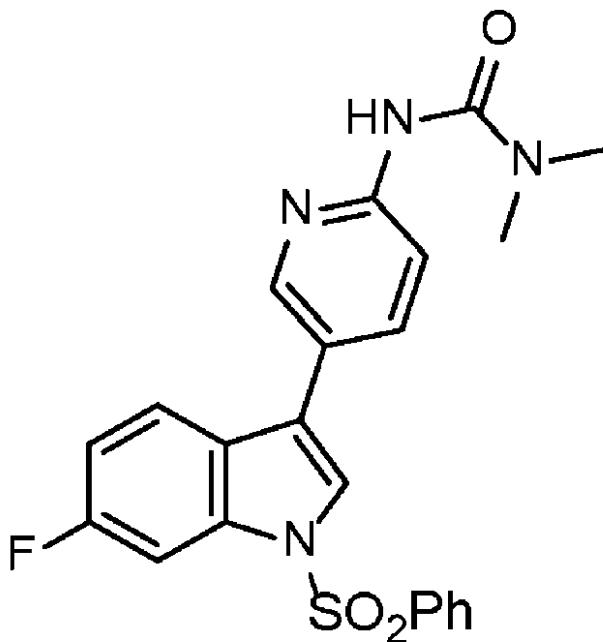
10

20

ステップ 1 : 3 - (5 - (6 - フルオロ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 1 - ジメチル尿素

【 0 4 3 7 】

【 化 9 5 】



30

40

フェニル (5 - (6 - フルオロ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) カルバメート (中間体 17 、 粗重量 120 mg 、 0.25 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、ジメチルアミン (2.00 mL 、 4.00 mmol 、 2 M THF 溶液) を加えた。混合物を室温で 6 時間攪拌し、真空中で濃縮して THF を除去し、水 (20 mL) 中に注ぎ、EtOAc (40 mL) で抽出した。有機層を水 (20 mL × 2) 、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過

50

し、濃縮して、200 mg (>100%) の粗表題化合物を黄色の固体として得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 439.5 [M+H]⁺.

【0438】

ステップ2:

実施例1で概略を述べたとおり的一般法に従いながら、3-(5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1,1-ジメチル尿素(ステップ1、粗重量200 mg、0.25 mmol)から出発すると、分取TLC(DCM/MeOH=10/1、v/v)によって精製した後、49 mg (67%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 299.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

10

DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.46 (br s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 2.96 (s, 6H).

【0439】

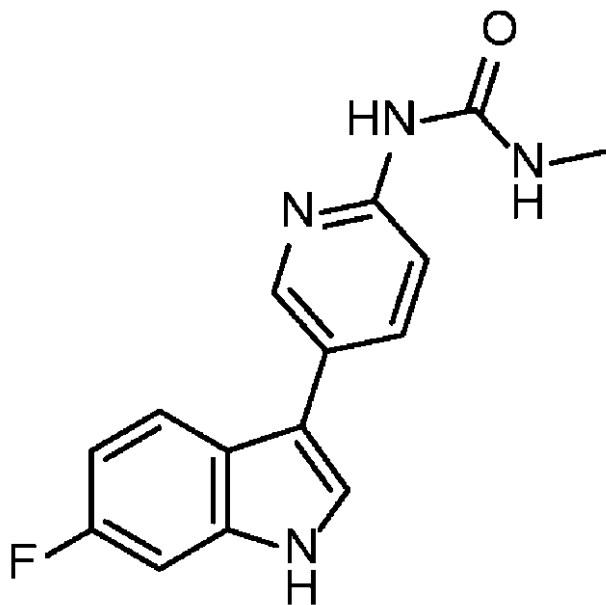
(実施例66)

1-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メチル尿素

【0440】

【化96】

20



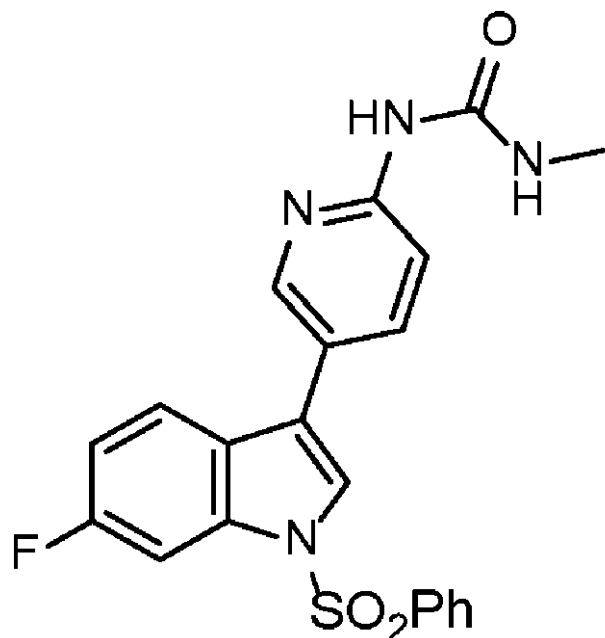
30

ステップ1: 1-(5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メチル尿素

40

【0441】

【化 9 7】



10

フェニル（5-（6-フルオロ-1-（フェニルスルホニル）-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）カルバメート（中間体17、粗重量500mg、1.03mmol）のDMF（1.5mL）溶液に、メチルアミン（2.00mL、4.00mmol、2M THF溶液）を加えた。混合物を室温で6時間攪拌し、濃縮してTHFを除去し、水（20mL）中に注ぎ、EtOAc（40mL×2）で抽出した。有機層を水（40mL×2）、ブライン（40mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、234mg（54%）の粗表題化合物を白色の固体として得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 425.5 [M+H]⁺.

20

【0442】

ステップ2:

実施例1で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、1-（5-（6-フルオロ-1-（フェニルスルホニル）-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）-3-メチル尿素（ステップ1、粗重量230mg、0.54mmol）から出発すると、分取TLC（DCM/MeOH=10/1、v/v）によって精製した後、85mg（55%）の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 285.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

30

DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.45 (br s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.98 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 4.6 Hz, 3H).

40

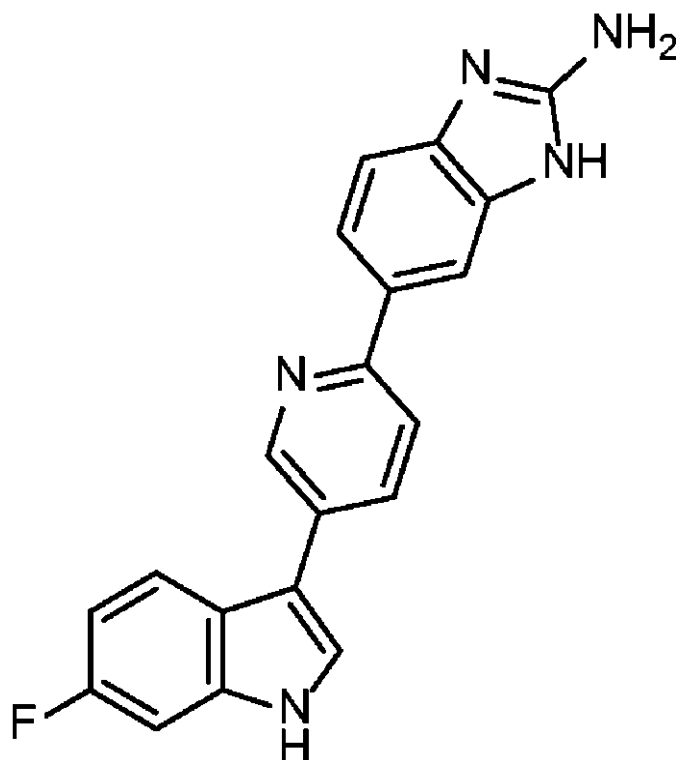
【0443】

（実施例67）

6-（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

【0444】

【化 9 8】



10

20

DMF (5 mL) 中の 3-(6-ブロモピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (中間体 11、222 mg、0.51 mmol)、6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン (200 mg、0.77 mmol、US 2007 11 78 18 に記載のとおり調製したもの)、Pd(PPh₃)₄ (28 mg、0.024 mmol)、および K₂CO₃ (316 mg、2.00 mmol、1 mL の水中) の混合物を、マイクロ波反応器において 150 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、セライトで濾過し、飽和 NH₄Cl (50 mL) 水溶液で希釈した。有機層を分離し、水層を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL × 2)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取 HPLC によって精製して、20 mg (11%) の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: m/z 344.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz,

30

DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.57 (br s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 1H), 6.27 (br s, 2H).

40

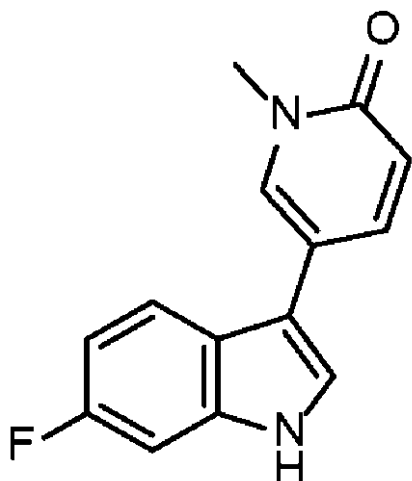
【0445】

(実施例 68)

5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

【0446】

【化 9 9】



10

実施例 6 9 の反応混合物から、分取 H P L C によって精製した後、1 0 m g (1 0 %) の表題化合物が単離された。LC-MS: m/z 243.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ [ppm]: 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H).

20

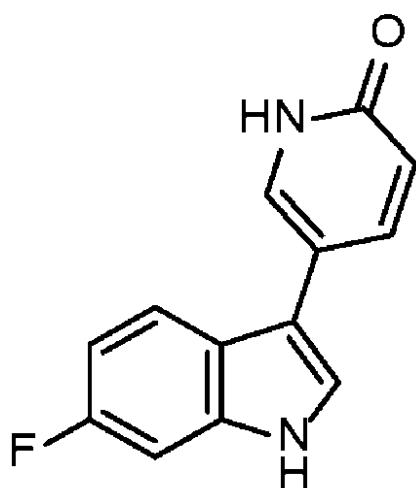
【 0 4 4 7】

(実施例 6 9)

5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン

【 0 4 4 8】

【化 1 0 0】



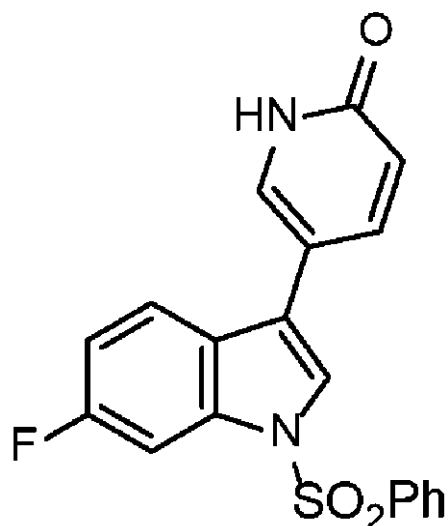
30

40

ステップ 1 : 5 - (6 - フルオロ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン

【 0 4 4 9】

【化 1 0 1】



10

3-(6-ブロモピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(中間体11、800mg、1.85mmol)を水(4mL)およびジオキサン(4mL)に溶かした溶液に、濃HBr水溶液(8mL)を加えた。反応混合物をマイクロ波反応器において150℃で4時間攪拌した。反応混合物をNa₂CO₃水溶液で処理してpHを8に調整し、EtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、EtOAc(10mL)でスラリー化し直して、160mg(23%)の粗表題化合物を黄色の固体として得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 369.4 [M+H]⁺.

20

【0450】

ステップ2:

実施例1で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2(1H)-オン(ステップ1、粗重量160mg、0.43mmol)から出発すると、分取HPLCによって精製した後、40mg(40%)の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 229.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.61 (br s, 1H), 11.34 (br s, 1H), 7.78 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 9.3 Hz, 1H).

30

【0451】

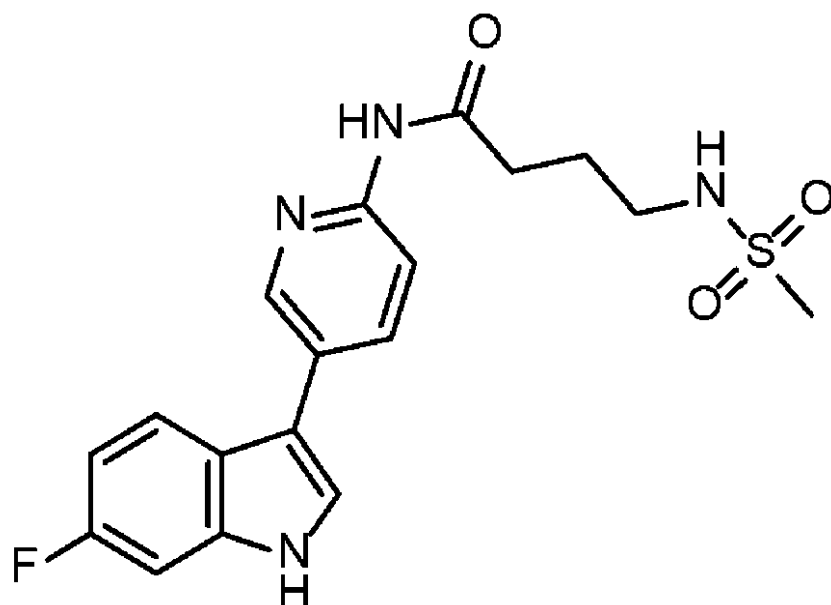
(実施例70)

N-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-(メチルスルホンアミド)ブタンアミド

【0452】

40

【化 1 0 2】



10

5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-アミン(実施例 1 5、120mg、0.53mmol)のトルエン(10mL)溶液に、窒素中にて、0℃でトリメチルアルミニウム(0.53mL、0.53mmol、1Mヘキサン溶液)を滴下添加した。得られる溶液を0℃で20分間攪拌し、1-メチルスルホニル-2-ピロリジノン(76mg、0.46mmol、US2014163225に記載のとおり調製したもの)のトルエン(2mL)溶液を加えた。反応混合物を室温に温め、1時間攪拌し、次いで2.5時間加熱還流し、冷却し、真空中で濃縮した。残渣をクエン酸および飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液で中和し、45分間激しく攪拌し、EtOAc(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取TLC(石油エーテル/EtOAc=1/1、v/v)によって精製して、20mg(11%)の表題化合物を黄色の固体として得た。LC-MS: m/z 391.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

20

MeOH-d₄) δ [ppm]: 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J = 9.6, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.57 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.95 (tt, J = 7.2, 7.0 Hz, 2H).

30

【0453】

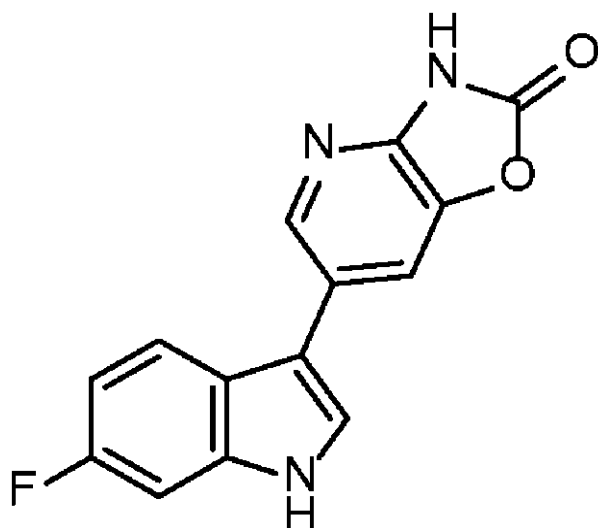
(実施例71)

6-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン

40

【0454】

【化 1 0 3】



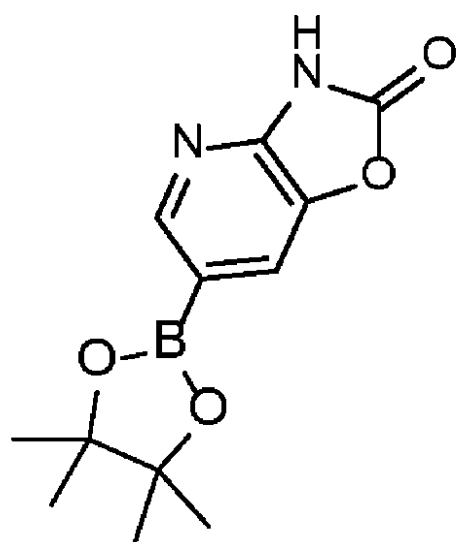
10

ステップ 1：6-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）オキサゾロ〔4，5-b〕ピリジン-2（3H）-オン

【0 4 5 5】

20

【化 1 0 4】



30

1，4-ジオキサン（50 mL）中の6-ブロモオキサゾロ〔4，5-b〕ピリジン-2（3H）-オン（3.00 g、14.0 mmol、WO 2010 096389に記載のとおり調製したもの）、ビス（ピナコラト）ジボロン（5.32 g、20.9 mmol）、Pd（dppf）Cl₂・DCM（1.14 g、1.40 mmol）、KOAc（4.19 g、42.7 mmol）の混合物を、窒素中にて95℃で終夜撹拌した。混合物をセライトで濾過し、EtOAc（60 mL）で洗浄した。有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝6／1～2／1、v／v）によって精製して、1.53 g（42％）の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: m/z 263.0 [M+H]⁺.

40

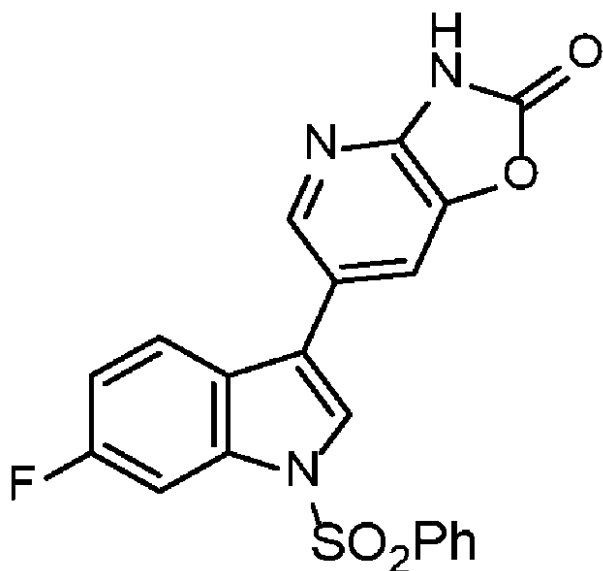
【0 4 5 6】

ステップ 2：6-（6-フルオロ-1-（フェニルスルホニル）-1H-インドール-3-イル）オキサゾロ〔4，5-b〕ピリジン-2（3H）-オン

【0 4 5 7】

50

【化 1 0 5】



10

ジオキサン（20 mL）および水（5 mL）中の6-フルオロ-3-ヨード-1-（フェニルスルホニル）-1H-インドール（WO 2010/136491に記載のとおり）に調製したもの、1.56 g、3.89 mmol）、6-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2（3H）-オン（ステップ1、1.53 g、5.84 mmol）、Pd（dppf）Cl₂・DCM（300 mg、0.37 mmol）、およびK₂CO₃（3.76 g、27.2 mmol）の混合物を、窒素中にて100℃で3時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、EtOAc（100 mL）およびNH₄Cl水溶液（60 mL）で希釈した。水層をEtOAc（70 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝6／1～1／1、v／v）によって精製して、329 mg（21％）の表題化合物を黄色の固体として得た。LC-MS: m/z 408.0 [M+H]⁺.

20

30

【0458】

ステップ3:

実施例1で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、6-（6-フルオロ-1-（フェニルスルホニル）-1H-インドール-3-イル）オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2（3H）-オン（ステップ2、179 mg、0.44 mmol）から出発すると、分取HPLCによって精製した後、12 mg（10％）の表題化合物が赤色の固体として得られた。LC-MS: m/z 268.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 12.41 (br s, 1H), 11.55 (br s, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H).

40

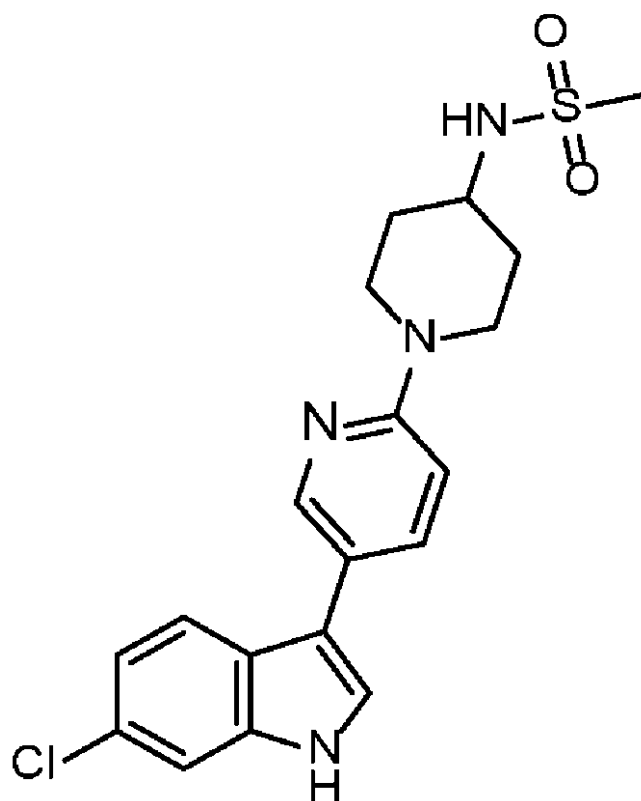
【0459】

（実施例72）

N-（1-（5-（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）ピベリジン-4-イル）メタンスルホンアミド

【0460】

【化 1 0 6】



10

20

実施例 1 4 で概略を述べたとおりの一般法に従って、表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS:

m/z 405.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 11.40 (br s, 1H), 8.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J =$
8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 2H), 3.49 - 3.35 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 2H).

30

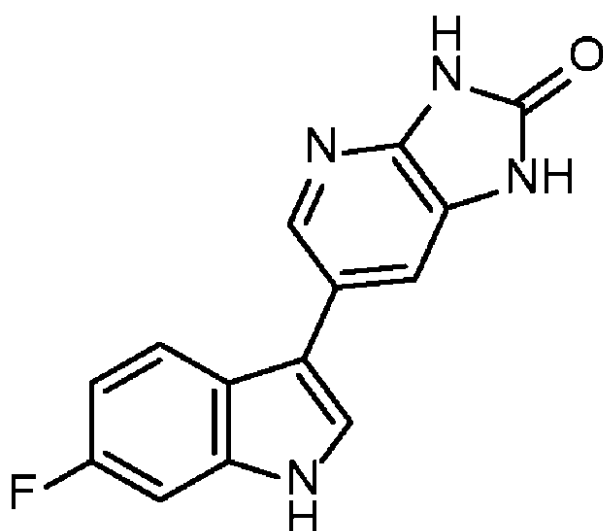
【 0 4 6 1】

(実施例 7 3)

6-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン

【 0 4 6 2】

【化 1 0 7】



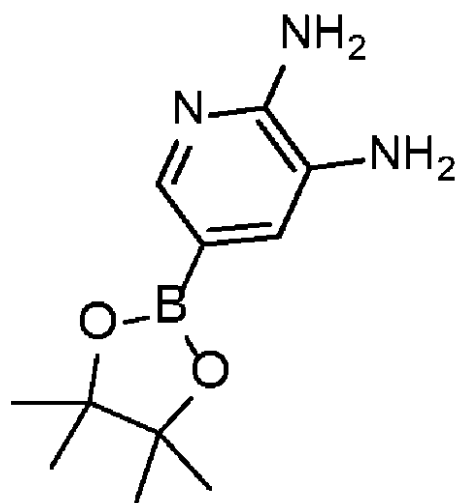
10

ステップ 1：5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2,3-ジアミン

【0 4 6 3】

20

【化 1 0 8】



30

1,4-ジオキサン(100 mL)中の5-ブロモピリジン-2,3-ジアミン(1.00 g、5.3 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(2.00 g、7.9 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(433 mg、0.53 mmol)、KOAc(1.55 g、15.8 mmol)の混合物を、窒素中にて80℃で終夜撹拌した。混合物をセライトで濾過し、EtOAc(60 mL)で洗浄した。有機層を濃縮して、1.24 g(99%)の粗表題化合物を黄色の油状物として得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 236.2 [M+H]⁺.

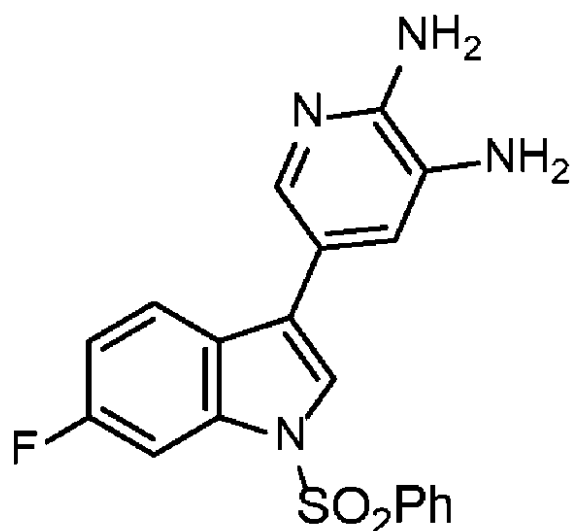
40

【0 4 6 4】

ステップ 2：5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2,3-ジアミン

【0 4 6 5】

【化 1 0 9】



10

実施例 2 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、6-フルオロ-3-ヨード-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (WO 2 0 1 0 / 1 3 6 4 9 1 に記載のとおり) に調製したもの、1.42 g、3.54 mmol) および 5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2, 3-ジアミン (ステップ 1、粗重量 1.24 g、5.27 mmol) から出発すると、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製した後、650 mg (48%) の表題化合物が褐色の固体として得られた。LC-MS: m/z 383.4 [M+H]⁺.

20

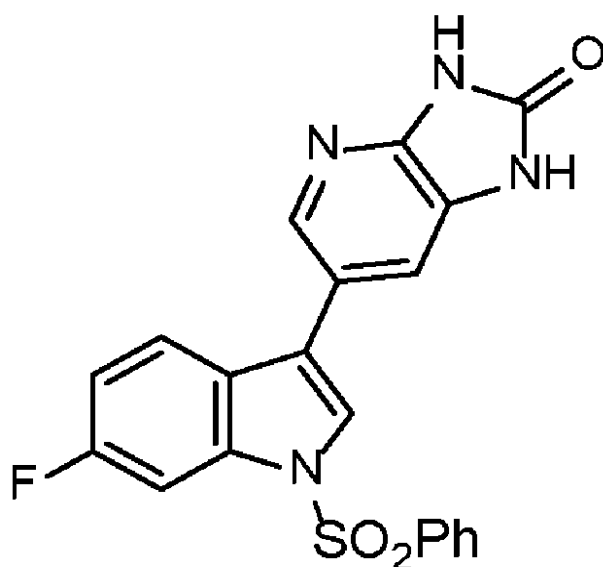
【0 4 6 6】

ステップ 3: 6-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H)-オン

【0 4 6 7】

【化 1 1 0】

30



40

5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル) ピリジン-2, 3-ジアミン (ステップ 2、550 mg、1.44 mmol) の THF (100 mL) 溶液に、CDI (583 mg、3.60 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、濃縮し、水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 3) で抽

50

出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、 MeOH で洗浄して、 281mg (48%)の粗表題化合物を灰色の固体として得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 409.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0468】

ステップ4:

実施例1で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、6-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン(ステップ3、粗重量 200mg 、 0.49mmol)から出発すると、分取HPLCによって精製した後、 45mg (34%)の表題化合物が赤色の固体として得られた。LC-MS: m/z 269.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz , DMSO-d_6) δ [ppm]: 12.42 (br s, 1H), 11.29 (br s, 1H), 10.83 (br s, 1H), 8.16 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.8, 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.22 (dd, $J = 9.9, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J = 9.6, 8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H).

10

【0469】

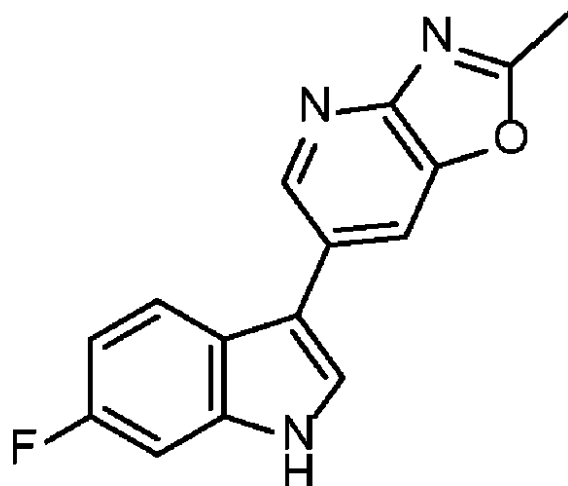
(実施例74)

6-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-メチルオキサゾロ[4,5-b]ピリジン

【0470】

【化111】

20



30

DME (10mL) および水 (1mL) 中の 6-ブロモ-2-メチル-オキサゾロ[4,5-b]ピリジン (700mg 、 3.29mmol 、WO2007045622に記載のとおり調製したもの)、tert-ブチル 6-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (892mg 、 2.47mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (288mg 、 0.25mmol)、および Na_2CO_3 (913mg 、 8.61mmol)の混合物を、窒素中にて 75°C で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、 EtOAc に溶解し直し、短いシリカ栓で濾過し、濃縮し、分取HPLCによって精製して、 12.6mg (2%)の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: m/z 268.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz , DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.60 (br s, 1H), 8.79 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.8, 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J = 9.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.98 (ddd, $J = 9.7, 8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 2.69 (s, 3H).

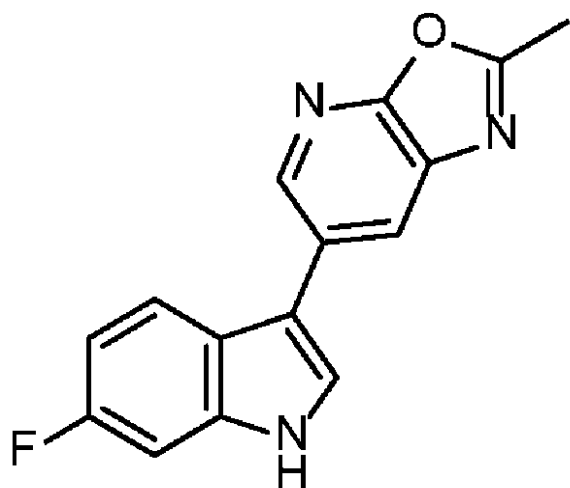
40

【0471】

(実施例75)

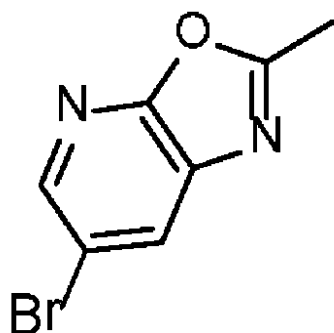
50

6-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-メチルオキサゾロ〔5,4-b〕ピリジン
 【0472】
 【化112】



10

ステップ1：6-ブロモ-2-メチルオキサゾロ〔5,4-b〕ピリジン
 【0473】
 【化113】



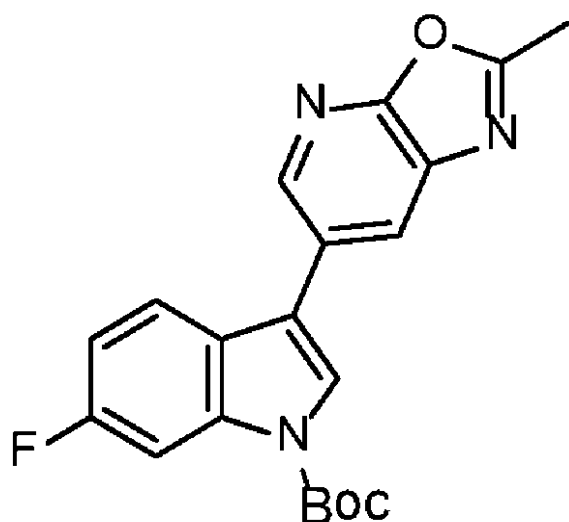
30

3-アミノ-5-ブロモピリジン-2-オール（1.00 g、5.29 mmol）とオルト酢酸トリメチル（5 mL）の混合物を、マイクロ波反応器において120℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc = 5／1～1／1）によって精製して、550 mg（49％）の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: m/z 212.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H).

40

【0474】
 ステップ2：tert-ブチル 6-フルオロ-3-（2-メチルオキサゾロ〔5,4-b〕ピリジン-6-イル）-1H-インドール-1-カルボキシレート
 【0475】

【化 1 1 4】



10

実施例 74 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、6-ブロモ-2-メチルオキサゾロ [5, 4-b] ピリジン (ステップ 1、700 mg、1.30 mmol) および tert-ブチル 6-フルオロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (609 mg、2.47 mmol) から出発すると、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 5/1、v/v) によって精製した後、95 mg (20%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 367.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

20

δ [ppm]: 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 9.5, 8.8, 2.3 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.71 (s, 9H).

【0476】

ステップ 3:

tert-ブチル 6-フルオロ-3-(2-メチルオキサゾロ [5, 4-b] ピリジン-6-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (ステップ 2、90 mg、0.24 mmol) の DCM (2.5 mL) 溶液に、TFA (2.5 mL) を滴下添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、Na₂CO₃ 水溶液 (20 mL) 中に注ぎ、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、分取 TLC (石油エーテル/EtOAc = 1/1、v/v) によって精製して、30 mg (46%) の表題化合物を黄褐色の固体として得た。LC-MS: m/z 268.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.57 (br s, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H).

30

40

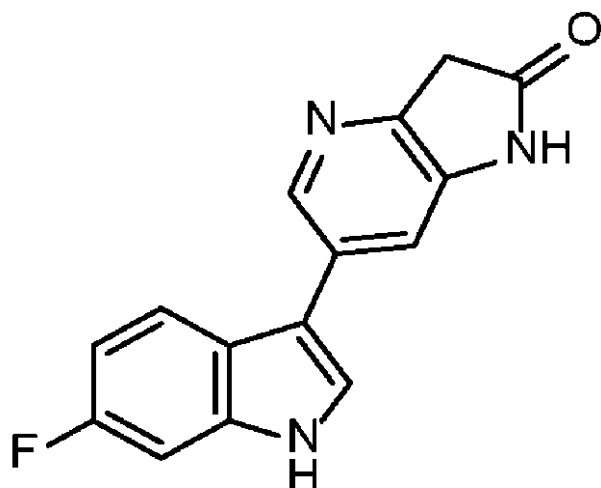
【0477】

(実施例 76)

6-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-2 (3H)-オン

【0478】

【化 1 1 5】



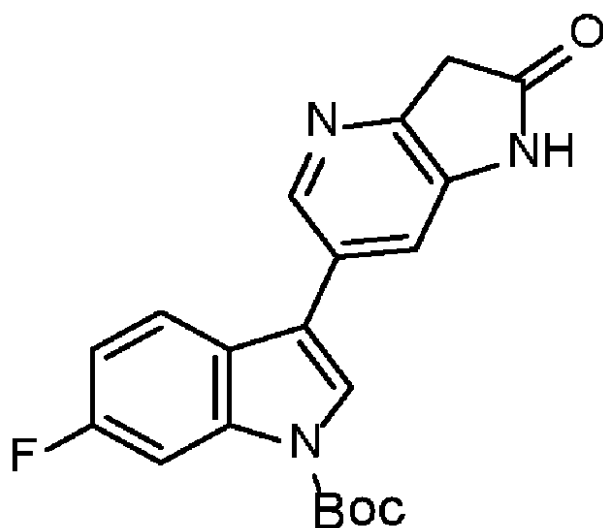
10

ステップ 1: tert-ブチル 6-フルオロ-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

【0479】

20

【化 1 1 6】



30

実施例 74 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、6-ブロモ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2(3H)-オン(200mg、0.55mmol、J. Med. Chem. 2012、55、7667に記載のとおり調製したもの)およびtert-ブチル 6-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(200mg、0.55mmol)から出発すると、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=50/1、v/v)によって精製した後、150mg(74%)の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 367.9 [M+H]⁺.

40

【0480】

ステップ 2:

中間体 10 ステップ 2 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert-ブチル 6-フルオロ-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(ステップ 1、150mg

50

、0.41 mmol) から出発すると、分取HPLCによって精製した後、15 mg (14%) の表題化合物が褐色の固体として得られた。LC-MS: m/z 268.1 [M+H]⁺.

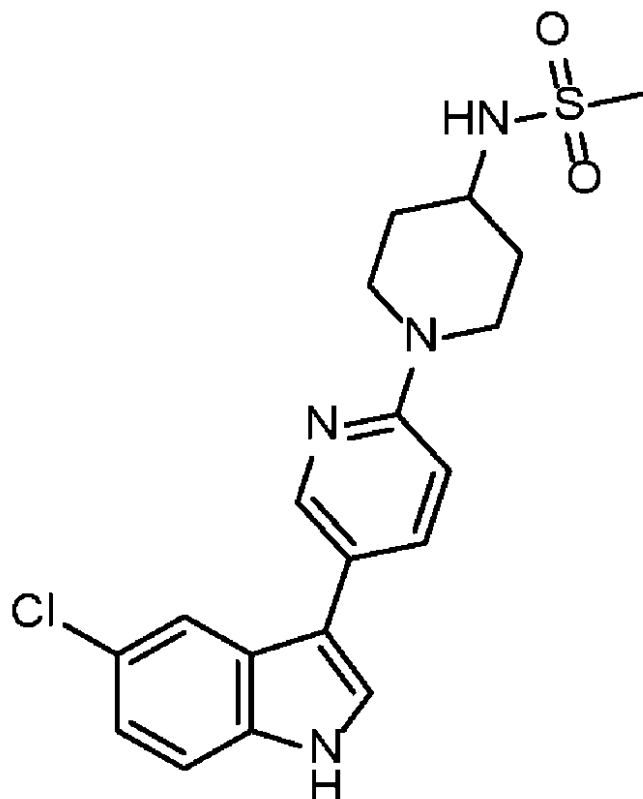
【0481】

(実施例77)

N-(1-(5-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタンスルホンアミド

【0482】

【化117】



10

20

30

実施例14で概略を述べたとおりの一般法に従って、表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS:

m/z 405.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.48 (br s, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.52 - 1.38 (m, 2H).

【0483】

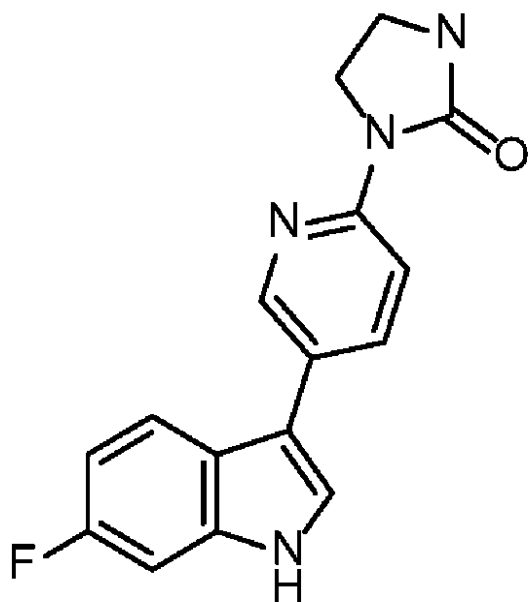
(実施例78)

1-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)イミダゾリジン-2-オン

【0484】

40

【化 1 1 8】



10

THF (20 mL) 中の N¹ - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) 20
 ピリジン - 2 - イル) エタン - 1, 2 - ジアミン (中間体 15、粗重量 200 mg、0.
 74 mmol) および CDI (240 mg、1.48 mmol) の混合物を、室温で 24
 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL ×
 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取
 HPLC によって精製して、88 mg (40%) の表題化合物を黄色の固体として得た。
 LC-MS: m/z 297.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,
 DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.45 (br s, 1H), 8.60 (d,
 J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.82
 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz,
 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.95 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 7.9
 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H).

30

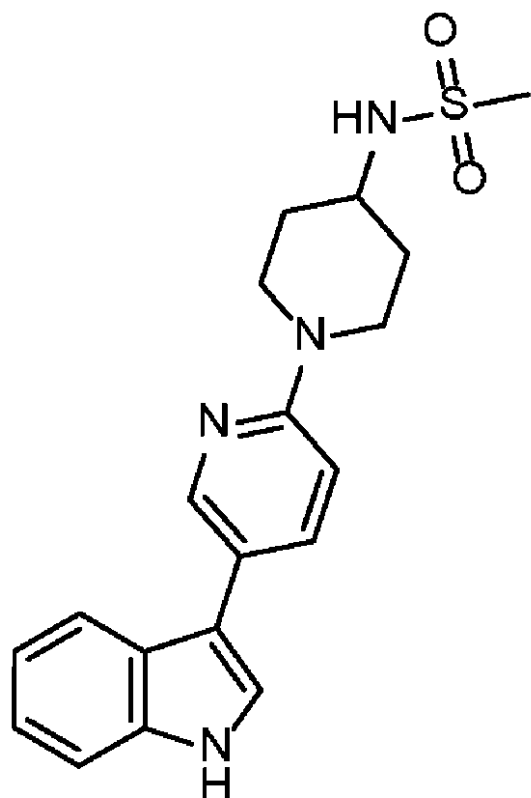
【0485】

(実施例 79)

N - (1 - (5 - (1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4
 - イル) メタンスルホンアミド

【0486】

【化 1 1 9】



10

20

実施例 1 4 で概略を述べたとおりの一般法に従って、表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS:

m/z 371.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.25 (br s, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.03 (m, 3H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 3.49 - 3.37 (m, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.55 - 1.38 (m, 2H).

30

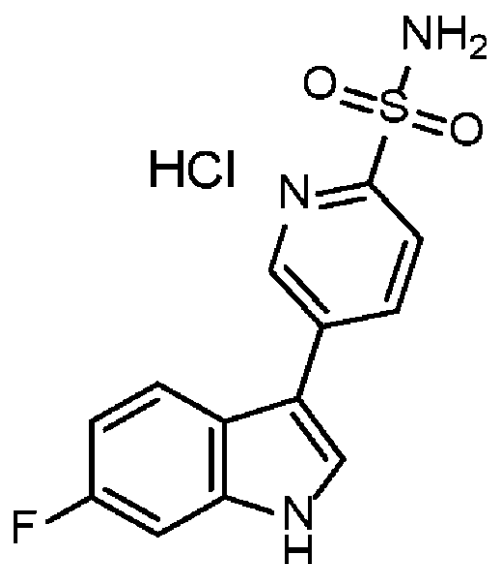
【 0 4 8 7 】

(実施例 8 0)

5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - スルホンアミド塩酸塩

【 0 4 8 8 】

【化 1 2 0】



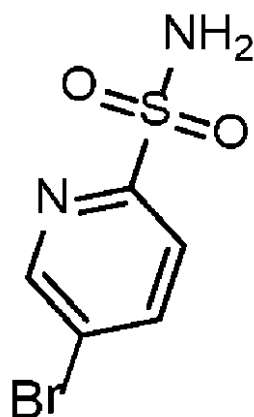
10

ステップ 1 : 5-ブロモピリジン-2-スルホンアミド

【0 4 8 9】

20

【化 1 2 1】



30

5-ブロモピリジン-2-スルホンイルクロリド (750.0 mg、2.92 mmol、WO 2007039580に記載のとおり調製したもの) の DCM (10 mL) 溶液に、NH₄OH 水溶液 (20 mL、25% w/w) を加えた。反応混合物を 70 °C で 12 時間攪拌し、室温に冷却した。水層を EtOAc (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、400 mg (58%) の粗表題化合物を黄色の固体として得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 235.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 8.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (br s, 2H).

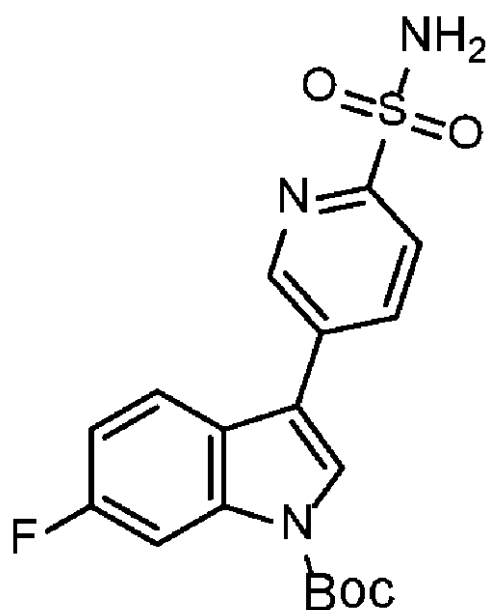
40

【0 4 9 0】

ステップ 2 : tert-ブチル 6-フルオロ-3-(6-スルファモイルピリジン-3-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

【0 4 9 1】

【化 1 2 2】



10

実施例 74 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5-ブロモピリジン-2-スルホンアミド（ステップ 1、175 mg、0.74 mmol）、tert-ブチル 6-フルオロ-3-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インドール-1-カルボキシレート（320 mg、0.89 mmol）から出発すると、逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した後、100 mg（35%）の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 392.6 [M+H]⁺.

20

【0492】

ステップ 3:

tert-ブチル 6-フルオロ-3-（6-スルファモイルピリジン-3-イル）-1H-インドール-1-カルボキシレート（ステップ 2、60 mg、0.15 mmol）の EtOAc（5 mL）溶液に、室温で HCl / EtOAc（20 mL）をゆっくりと加えた。反応混合物を終夜攪拌した。反応混合物に石油エーテル（40 mL）を加え、得られる沈殿を真空濾過によって収集し、石油エーテル（40 mL）で洗浄して、36 mg（81%）の表題化合物を黄色の固体として得た。LC-MS: m/z 292.0 [M+H]⁺. ¹H NMR（400 MHz,

30

DMSO-d₆）δ [ppm]: 11.83 (br s, 1H), 9.04 (d,

J = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.42 (br s, 2H), 7.29 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 9.5, 8.7, 2.2 Hz, 1H).

【0493】

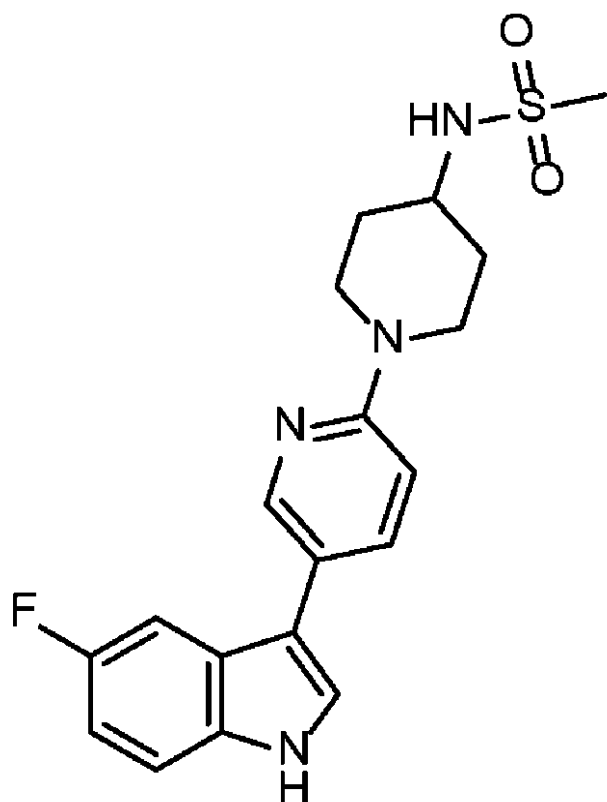
（実施例 81）

40

N-（1-（5-（5-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-イル）ピペリジン-4-イル）メタンスルホンアミド

【0494】

【化 1 2 3】



10

20

30

実施例 1 4 で概略を述べたとおりの一般法に従って、表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS:

m/z 389.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.37 (br s, 1H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 10.1, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 2H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.52 - 1.39 (m, 2H).

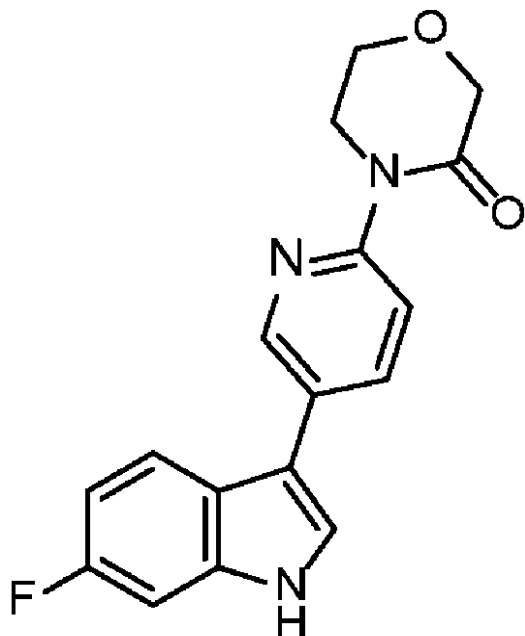
【0 4 9 5】

(実施例 8 2)

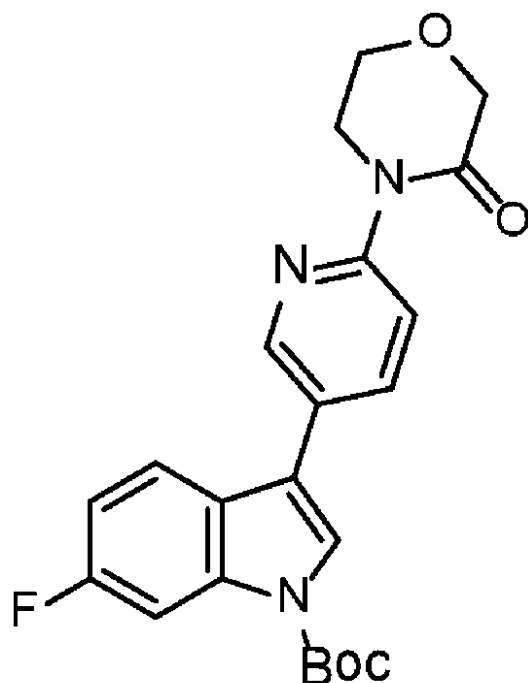
4 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) モルホリン - 3 - オン

【0 4 9 6】

10



20



50

られた。LC-MS: m/z 412.6 $[M+H]^+$.

【0498】

ステップ2:

中間体10ステップ2で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert-ブチル 6-フルオロ-3-(6-(3-オキソモルホリノ)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (ステップ1、300mg、0.73mmol) から出発すると、分取HPLCによって精製した後、110mg (48%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 312.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 11.56 (br s, 1H), 8.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 9.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.97 (ddd, $J = 9.6, 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 4H).

10

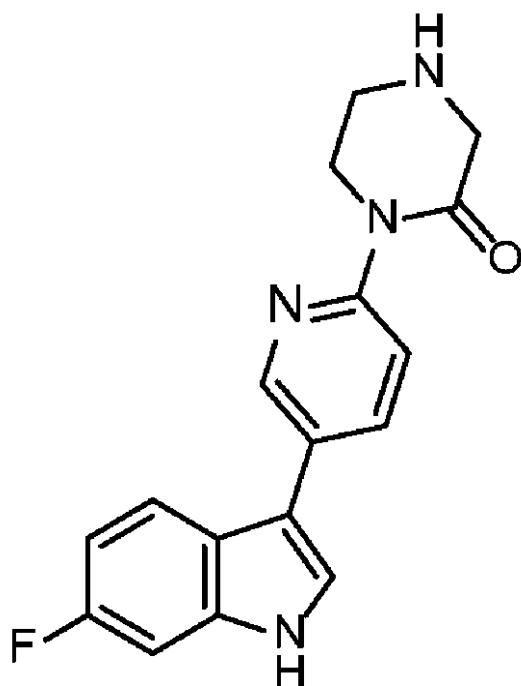
【0499】

(実施例83)

1-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-2-オン

【0500】

【化126】



20

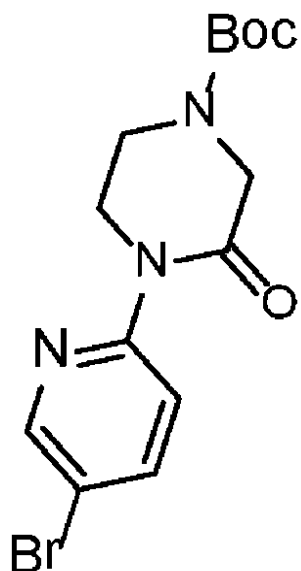
30

ステップ1: tert-ブチル 4-(5-ブロモピリジン-2-イル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート

40

【0501】

【化 1 2 7】



10

トルエン（20 mL）中の2, 5-ジブロモピリジン（1. 00 g、4. 22 mmol）、tert-ブチル3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート（562 mg、2. 80 mmol）、およびCs₂CO₃（1. 37 g、4. 20 mmol）の混合物を、窒素パージし、Pd₂（dba）₃（129 mg、0. 14 mmol）およびXantPhos（97 mg、0. 17 mmol）を加えた。反応混合物を100℃で終夜攪拌し、室温に冷却し、EtOAc（50 mL）で希釈し、セライトで濾過し、水（50 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル/EtOAc=10/1、v/v）によって精製して、955 mg（96%）の表題化合物を黄色の油状物として得た。LC-MS: m/z 355.8 [M+H]⁺.

20

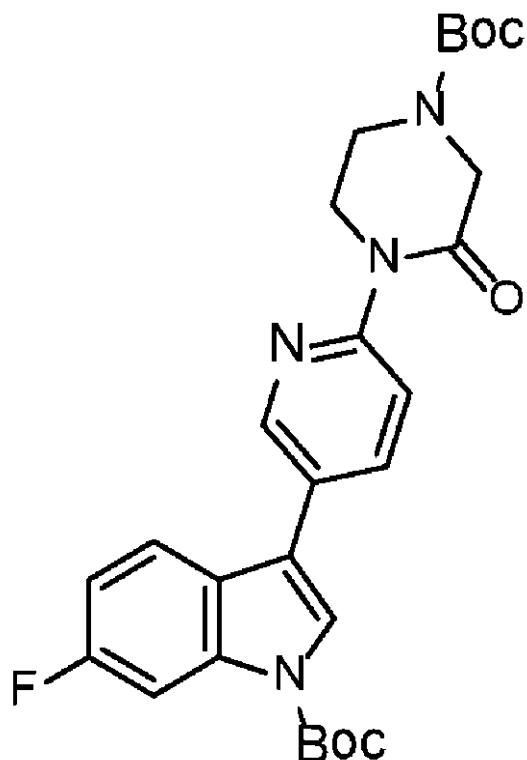
【0502】

ステップ2: tert-ブチル3-（6-（4-（tert-ブトキシカルボニル）-2-オキソピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート

30

【0503】

【化 1 2 8】



10

20

実施例 74 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert-ブチル 4- (5-ブロモピリジン-2-イル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート (ステップ 1、427 mg、1.20 mmol)、tert-ブチル 6-フルオロ-3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (400 mg、1.11 mmol) から出発すると、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10/1、v/v) によって精製した後、322 mg (57%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 511.8 [M+H]⁺.

30

【0504】

ステップ 3:

中間体 10 ステップ 2 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert-ブチル 3- (6- (4- (tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート (ステップ 2、320 mg、0.63 mmol) から出発すると、分取 HPLC によって精製した後、13 mg (7%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 311.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

40

DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.55 (br s, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.05 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.99 (br s, 1H).

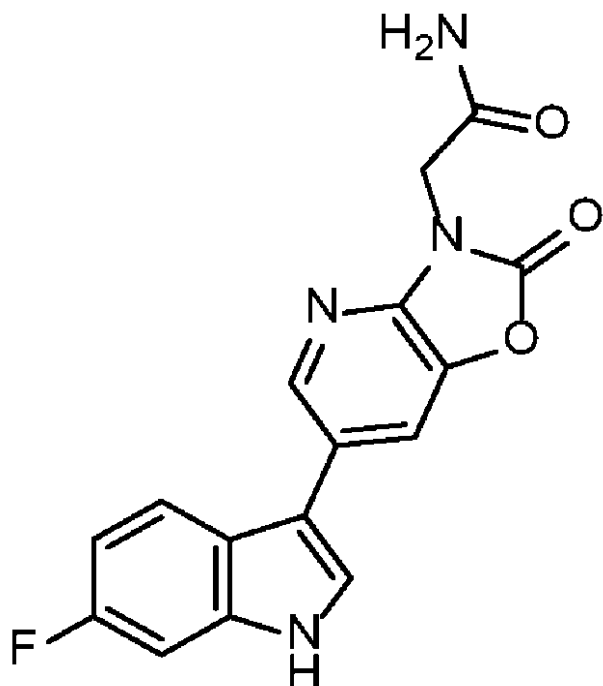
【0505】

(実施例 84)

2- (6- (6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソオキサゾロ [4, 5-b]ピリジン-3 (2H)-イル) アセトアミド

【0506】

【化 1 2 9】



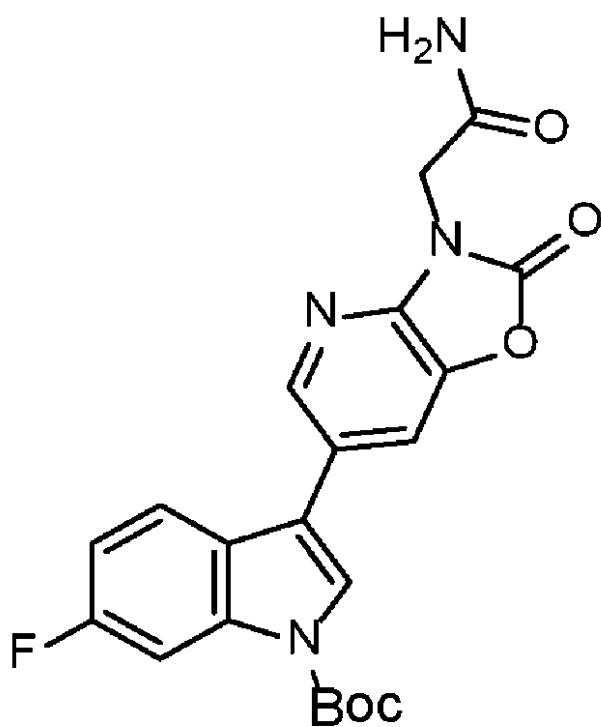
10

20

ステップ 1 : tert-ブチル 3- (3- (2-アミノ-2-オキシエチル) -2-オキ
 ソ-2, 3-ジヒドロオキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) -6-フルオー
 1H-インドール-1-カルボキシレート

【0507】

【化 1 3 0】



30

40

DMF (3 mL) 中の tert-ブチル 6-フルオー-3- (2-オキソ-2, 3-ジ
 ヒドロオキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) -1H-インドール-1-カルボ

50

キシレート（中間体 18、320 mg、0.87 mmol）、2-ブロモアセトアミド（718 mg、5.20 mmol）、 K_2CO_3 （359 mg、2.60 mmol）、および KI（144 mg、0.87 mmol）の混合物を、80℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水（50 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL×2）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc = 5／1～EtOAc、v／v）によって精製して、210 mg（57%）の表題化合物を黄色の固体として得た。LC-MS: m/z 427.7 [M+H]⁺.

【0508】

ステップ 2:

tert-ブチル 3-（3-（2-アミノ-2-オキソエチル）-2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル）-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート（ステップ 1、110 mg、0.26 mmol）を DCM（10 mL）および DMF（2 mL）に溶かした溶液に、0℃で TFA（3 mL）を加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、EtOAc（100 mL）で希釈し、Et₃N（5 mL）で塩基性化し、濾過し、濃縮し、分取 HPLC によって精製して、10 mg（12%）の表題化合物を黄色の固体として得た。LC-MS: m/z 327.0 [M+H]⁺. ¹H NMR（400 MHz

, DMSO-d₆）δ [ppm]: 11.57 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 3H), 7.48 (br s, 1H), 7.24 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 9.5, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H).

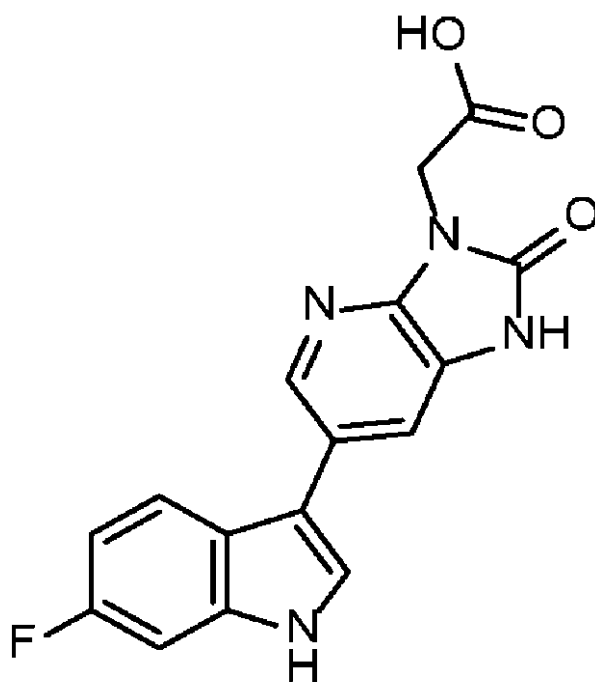
【0509】

（実施例 85）

2-（6-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3（2H）-イル）酢酸

【0510】

【化 131】



ステップ 1: 2-（（5-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-イル）アミノ）アセトアミド

【0511】

10

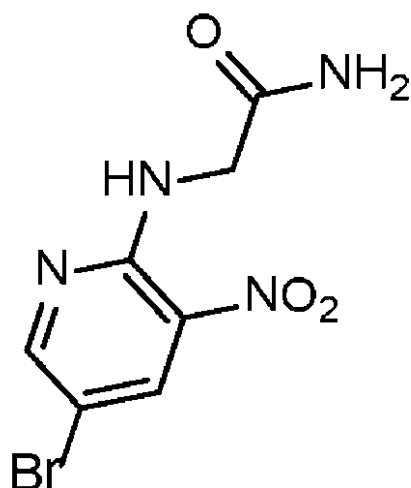
20

30

40

50

【化 1 3 2】



10

DMF (8 mL) 中の 5-ブロモ-2-クロロ-3-ニトロピリジン (1.00 g、4.21 mmol)、グリシンアミド塩酸塩 (666 mg、6.02 mmol)、および Et₃N (1.27 g、12.6 mmol) の混合物を、80 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、水 (100 mL) に加え、EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 5 / 1 ~ 2 / 1、v / v) によって精製して、460 mg (40%) の表題化合物を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 8.73 (br t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 4.08 (d, J = 5.2 Hz, 2H).

20

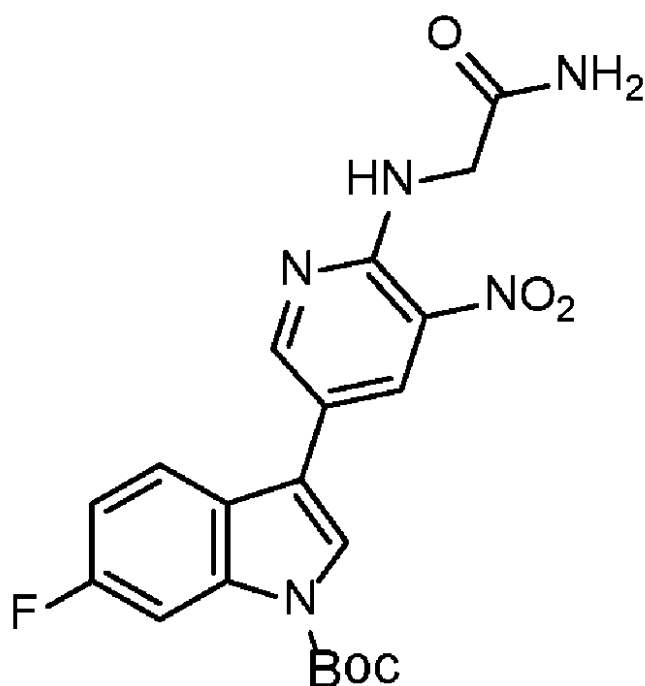
【0 5 1 2】

ステップ 2: tert-ブチル 3-(6-((2-アミノ-2-オキシエチル)アミノ)-5-ニトロピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート

30

【0 5 1 3】

【化 1 3 3】



10

20

実施例 74 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、2-((5-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)アセトアミド (ステップ 1、360 mg、1.31 mmol) および tert-ブチル 6-フルオロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (724 mg、2.00 mmol) から出発すると、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 200/1 ~ 20/1、v/v) によって精製した後、230 mg (41%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 430.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

30

DMSO-d₆) δ [ppm]: 8.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.77 (br t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 10.1, 2.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.24 (ddd, J = 9.5, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.15 (br s, 1H), 4.18 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.66 (s, 9H).

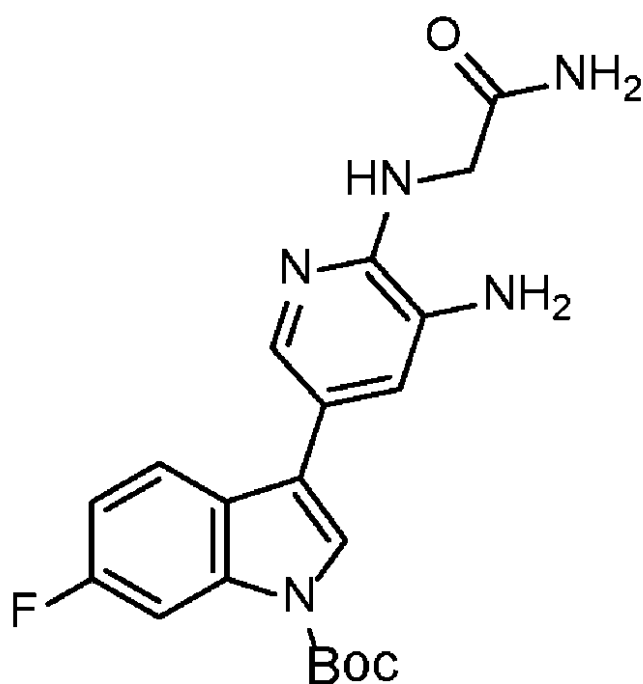
【0514】

ステップ 3: tert-ブチル 3-(5-アミノ-6-((2-アミノ-2-オキソエチル)アミノ)ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート

【0515】

40

【化 1 3 4】



10

20

tert-ブチル 3-((6-((2-アミノ-2-オキシエチル)アミノ)-5-ニトロピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート (ステップ 2、100 mg、0.23 mmol) の MeOH (10 mL) 中混合物に、Pd/C (10 mg、5% w/w) を加えた。水素風船を用いながら反応混合物を室温で 8 時間攪拌し、濾過し、濃縮して、99 mg (>100%) の粗表題化合物を褐色の固体として得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。LC-MS: m/z 400.1 [M+H]⁺.

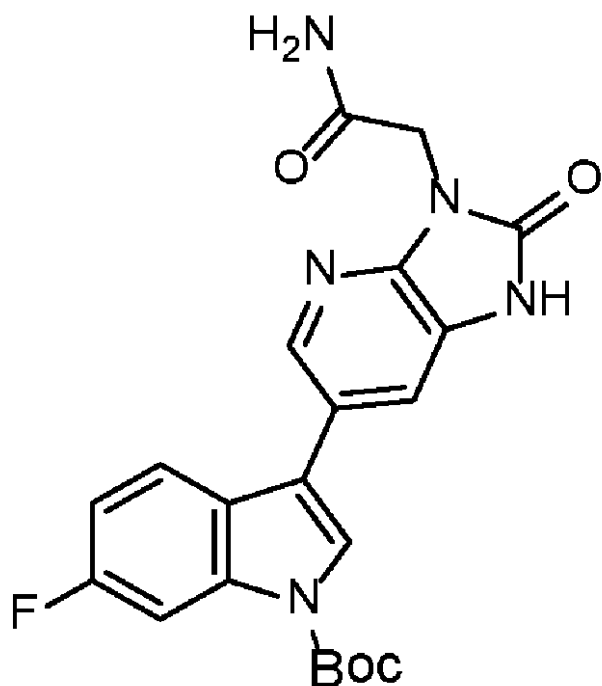
【0516】

ステップ 4: tert-ブチル 3-(3-((2-アミノ-2-オキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート

30

【0517】

【化 1 3 5】



10

20

tert-ブチル 3-((5-アミノ-6-((2-アミノ-2-オキソエチル)アミノ)ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート (粗重量 99 mg、0.23 mmol) を THF (10 mL) に溶かした攪拌した溶液に、0℃で Et₃N (83 mg、0.82 mmol) およびトリホスゲン (245 mg、0.83 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、EtOAc (30 mL) で希釈し、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 3/1 ~ EtOAc、v/v) によって精製して、48 mg (49%) の表題化合物を黄色の固体として得た。LC-MS: m/z 426.7 [M+H]⁺.

30

【0518】

ステップ 5:

tert-ブチル 3-(3-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート (48 mg、0.11 mmol) の MeOH 中混合物に、HCl/EtOAc (8 mL) を加えた。反応混合物を 16 時間攪拌し、濃縮し、分取 HPLC (添加剤として HCl) によって精製して、1 mg (3%) の表題化合物を黄色の固体として得た。LC-MS: m/z 327.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ [ppm]: 8.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H),

7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H).

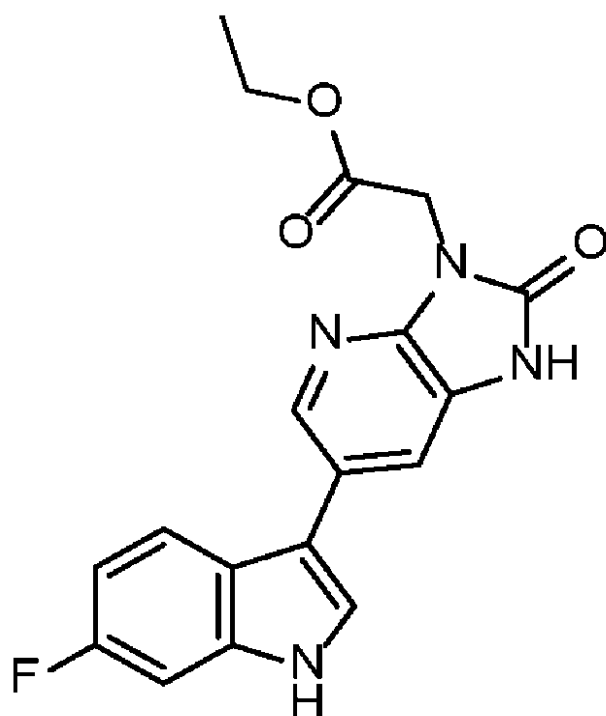
40

【0519】

実施例 86: エチル 2-(6-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3(2H)-イル) アセテート

【0520】

【化 1 3 6】



10

20

表題化合物（3 mg、7 %）は、実施例 8 5 のステップ 5 において、黄色の固体として単離された。LC-MS: m/z 355.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)

δ [ppm]: 11.46 (br s, 1H), 11.25 (br s, 1H), 8.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 9.5, 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【 0 5 2 1 】

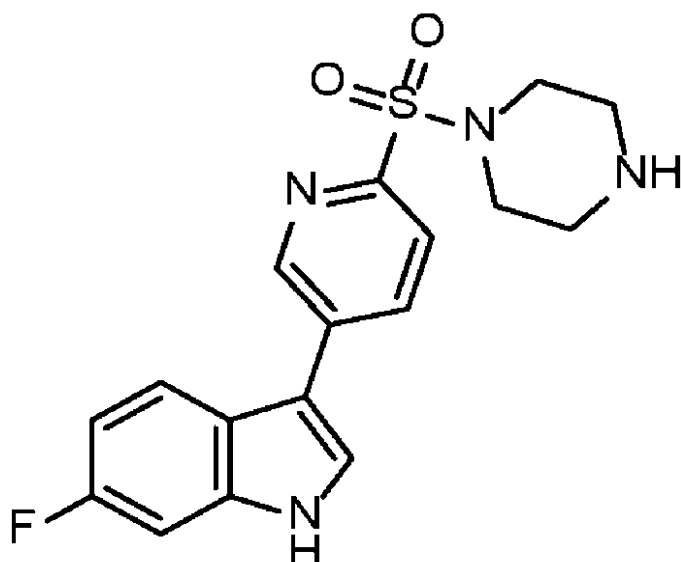
(実施例 8 7)

30

6-フルオロ-3-((6-((ピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール

【 0 5 2 2 】

【化 1 3 7】



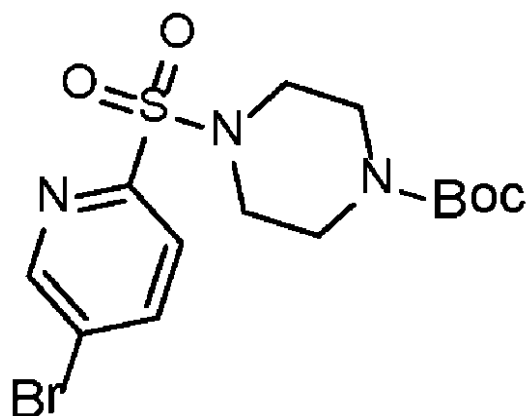
10

ステップ 1 : tert-ブチル 4-((5-ブロモピリジン-2-イル)スルホニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

20

【0 5 2 3】

【化 1 3 8】



30

DCM (10 mL) 中の tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (421 mg, 2.26 mmol) および Et₃N (229 mg, 2.26 mmol) の混合物に、室温で、5-ブロモピリジン-2-スルホニルクロリド (290 mg, 1.13 mmol, WO 2007 039 580 に記載のとおり調製したもの) を加えた。反応混合物を 30 分間攪拌し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 20/1 ~ 5/1, v/v) によって精製して、160 mg (35%) の表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 4H), 3.34 - 3.27 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

40

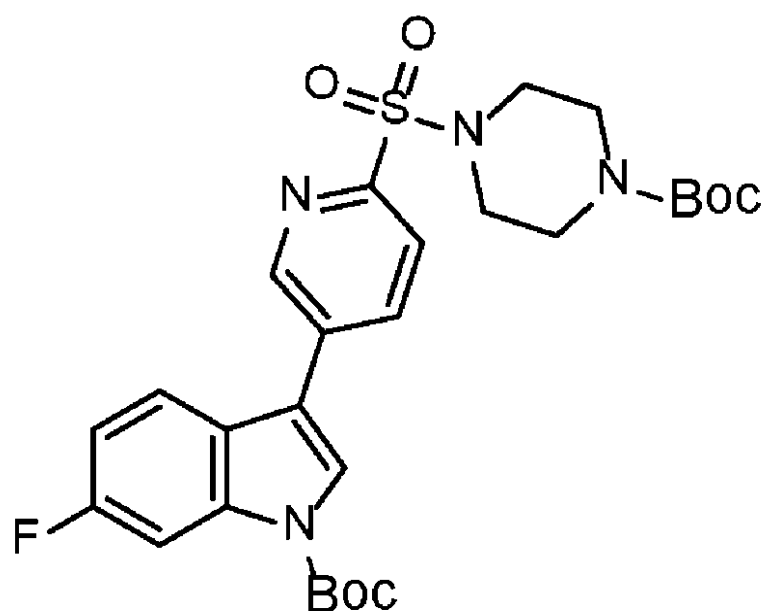
【0 5 2 4】

ステップ 2 : tert-ブチル 3-(6-((4-(tert-butylpiperidin-1-yl)sulfonyl)pyridin-3-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート

【0 5 2 5】

50

【化 1 3 9】



10

20

実施例 74 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert-ブチル 4-((5-ブロモピリジン-2-イル)スルホニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (ステップ 1、106 mg、0.26 mmol) および tert-ブチル 6-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (113 mg、0.31 mmol) から出発すると、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 50/1 ~ 10/1、v/v) によって精製した後、79 mg (54%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 561.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ [ppm]: 8.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 9.5, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 4H), 3.40 - 3.32 (m, 4H), 1.71 (s, 9H), 1.44 (s, 9H).

30

【0526】

ステップ 3:

中間体 10 ステップ 2 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert-ブチル 3-(6-((4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート (ステップ 2、108 mg、0.19 mmol) から出発すると、分取 TLC (EtOAc/MeOH/NH₄OH = 10/1/0.1、v/v) によって精製した後、38 mg (55%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 361.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

40

DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.82 (br s, 1H), 9.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 9.5, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.10 - 3.05 (m, 4H), 2.75 - 2.69 (m, 4H).

【0527】

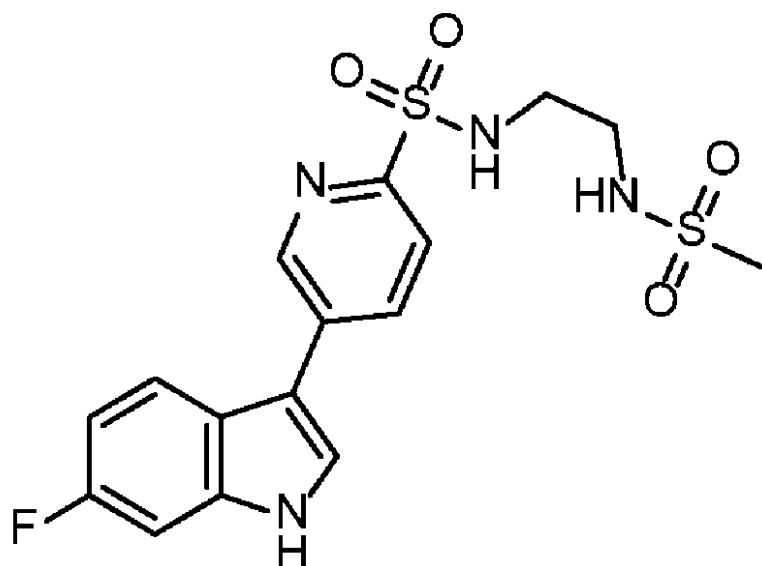
(実施例 88)

5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-(2-(メチルスルホンアミド)エチル)ピリジン-2-スルホンアミド

50

【 0 5 2 8 】

【 化 1 4 0 】



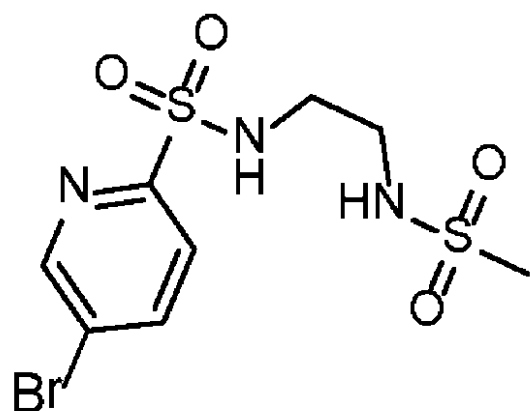
10

20

ステップ 1 : 5-ブロモ-N-(2-(メチルスルホンアミド)エチル)ピリジン-2-スルホンアミド

【 0 5 2 9 】

【 化 1 4 1 】



30

実施例 87 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、N-(2-アミノエチル)メタンスルホンアミド塩酸塩 (192 mg、1.10 mmol、EP 2261213 に記載のとおり調製したもの)、5-ブロモピリジン-2-スルホニルクロリド (256 mg、1.00 mmol) から出発すると、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 3/1 ~ 1/1、v/v) によって精製した後、349 mg (98%) の表題化合物が白色の固体として得られた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (br s, 1H), 3.15 - 2.96 (m, 4H), 2.88 (s, 3H).

40

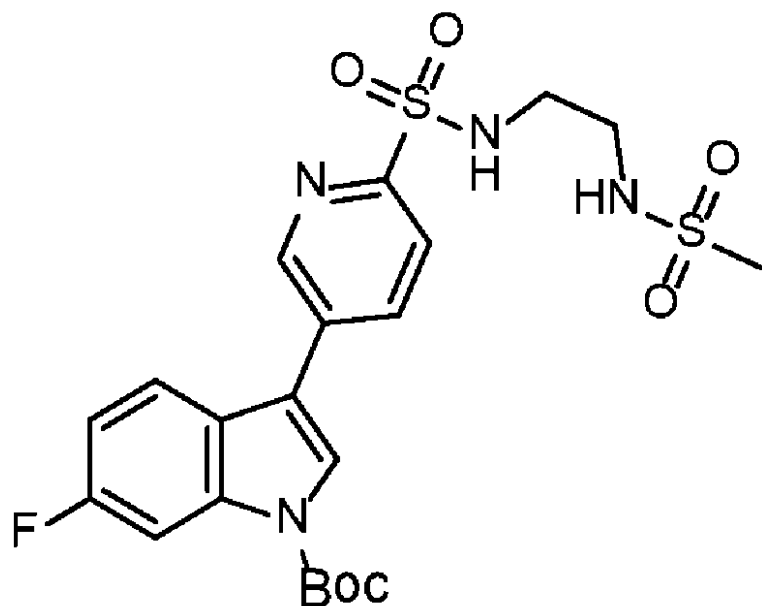
【 0 5 3 0 】

ステップ 2 : tert-ブチル 6-フルオロ-3-(6-(N-(2-(メチルスルホンアミド)エチル)スルファモイル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

50

【 0 5 3 1 】

【 化 1 4 2 】



10

20

実施例 74 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5-ブロモ-N-(2-(メチルスルホンアミド)エチル)ピリジン-2-スルホンアミド(ステップ1、149 mg、0.42 mmol)およびtert-ブチル6-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(150 mg、0.42 mmol)から出発すると、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=3/1~1/1、v/v)によって精製した後、120 mg(56%)の表題化合物が褐色の油状物として得られた。LC-MS: m/z 513.5 [M+H]⁺

【 0 5 3 2 】

ステップ3:

30

中間体10ステップ2で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert-ブチル6-フルオロ-3-(6-(N-(2-(メチルスルホンアミド)エチル)スルファモイル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(ステップ2、120 mg、0.23 mmol)から出発すると、分取TLC(DCM/MeOH=20/1、v/v)および分取HPLC(添加剤としてNH₄HCO₃)によって精製した後、18 mg(19%)の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 412.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.80 (br s, 1H), 9.07 (d,

J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (br t, 1H), 7.03 (ddd, J = 9.6, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 4H), 2.89 (s, 3H).

40

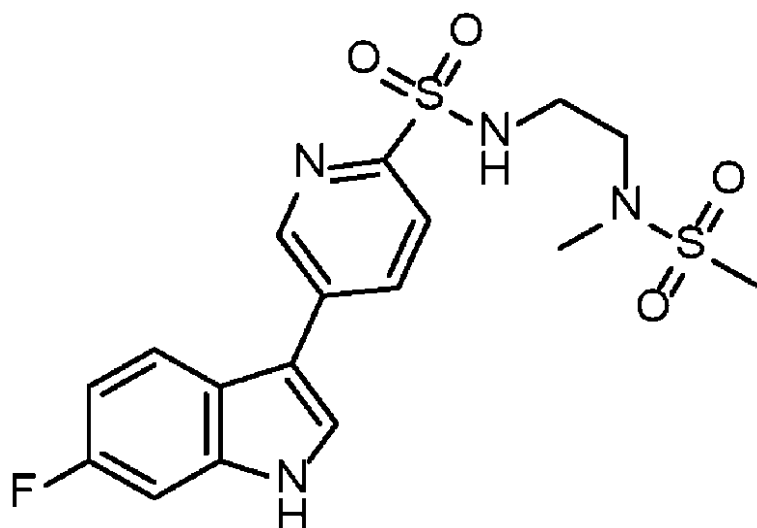
【 0 5 3 3 】

(実施例89)

5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-(2-(N-メチルメチルスルホンアミド)エチル)ピリジン-2-スルホンアミド

【 0 5 3 4 】

【化 1 4 3】



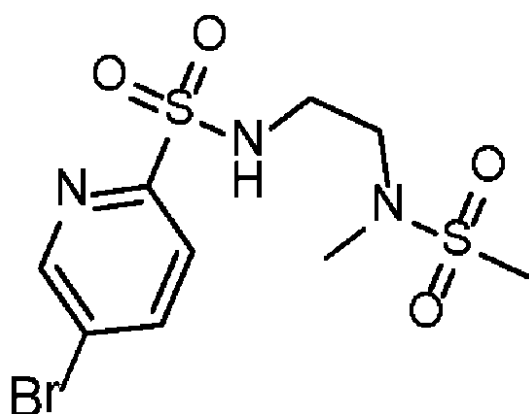
10

ステップ 1 : 5-ブロモ-N-(2-((N-メチルメチルスルホンアミド)エチル)ピリジン-2-スルホンアミド

【0 5 3 5】

20

【化 1 4 4】



30

実施例 87 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、N-(2-アミノエチル)-N-メチルメチルスルホンアミド塩酸塩 (434 mg、2.30 mmol)、5-ブロモピリジン-2-スルホニルクロリド (590 mg、2.30 mmol) から出発すると、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 3/1 ~ 1/1、v/v) によって精製した後、690 mg (81%) の表題化合物が白色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

40

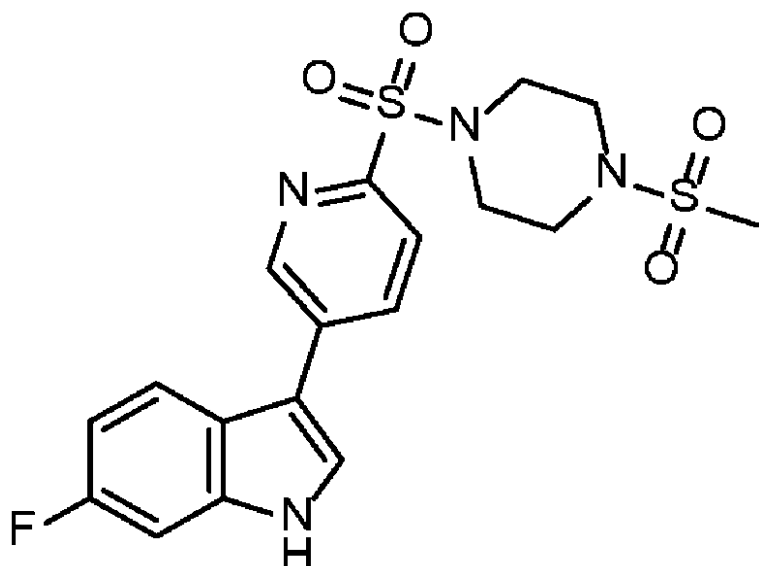
[ppm]: 8.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.35 - 3.29 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).

【0 5 3 6】

ステップ 2 : tert-ブチル 6-フルオロ-3-(6-(N-(2-((N-メチルメチルスルホンアミド)エチル)スルファモイル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

【0 5 3 7】

【化 1 4 6】



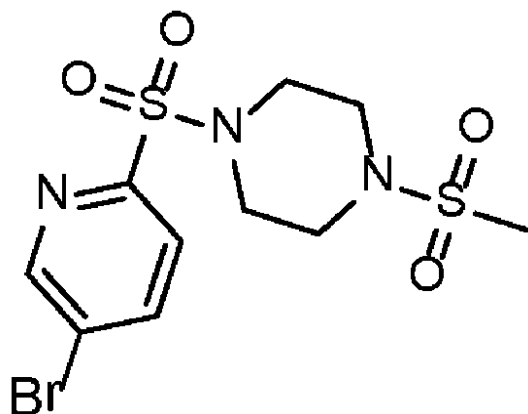
10

ステップ 1 : 1 - ((5 - ブロモピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 4 - (メチルスルホニル) ピペラジン

20

【 0 5 4 1】

【化 1 4 7】



30

実施例 87 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、1 - (メチルスルホニル) ピペラジン (154 mg、0.94 mmol)、5 - ブロモピリジン - 2 - スルホニルクロリド (200 mg、0.78 mmol) から出発すると、水 / MeOH (5 mL / 5 mL) での再スラリー化によって精製した後、280 mg (93%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 383.7 $[M+H]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 8.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 4H), 3.24 - 3.16 (m, 4H), 2.90 (s, 3H).

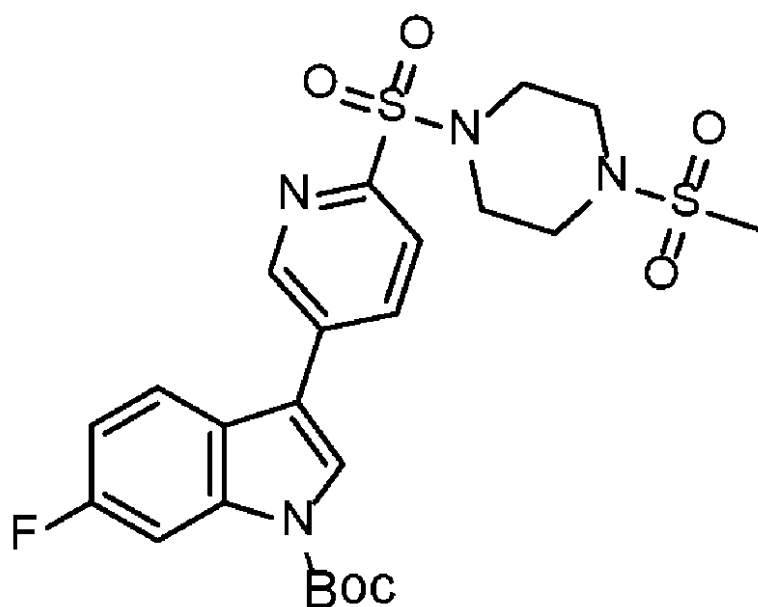
40

【 0 5 4 2】

ステップ 2 : tert-ブチル 6 - フルオロ - 3 - (6 - ((4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) スルホニル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

【 0 5 4 3】

【化 1 4 8】



10

実施例 74 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、1-((5-ブロモピリジン-2-イル)スルホニル)-4-(メチルスルホニル)ピペラジン(ステップ1、160 mg、0.42 mmol)およびtert-ブチル6-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(150 mg、0.42 mmol)から出発すると、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=10/1~2/1、v/v)によって精製した後、120 mg (54%)の表題化合物が褐色の油状物として得られた。LC-MS: m/z 39.8 [M+H]⁺.

20

【0544】

ステップ3:

中間体10ステップ2で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert-ブチル6-フルオロ-3-(6-((4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(ステップ2、120 mg、0.22 mmol)から出発すると、分取HPLCによって精製した後、24 mg (25%)の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 438.8 [M+H]⁺.

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.83 (br s, 1H), 9.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 9.8, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.36 - 3.30 (m, 4H), 3.26 - 3.19 (m, 4H), 2.90 (s, 3H).

40

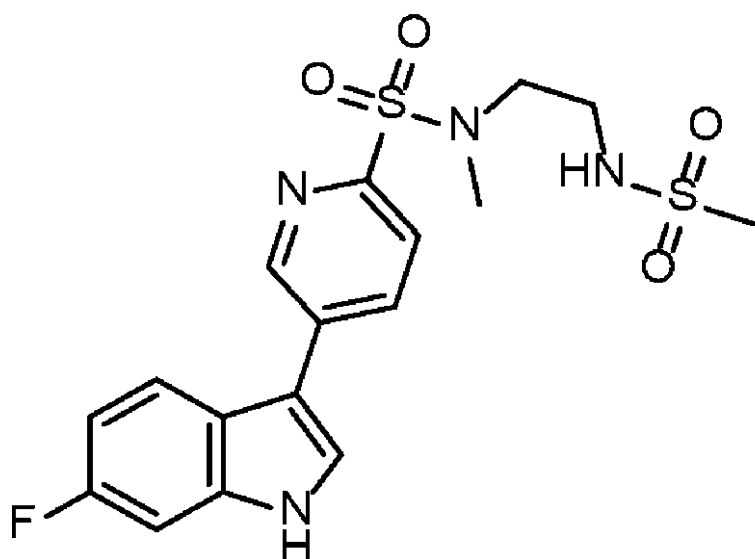
【0545】

(実施例91)

5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-N-(2-(メチルスルホンアミド)エチル)ピリジン-2-スルホンアミド

【0546】

【化 1 4 9】



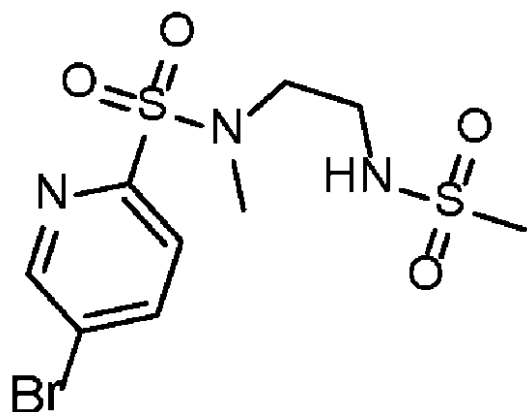
10

ステップ 1：5-ブロモ-N-メチル-N-(2-(メチルスルホンアミド)エチル)ピリジン-2-スルホンアミド

20

【0 5 4 7】

【化 1 5 0】



30

DCM (10 mL) 中の 5-ブロモピリジン-2-スルホニルクロリド (257 mg、1.00 mmol)、N-(2-(メチルアミノ)エチル)メタンスルホンアミド塩酸塩 (207 mg、1.10 mmol)、および Et₃N (152 mg、1.50 mmol) の混合物を、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 5/1 ~ 2/1、v/v) によって精製して、320 mg (86%) の表題化合物を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (br s, 1H), 3.60 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.91 (s, 3H).

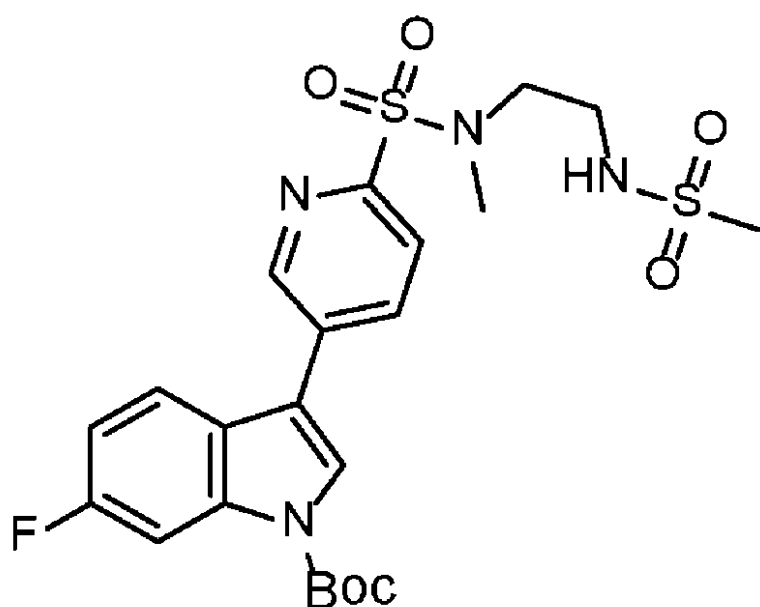
40

【0 5 4 8】

ステップ 2：tert-ブチル 6-フルオロ-3-(6-(N-メチル-N-(2-(メチルスルホンアミド)エチル)スルファモイル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

【0 5 4 9】

【化 1 5 1】



10

ジオキサン（10 mL）および水（2 mL）中の5-ブロモ-N-メチル-N-（2-（メチルスルホンアミド）エチル）ピリジン-2-スルホンアミド（ステップ1、154 mg、0.41 mmol）、tert-ブチル6-フルオロ-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インドール-1-カルボキシレート（150 mg、0.42 mmol）、 K_2CO_3 （172 mg、1.25 mmol）、およびPd（dppf） Cl_2 （15.2 mg、0.021 mmol）の混合物を、窒素中にて、100℃で3時間撹拌した。混合物を冷却し、EtOAc（60 mL）で希釈し、ブライン（30 mL×2）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc = 5／1～EtOAc、v／v）によって精製して、66 mg（37%）の表題化合物を淡黄色の油状物として得た。LC-MS: m/z 426.8 $[M+H]^+$. 1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ [ppm]: 11.83 (br s, 1H), 9.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 9.7, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.17 (td, J = 6.8, 5.8 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.88 (s, 3H).

20

30

【0550】

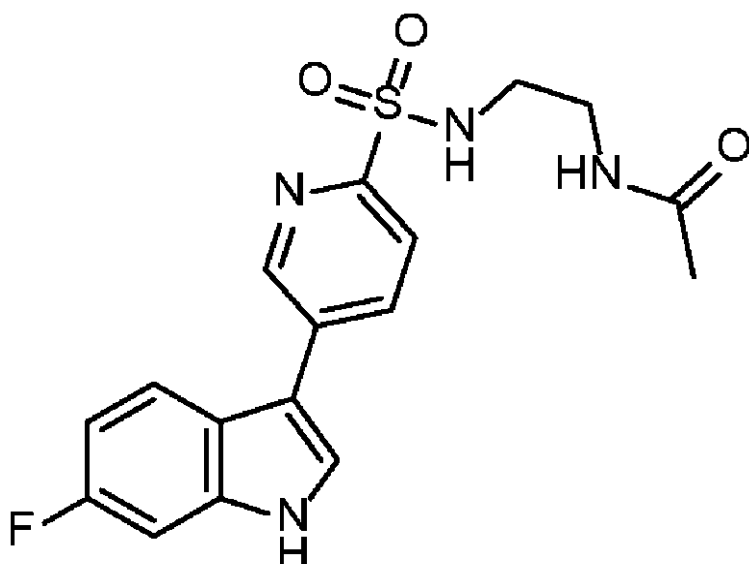
（実施例92）

N-（2-（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）ピリジン-2-スルホンアミド）エチル）アセトアミド

【0551】

40

【化 1 5 2】



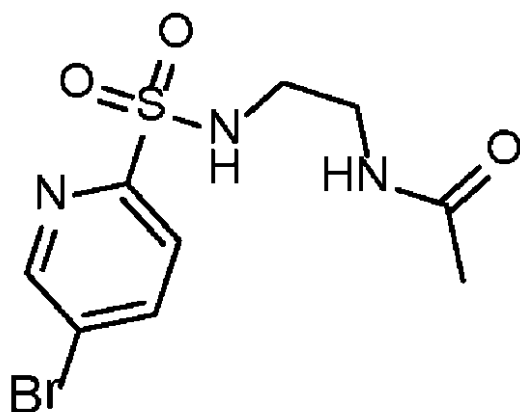
10

ステップ 1 : N - (2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - スルホンアミド) エチル) アセトアミド

20

【 0 5 5 2 】

【化 1 5 3】



30

DCM (1 0 m L) 中の 5 - ブロモ - ピリジン - 2 - スルホニルクロリド (2 0 0 m g 、 0 . 7 8 m m o l) 、 N - (2 - アミノエチル) アセトアミド (9 5 m g 、 0 . 9 3 m m o l) 、 および E t ₃ N (7 9 m g 、 0 . 7 8 m m o l) の混合物を、室温で 3 時間攪拌した。得られる沈殿を真空濾過によって収集し、MeOH / 水 (5 m L / 5 m L) でスラリー化し直し、濾過して、2 3 0 m g (9 2 %) の粗表題化合物をオフホワイト色の固体として得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (br s, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 2H), 1.74 (s, 3H).

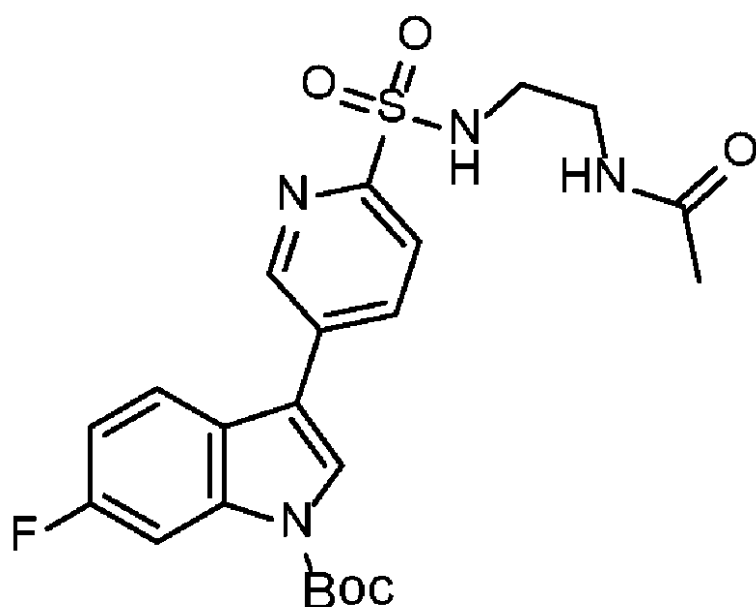
40

【 0 5 5 3 】

ステップ 2 : t e r t - ブチル 3 - (6 - (N - (2 - アセトアミドエチル) スルファモイル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

【 0 5 5 4 】

【化 1 5 4】



10

20

ジオキサン（10 mL）および水（2 mL）中のN-（2-（5-ブロモピリジン-2-スルホンアミド）エチル）アセトアミド（ステップ1、粗重量140 mg、0.43 mmol）、tert-ブチル6-フルオロ-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インドール-1-カルボキシレート（189 mg、0.52 mmol）、K₂CO₃（180 mg、1.30 mmol）、およびPd（dppf）Cl₂（16 mg、0.022 mmol）の混合物を、窒素中にて100℃で2時間撹拌した。混合物を冷却し、EtOAc（60 mL）で希釈し、ブライン（30 mL×2）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル/EtOAc = 5/1 ~ EtOAc, v/v）によって精製して、105 mg（51%）の表題化合物を淡黄色の油状物として得た。LC-MS: m/z 477.2 [M+H]⁺.

30

【0555】

ステップ3:

中間体10ステップ2で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert-ブチル3-（6-（N-（2-アセトアミドエチル）スルファモイル）ピリジン-3-イル）-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート（ステップ2、105 mg、0.22 mmol）から出発すると、分取HPLC（NH₄HCO₃添加剤）によって精製した後、48 mg（58%）の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 376.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.79 (br s, 1H), 9.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 9.7, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.14 - 3.06 (m, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 1.76 (s, 3H).

40

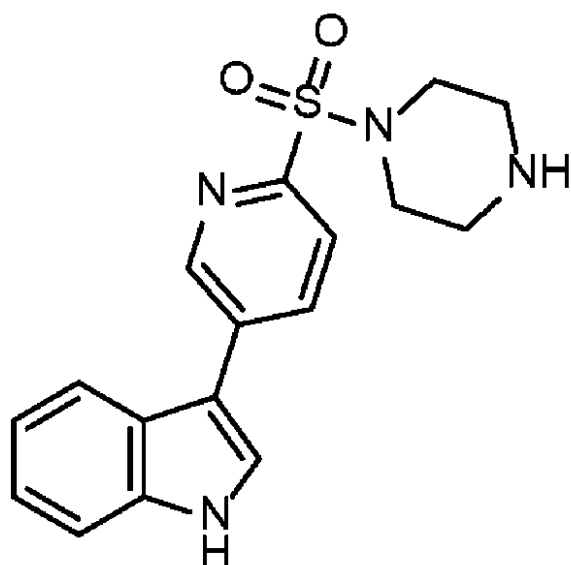
【0556】

（実施例93）

3-（6-（ピペラジン-1-イルスルホニル）ピリジン-3-イル）-1H-インドール

【0557】

【化 1 5 5】



10

実施例 87 で概略を述べたとおりの一般法に従って、表題化合物をオフホワイト色の固体として得た。LC-MS: m/z 342.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 11.78 (br s, 1H), 9.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 4H), 2.79 - 2.67 (m, 4H).

20

【0 5 5 8】

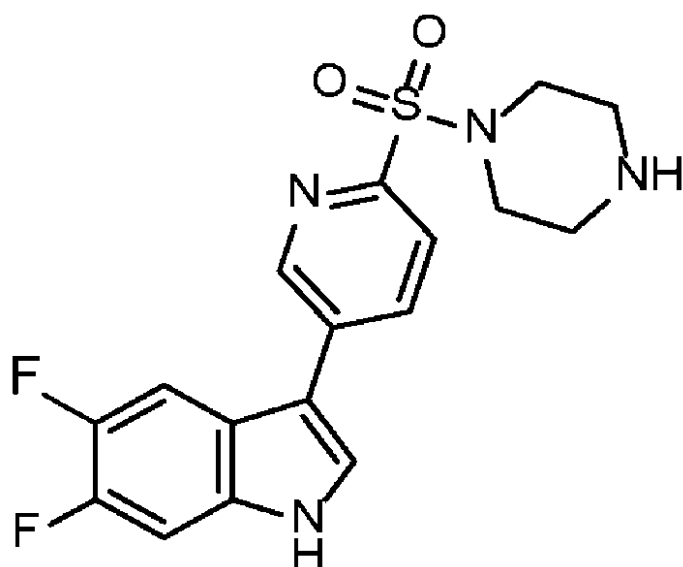
(実施例 94)

5, 6-ジフルオロ-3-(6-(ピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール

【0 5 5 9】

【化 1 5 6】

30



40

実施例 87 で概略を述べたとおりの一般法に従って、表題化合物を黄色の固体として得た。LC-MS:

m/z 379.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 11.93 (br s, 1H), 9.12 (d,

50

$J = 2.2$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 11.6, 7.9$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 4H), 2.80 - 2.67 (m, 4H), 2.41 (br s, 1H).

【0560】

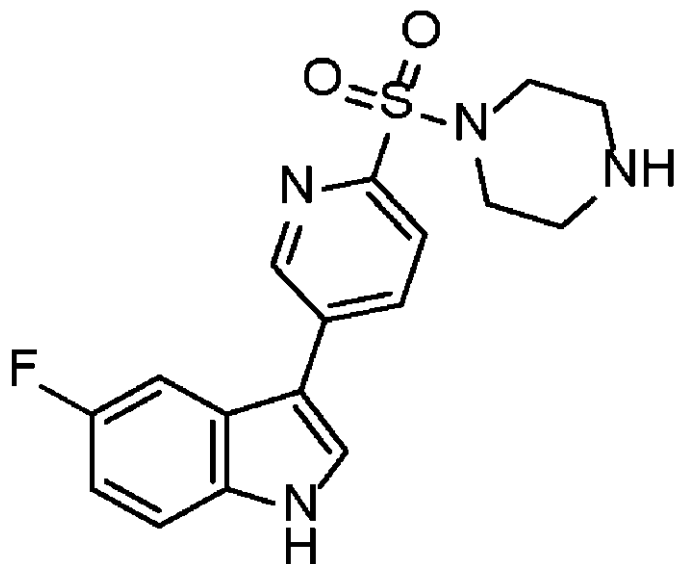
(実施例 95)

5-フルオロ-3-(6-(ピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール

【0561】

【化157】

10



20

実施例 87 で概略を述べたとおりの一般法に従って、表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS:

m/z 361.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 11.89 (br s, 1H), 9.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 10.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.08 (ddd, $J = 9.4, 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 4H), 2.80 - 2.67 (m, 4H), 2.36 (br s, 1H).

30

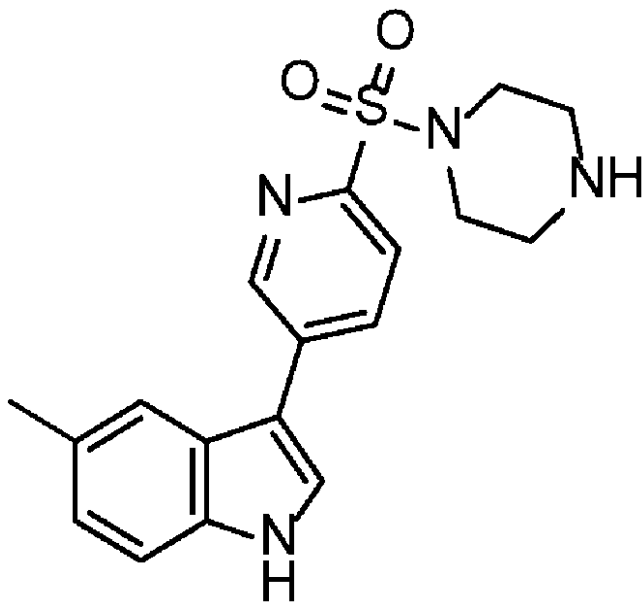
【0562】

(実施例 96)

5-メチル-3-(6-(ピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール

【0563】

【化 1 5 8】



10

実施例 87 で概略を述べたとおりの一般法に従って、表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS:

m/z 357.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.66 (br s, 1H), 9.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.10 - 3.05 (m, 4H), 2.80 - 2.66 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.24 (br s, 1H).

【 0 5 6 4】

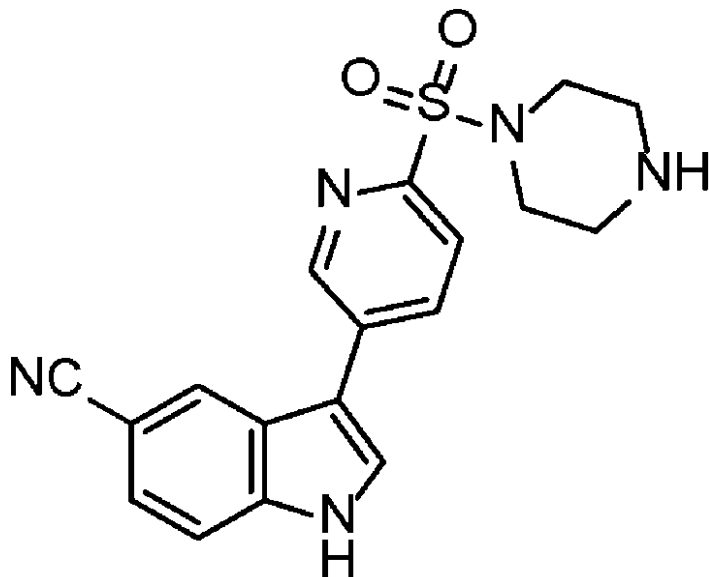
(実施例 97)

3-(6-(piperidin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl)-1H-indole-5-carbonitrile

30

【 0 5 6 5】

【化 1 5 9】



40

実施例 87 で概略を述べたとおりの一般法に従って、表題化合物を白色の固体として得

50

た。LC-MS:

m/z 367.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 9.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 4H), 2.80 - 2.68 (m, 4H).

【0566】

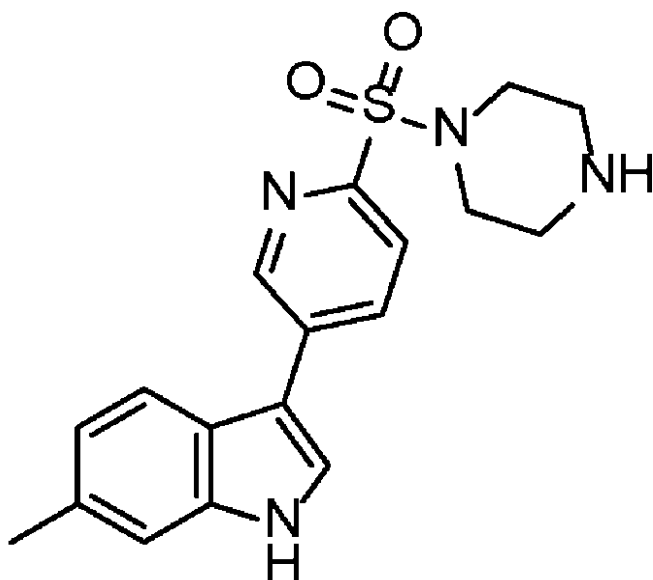
(実施例98)

6-メチル-3-(6-(ピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール

【0567】

【化160】

10



20

実施例87で概略を述べたとおりの一般法に従って、表題化合物をオフホワイト色の固体として得た。LC-MS: m/z 356.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.64 (br s, 1H), 9.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.14 - 3.02 (m, 4H), 2.80 - 2.65 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.33 (br s, 1H).

30

【0568】

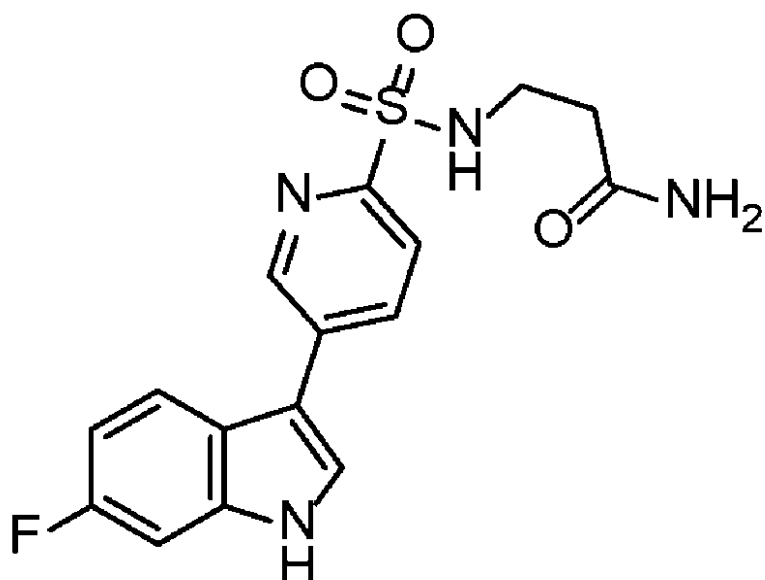
(実施例99)

3-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-スルホンアミド)プロパンアミド

【0569】

40

【化 1 6 1】



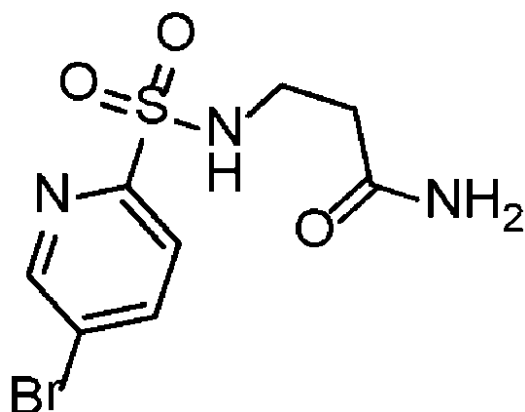
10

ステップ 1: 3-(5-ブロモピリジン-2-スルホンアミド)プロパンアミド

20

【0 5 7 0】

【化 1 6 2】



30

実施例 87 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3-アミノプロパンアミド (97 mg、1.10 mmol) および 5-ブロモピリジン-2-スルホンクロリド (256 mg、1.00 mmol) から出発すると、270 mg (88%) の粗表題化合物が白色の固体として得られ、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 8.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.85 (br s, 1H), 3.10 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

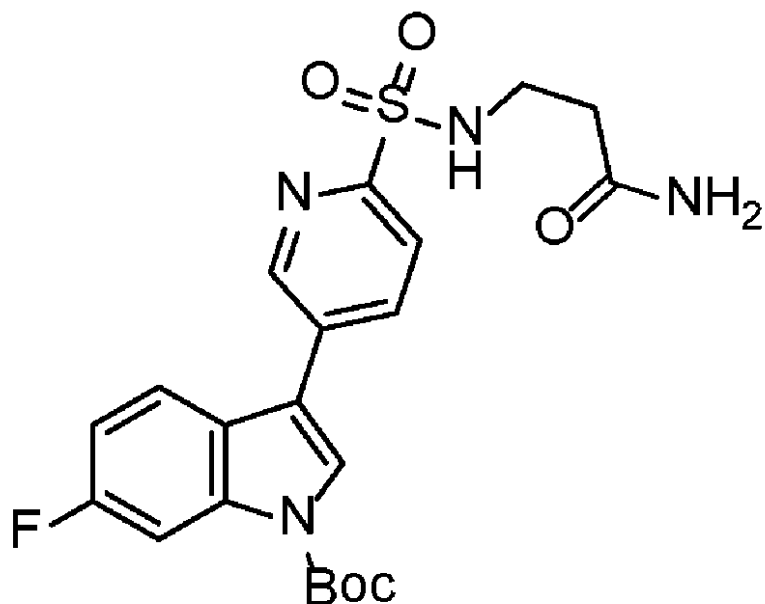
40

【0 5 7 1】

ステップ 2: tert-ブチル 3-(6-(N-(3-アミノ-3-オキソプロピル)スルファモイル)ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート

【0 5 7 2】

【化 1 6 3】



10

実施例 74 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3-（5-ブロモピリジン-2-スルホンアミド）プロパンアミド（ステップ 1、粗重量 170 mg、0.55 mmol）および tert-ブチル 6-フルオロ-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インドール-1-カルボキシレート（239 mg、0.66 mmol）から出発すると、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル/EtOAc = 3/1 ~ EtOAc, v/v）によって精製した後、110 mg（43%）の表題化合物が白色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 9.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 7.90 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.26 (ddd, J = 9.7, 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.85 (br s, 1H), 3.15 (td, J = 7.6, 5.6 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67 (s, 9H).

20

30

【0573】

ステップ 3:

中間体 10 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert-ブチル 3-（6-（N-（3-アミノ-3-オキソプロピル）スルファモイル）ピリジン-3-イル）-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート（ステップ 2、160 mg、0.35 mmol）から出発すると、分取 HPLC によって精製した後、46 mg（37%）の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 362.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.82 (br s, 1H), 9.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.36 (br s, 1H), 7.29 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 9.7, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (br s, 1H), 3.13 (td, J = 7.6, 5.6 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

40

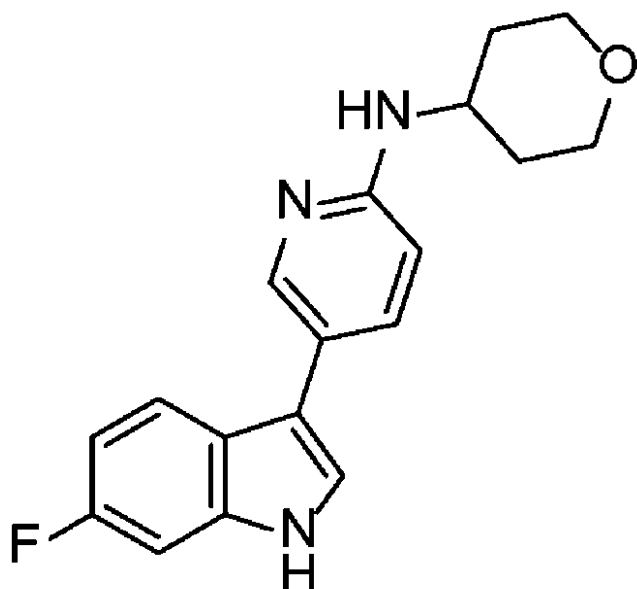
【0574】

（実施例 100）

5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）ピリジン-2-アミン

【0575】

【化 1 6 4】

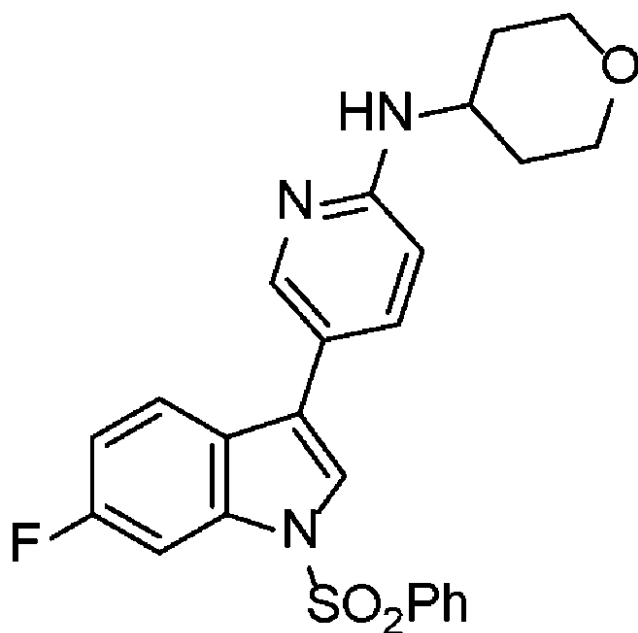


10

ステップ 1: 5-(6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-
 -イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-アミン
 【0576】

20

【化 1 6 5】



30

40

実施例 23 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3-(6-ブロモ
 ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール
 (中間体 11、500 mg、1.16 mmol) およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4
 -アミン (327 mg、3.23 mmol) から出発すると、582 mg (>100%)
 の粗表題化合物が褐色の油状物として得られ、これをそれ以上精製せずにそのまま使用し
 た。LC-MS: m/z 452.1. [M+H]⁺.

【0577】

ステップ 2:

50

実施例 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5-（6-フルオロ-1-（フェニルスルホニル）-1H-インドール-3-イル）-N-（テトラヒドロ-2H-ピラジン-4-イル）ピリジン-2-アミン（ステップ 1、粗重量 582 mg、1.16 mmol）から出発すると、分取 HPLC（NH₄HCO₃）によって精製した後、52 mg（14%）の表題化合物がオフホワイト色の固体として得られた。LC-MS: m/z 311.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.27 (br s, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 2H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.51 - 1.37 (m, 2H).

10

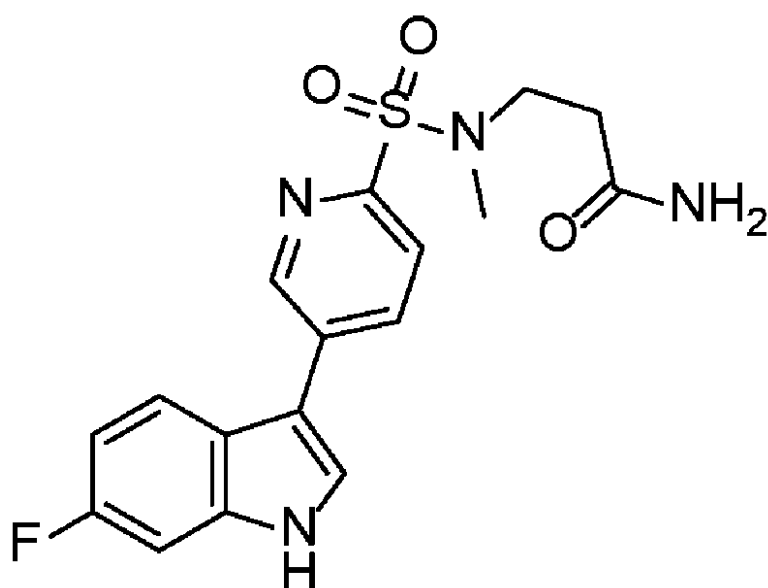
【0578】

（実施例 101）

3-（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド）プロパンアミド

【0579】

【化166】



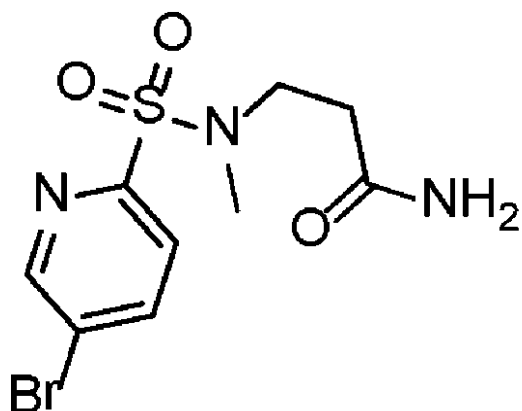
20

30

ステップ 1：3-（5-ブromo-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド）プロパンアミド

【0580】

【化 1 6 7】



10

実施例 87 ステップ 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3-(メチルアミノ)プロパンアミド (110 mg、1.08 mmol、Bio. Med. Chem. 2001、9、665 に記載のとおり調製したもの) および 5-ブロモピリジン-2-スルホンクロリド (250 mg、0.97 mmol) から出発すると、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 5/1、v/v) によって精製した後、300 mg (96%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 322.2 [M+H]⁺.

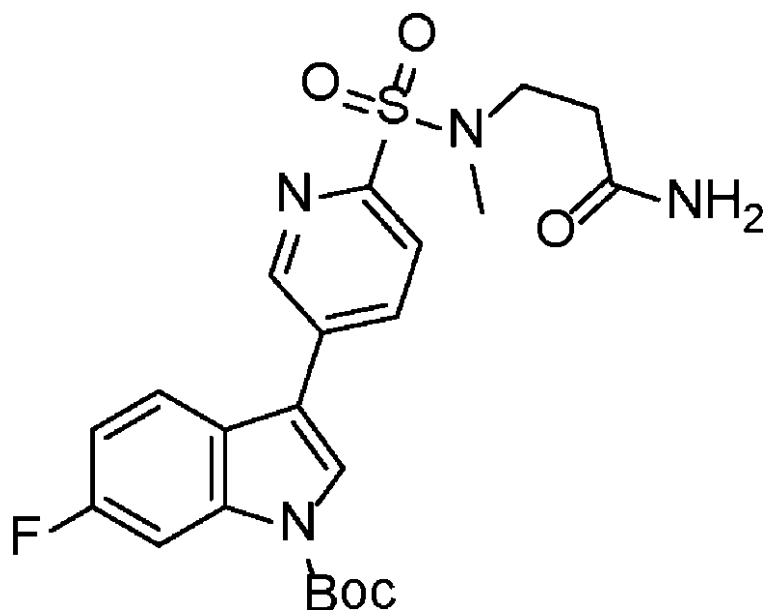
20

【0581】

ステップ 2: tert-ブチル 3-(6-(N-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-N-メチルスルファモイル)ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート

【0582】

【化 1 6 8】



30

40

実施例 74 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3-(5-ブロモ-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド)プロパンアミド (ステップ 1、300 mg、0.93 mmol) および tert-ブチル 6-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (506 mg、1.40 mmol) から出発すると、分取 TLC (EtOAc) によっ

50

て精製した後、147 mg (33%) の表題化合物が黄色の油状物として得られた。LC-MS: m/z 477.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 9.14 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.92 (br s, 1H), 2.87 (s, 3H), 3.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.67 (s, 9H).

【0583】

ステップ3:

中間体10で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert-ブチル3-(N-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-N-メチルスルファモイル)ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート(ステップ2、147 mg、0.31 mmol)から出発すると、分取HPLC(NH_4HCO_3)によって精製した後、29 mg (25%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 376.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 11.83 (br s, 1H), 9.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.29 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (br s, 1H), 3.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

【0584】

II. 生物学実施例

II. 1. TDO2酵素活性を求めるアッセイ

式Iの化合物は、ヒトTDO2の酵素活性を阻害する。

【0585】

TDO2活性を測定するために、Dolusicaら、J. Med. Chem.、2011、54、5320~533に記載の手順を適合させた。反応混合物は、リン酸カリウム緩衝液(50 mM、pH 7.5)、アスコルビン酸(0.25 M)、メチレンブルー(0.125 μ M)、カタラーゼ(40単位/mL、ウシ肝臓由来、Sigma)、およびヒト組換えTDO2酵素(Dolusicaら、J. Med. Chem.、2011、54、5320~5334に記載のとおり調製したもの、0.9 μ g)を、本発明の化合物なしでまたは示した濃度の本発明の化合物と共に含有していた(最終濃度)(総体積112.5 μ L)。室温で37.5 μ LのL-Trp(最終濃度1 mM)を加えることにより、反応を開始した。反応は、室温で1時間実施し、30 μ Lの30% (w/v)トリクロロ酢酸を加えて停止させた。

【0586】

N-ホルミルキヌレニンをキヌレニンに変換するために、反応混合物を65℃で30分間インキュベートした。次いで、150 μ Lの反応混合物を酢酸中2.5% (w/v)の4-(ジメチルアミノ)-ベンズアルデヒド120 μ Lと混合し、室温で5分間インキュベートした。480 nmで吸光度を測定することによりキヌレニン濃度を求めた。純粋なキヌレニンで検量線を作成した。10段階の濃度の本発明の化合物を使用して、上述のとおりTDO2活性を測定した。Prism(商標)ソフトウェア(GraphPad Software, Inc.)を使用し、標準のソフトウェア設定を用いてデータを当てはめた。

【0587】

代表的な実施例の生物学的活性を以下の表に要約する。

【0588】

【表 2 - 1】

実施例番号	IC ₅₀ (nM)
1	370
2	560
3	1200
4	39000
5	730
6	1300
7	380
9	540
10	720
11	650
13	1700
14	970
15	1100
16	1600
17	870
18	4800
19	650
20	870
21	620
22	1200

10

20

30

40

【表 2 - 2】

実施例番号	IC ₅₀ (nM)
25	540
26	710
27	490
28	1500
30	1600
31	790
34	290
40	1000
44	850
45	860
46	13000
47	2800
48	4500
49	11000
78	16000

10

20

30

【0590】

40

一実施形態では、IC₅₀が2000nm未満である化合物、好ましくは、IC₅₀が1000nm未満である化合物が選択される。

【0591】

II. 2. TDO2活性を求める細胞アッセイ

II. 2. a hTDO2を過剰発現するP815細胞

式Iの化合物は、細胞においてヒトTDO2の活性を阻害する。

【0592】

hTDO2を過剰発現するネズミ肥満細胞腫P815細胞（Piloteら、PNAS、2012、109（7）、2497～2502に記載のとおり調製したもの）を、最終体積200μL中に 5×10^4 細胞／ウェルの濃度で播いた96ウェル平底プレート

50

において、アッセイ (Pilotte Lら、Proc Natl Acad Sci USA、2012、109 (7)、2497～502を適合させたもの) を行った。TDOまたはIDO活性を求めるために、2%のFBSおよび2%のペニシリン/ストレプトマイシンを補充したIMDM (Invitrogen) 中で、異なる濃度の本発明の化合物の存在下、細胞を37℃、5%CO₂で終夜インキュベートした。細胞は、アメリカ培養細胞系統保存機関から[A T C C (登録商標) T I B-64 (商標)、または市販品として、たとえば、Sigma-AldrichもしくはLife Technologies] から入手することができる。

【0593】

次いで、プレートを1000rpmで5分間遠心分離し、上清100μLをコニカルプレートに集め、30μLのTCA30%を加え、3000×gで10分間さらに遠心分離した。上清100μLを、酢酸中2% (w/v) の4- (ジメチルアミノ) -ベンズアルデヒド100μLを含む平底プレートに集め、室温で5分間インキュベートした。480nmで吸光度を測定することによりキヌレニン濃度を求めた。純粋なキヌレニンで検量線を作成した。10段階の濃度の本発明の化合物を使用して、上述のとおりTDO活性を測定した。Prism (商標) ソフトウェア (GraphPad Software, Inc.) を使用し、標準のソフトウェア設定を用いてデータを当てはめた。

【0594】

代表的な実施例の生物学的活性を以下の表に要約する。

【0595】

10

20

【表 3 - 1】

実施例番号	IC ₅₀ (nM)
1	180
4	680
5	120
7	320
8	490
9	210
10	130
11	650
13	550
14	610
15	130
17	1300
21	350
22	400
23	430
25	140
27	190
28	1000
29	240
30	1500

10

20

30

40

【表 3 - 2】

実施例番号	IC ₅₀ (nM)
31	120
34	240
35	250
37	450
39	350
40	150
44	68
45	220
46	670
47	240
48	620
50	1000
51	850
52	120
54	160
55	290
56	240
61	170
69	260

10

20

30

40

【 0 5 9 7】

一実施形態では、IC₅₀が2000nm未満である化合物が選択される。別の実施形

50

態では、IC₅₀が1000nm未満である化合物が選択される。

【0598】

II. 2. b A172細胞

式Iの化合物は、A172細胞などの、TDO2を構成的に発現する細胞において、ヒトTDO2の活性を阻害する。A172は、ヒト脳神経膠芽腫細胞由来の細胞株である。細胞は、アメリカ培養細胞系統保存機関（ATCC（登録商標））からCRL-1620（商標）として入手可能である。

【0599】

hTDO2を自然発現するヒト神経膠芽腫A172細胞（Tilmanら、Mol Cancer、2007、17（6）、80に記載のとおり調製したもの）を、最終体積200μL中に 1.25×10^4 細胞／ウェルの濃度で播いた96ウェル平底プレートにおいて、アッセイ（Pilotte Lら、Proc Natl Acad Sci U S A、2012、109（7）、2497～502を適合させたもの）を行った。TDOを求めるために、2%のFBSおよび2%のペニシリン／ストレプトマイシンを補充したIMDM（Invitrogen）中で、異なる濃度の本発明の化合物の存在下、細胞を37℃、5%CO₂で終夜インキュベートした。

10

【0600】

次いで、プレートを1000rpmで5分間遠心分離し、上清100μLをコニカルプレートに集め、30μLのTCA30%を加え、3000×gで10分間さらに遠心分離した。上清100μLを、酢酸中2%（w/v）の4-（ジメチルアミノ）-ベンズアルデヒド100μLを含む平底プレートに集め、室温で5分間インキュベートした。480nmで吸光度を測定することによりキヌレニン濃度を求めた。純粋なキヌレニンで検量線を作成した。10段階の濃度の本発明の化合物を使用して、上述のとおりTDO活性を測定した。Prism（商標）ソフトウェア（GraphPad Software, Inc.）を使用し、標準のソフトウェア設定を用いてデータを当てはめた。

20

【0601】

代表的な実施例の生物学的活性を以下の表に要約する。

【0602】

【表 4 - 1】

実施例番号	IC ₅₀ (nM)
14	1800
23	490
34	1600
35	530
36	1100
38	740
40	130
42	520
44	600
54	420
55	990
56	640
57	1400
58	810
59	1400
60	700
61	990
62	1300
63	360
64	870

10

20

30

40

【表 4 - 2】

実施例番号	IC ₅₀ (nM)
65	820
66	440
67	460
68	480
69	370
70	720
71	1400
72	4700
73	600
74	400
75	500
76	4100
77	2800
78	490
79	1200
80	310
81	2000
82	590
83	1500
85	2300

10

20

30

40

【表 4 - 3】

実施例番号	IC ₅₀ (nM)
86	610
87	230
88	350
89	350
90	1400
91	270
92	330
93	200
94	240
95	370
96	530
97	2400
98	1400
99	370
100	620
101	360

10

20

30

40

一実施形態では、IC₅₀が2000nm未満である化合物が選択される。別の実施形態では、IC₅₀が1000nm未満である化合物が選択される。

【0605】

II. 3. TDO2の*in vivo*活性を求める薬力学アッセイ：マウスにおける血中トリプトファンレベルの増大

本発明の化合物は、マウス血液中のトリプトファンの量を増加させる。簡潔に述べると、雌のBALB/cマウス（7～8週齢）を、異なる用量（30、60、および100mg/kg）の、本発明の化合物の1種を0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）K4M（4000mPa・s（cPs）、Methocel（商標）、Do

50

w chemical) / 0.25% Tween (登録商標) 20 (Sigma Aldrich) に懸濁させた懸濁液、または媒体対照 (0.5% HPMC K4M / 0.25% Tween 20) のいずれかで、経管栄養による経口経路によって処置した (投与体積 5 mL / kg、1 群あたり 10 匹のマウス)。2 時間後、血液を採取し、血漿を準備し、存在するトリプトファンの量を、LC-MS-MS (HPLC カラム Unison UK-Phenyl、75 × 4.6、3 μm、流量 0.8 mL / 分、95% の水 + 0.1% ギ酸 / 5% のアセトニトリル + 0.1% ギ酸から 5% の水 + 0.1% ギ酸 / 95% のアセトニトリル + 0.1% ギ酸への 8 分での勾配、保持時間 2.4 分; AB Sciex の API 4000 MS-MS システム、ESI+モード、親イオン 205.1、娘イオン 146.1) によって求めた。

10

【0606】

以下の表に明示されるとおり、実施例 14 の化合物では、媒体で処置した対照に比べて、循環トリプトファンが 30 mg / kg で 33% ($p < 0.01$)、60 mg / kg で 61% ($p < 0.0001$)、100 mg / kg で 70% ($p < 0.0001$) 増加した。

【0607】

以下の表に明示されるとおり、実施例 87 の化合物では、媒体で処置した対照に比べて、循環トリプトファンが 30 mg / kg で 89% ($p < 0.0001$)、60 mg / kg で 137% ($p < 0.0001$)、100 mg / kg で 143% ($p < 0.0001$) 増加した。

20

【0608】

血漿中のトリプトファン濃度 (平均 ± 平均値の標準誤差) :

【0609】

【表 5】

	媒体	30mg/kg	60mg/kg	100mg/kg
実施例14	20970±1104	27976±1196	33862±1529	35716±1663
実施例87	21982±1072	41632±1675	52146±2042	53447±1695

30

【0610】

本明細書で引用したすべての刊行物、ならびに 2014 年 2 月 12 日出願の米国仮特許出願第 61 / 996, 974 号を含めた優先権出願は、参照により本明細書に援用される。本発明について特定の実施形態に関連して述べてきたが、本発明の真意から逸脱することなく、変更がなされてもよいことは理解されよう。このような変更は、添付の特許請求の範囲内にあるものとする。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		International application No
INV. C07D401/14 C07D401/04 A61K31/4439 A61P35/00 A61P25/00 A61P31/12 A61P3/04 ADD. C07D471/04 A61K31/437	PCT/IB2015/051036	
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 A61K		
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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/094992 A2 (VERTEX PHARMA [US]; JIMENEZ JUAN-MIGUEL [GB]; BEMIS GUY [US]; MALTAIS) 7 August 2008 (2008-08-07) claims 1, 97-101; table 1; compounds 179, 207, 213, 268 paragraphs [0217] - [0221] paragraphs [0280] - [0282] -----	1,11,13, 26-28
A	WO 2012/161877 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 29 November 2012 (2012-11-29) claims 1, 10, 12; example 10; compound A56 -----	1,11,13, 26-28
A	WO 2008/073306 A1 (NOVARTIS AG [CH]; CHEN ZHUOLIANG [US]; WANG RUN-MING DAVID [US]; CHEN) 19 June 2008 (2008-06-19) claims 1, 6; example 9 -----	1,15, 26-28
-/--		
☒ 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 application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
18 May 2015	26/05/2015	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Rufet, Jacques	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2015/051036

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 23 March 2009 (2009-03-23), XP002728981, retrieved from STN Database accession no. 1125444-69-0 (RN) the whole document	1,15
A	----- DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 14 June 2011 (2011-06-14), XP002728982, retrieved from STN Database accession no. 1309341-94-3 (RN) the whole document	1,15
A	----- WO 00/43393 A1 (MERCK & CO INC [US]; FRALEY MARK E [US]; HUNGATE RANDALL W [US]; TEBBE) 27 July 2000 (2000-07-27) Distinguishing feature present R3; claims 1-3, 9, 12; example 1 page 47, line 4 - page 50, line 8	1,15, 26-29
A	----- WO 2006/005608 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; FEUERBACH DOMINIK [DE]; R) 19 January 2006 (2006-01-19) claim 1 page 12, line 16 - page 13, line 17 page 31, line 12; compound 3cv	1,10, 26-28
X	----- WO 03/082869 A1 (EISAI LONDON RES LAB LIMITED [GB]; GRACZYK PIOTR [GB]; NUMATA HIROTOSHI) 9 October 2003 (2003-10-09) compound of page 9, left column, line 15; claims 1,7,11,16-22,26-29,34-37	1,24, 26-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
 PCT/182015/051036
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

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 fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ 1B2015/ 051036

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-33

Compound of formula (I)

1.1. claims: 4, 5, 7, 10-15, 19-23(completely); 1-3, 6, 8, 9, 16-18, 25-33(partially)

Compound of formula (I) wherein A is a possibility selected from (a) to (f) according to claim 1

1.2. claims: 1-3, 6, 8, 9, 16-18, 25-33(all partially)

Compound of formula (I) wherein A is a benzimidazolyl ring (possibility g) according to claim 1

1.3. claims: 24(completely); 1-3, 6, 8, 9, 16-18, 25, 33(partially)

Compound of formula (I) wherein A and R³ form a 5-membered optionally saturated or partially saturated ring (possibility (g)) according to claim 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2015/051036

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008094992 A2	07-08-2008	AR 065118 A1	20-05-2009
		AU 2008210455 A1	07-08-2008
		CA 2677096 A1	07-08-2008
		EP 2121613 A2	25-11-2009
		EP 2778155 A1	17-09-2014
		JP 2010518014 A	27-05-2010
		JP 2013189476 A	26-09-2013
		JP 2015025014 A	05-02-2015
		NZ 578744 A	24-02-2012
		TW 200848415 A	16-12-2008
		US 2009124602 A1	14-05-2009
		US 2011077237 A1	31-03-2011
		US 2012214799 A1	23-08-2012
		US 2014221334 A1	07-08-2014
		WO 2008094992 A2	07-08-2008
WO 2012161877 A1	29-11-2012	AU 2012259333 A1	14-11-2013
		CA 2832605 A1	29-11-2012
		CN 103748086 A	23-04-2014
		EA 201301302 A1	30-04-2014
		EP 2714677 A1	09-04-2014
		JP 2014518884 A	07-08-2014
		KR 20140016358 A	07-02-2014
		SG 194105 A1	29-11-2013
		US 2014142097 A1	22-05-2014
		WO 2012161877 A1	29-11-2012
WO 2008073306 A1	19-06-2008	AT 542798 T	15-02-2012
		AU 2007332862 A1	19-06-2008
		BR P10720049 A2	07-01-2014
		CA 2670728 A1	19-06-2008
		CN 101595093 A	02-12-2009
		EP 2086938 A1	12-08-2009
		JP 2010512322 A	22-04-2010
		KR 20090086582 A	13-08-2009
		RU 2009125620 A	20-01-2011
		US 2010048571 A1	25-02-2010
		WO 2008073306 A1	19-06-2008
WO 0043393 A1	27-07-2000	AU 2851200 A	07-08-2000
		CA 2356349 A1	27-07-2000
		EP 1147107 A1	24-10-2001
		JP 2002535331 A	22-10-2002
		US 6265403 B1	24-07-2001
		WO 0043393 A1	27-07-2000
WO 2006005608 A1	19-01-2006	AT 493407 T	15-01-2011
		AU 2005261866 A1	19-01-2006
		BR P10513275 A	06-05-2008
		CA 2570155 A1	19-01-2006
		CN 1984911 A	20-06-2007
		CN 103554101 A	05-02-2014
		DK 1776360 T3	14-03-2011
		EC SP077166 A	28-02-2007
		EG 26020 A	10-11-2012
		EP 1776360 A1	25-04-2007
		EP 2457911 A1	30-05-2012
		ES 2357963 T3	04-05-2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2015/051036

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		HK 1101285 A1	20-05-2011	
		HR P20110206 T1	30-04-2011	
		IL 180309 A	29-03-2012	
		JP 5122951 B2	16-01-2013	
		JP 2008506646 A	06-03-2008	
		KR 20070032329 A	21-03-2007	
		MA 28693 B1	01-06-2007	
		NZ 551800 A	26-11-2010	
		PT 1776360 E	24-03-2011	
		SI 1776360 T1	29-04-2011	
		US 2008194573 A1	14-08-2008	
		US 2010093746 A1	15-04-2010	
		US 2014057921 A1	27-02-2014	
		WO 2006005608 A1	19-01-2006	
		ZA 200610122 A	27-12-2007	

WO 03082869	A1	09-10-2003	AT 457312 T	15-02-2010
			AU 2003214414 A1	13-10-2003
			CA 2479205 A1	09-10-2003
			CN 1649869 A	03-08-2005
			EP 1490365 A1	29-12-2004
			JP 2005534619 A	17-11-2005
			KR 20050013534 A	04-02-2005
			US 2006111390 A1	25-05-2006
			WO 03082869 A1	09-10-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 5 Z
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 31/14	(2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ステファノ クロシグナニ

ベルギー国 B-1 4 0 0 ニベル、アリー・デ・ラ・センス・ドゥ・コロンビエ 2 7

(72)発明者 サンドラ カウウィンバークス

ベルギー国 B-1 5 0 0 ハレ、ボレウエグ 7 3 ビー 0 2

(72)発明者 グレゴリー ドリセッス

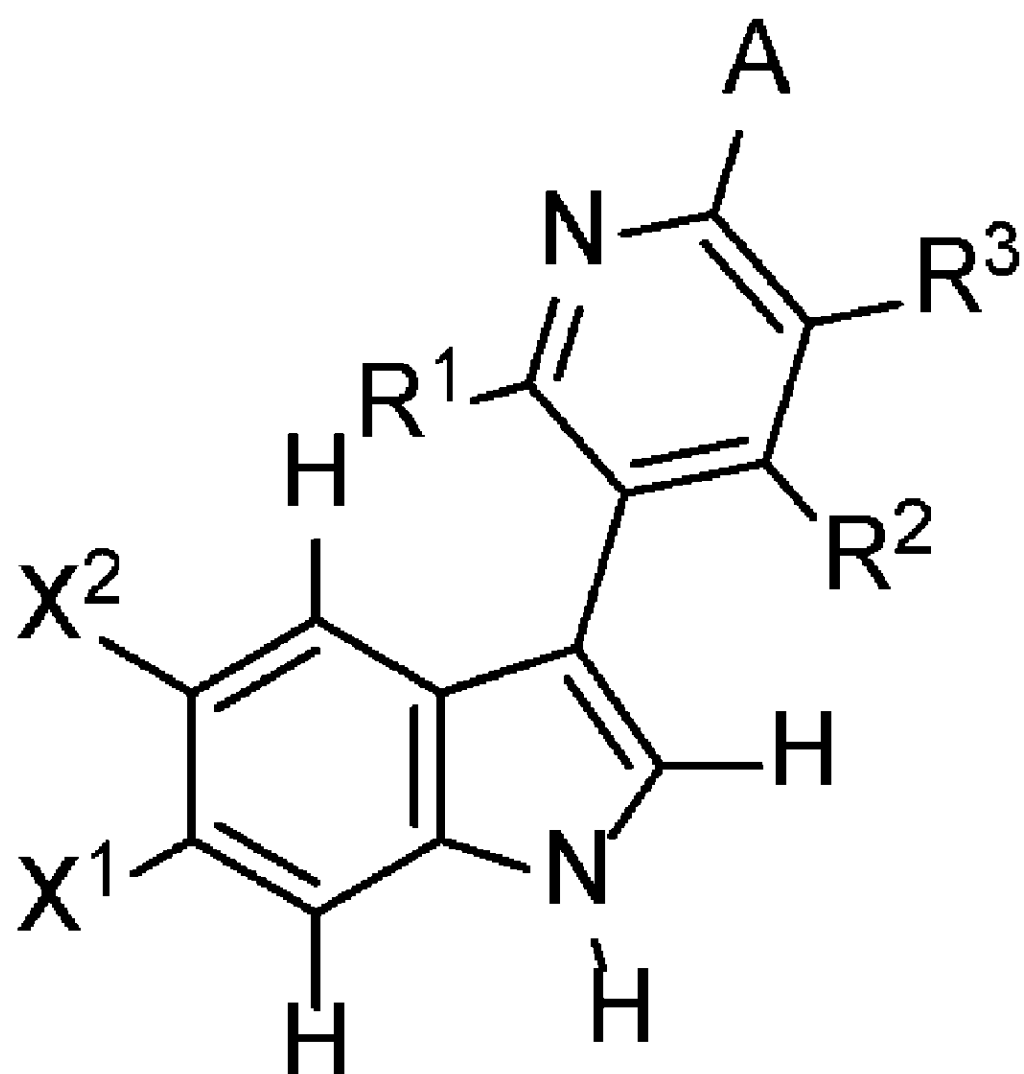
ベルギー国 B-1 1 7 0 ワーテルマールーボワフォール、リュ・ドゥ・ルトリエ 9

(72)発明者 フレデリク デルーズ

ベルギー国 B-9 0 7 0 デステルベージェン、ダムヴァレイシュトラート 4 9

F ターム (参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC12 CC25 CC26 CC34 CC54 CC78
 CC95 DD03 DD06 DD12 EE01
 4C065 AA04 BB06 CC01 DD03 EE02 HH06 JJ01 KK01 KK09 LL04
 PP09
 4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 EE03 FF07 GG01 GG07 HH07 UU01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC21 BC39 BC50 BC73 CB05 CB22
 GA02 GA07 GA08 GA12 NA14 ZA02 ZA12 ZA16 ZA70 ZB26
 ZB27 ZB33

【要約の続き】



(I)