

(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2016-531874

(P2016-531874A)

(43) 公表日 平成28年10月13日(2016.10.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 209/30 (2006.01)	C O 7 D 209/30 C S P	4 C O 5 0
A61K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	4 C O 6 3
C07D 403/12 (2006.01)	C O 7 D 403/12	4 C O 6 5
A61K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	4 C O 7 2
A61K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	4 C O 7 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 257 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-517562 (P2016-517562)	(71) 出願人	516079800 ファーマケア, インク. アメリカ合衆国 92130 カリフォル ニア州 サンディエゴ エル・カミーノ・ レアル 12780 スイート 200
(86) (22) 出願日	平成26年9月25日 (2014. 9. 25)	(74) 代理人	100082072 弁理士 清原 義博
(85) 翻訳文提出日	平成28年5月23日 (2016. 5. 23)	(72) 発明者	ハッチンソン, ジョン, ハワード アメリカ合衆国 92103 カリフォル ニア州 サンディエゴ ウパス・ストリー ト 1262
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/057477	(72) 発明者	ロナーガン, デイビッド アメリカ合衆国 92078 カリフォル ニア州 サンマルコス ブラック・ウォル ナット・ドライブ 1512 最終頁に続く
(87) 国際公開番号	W02015/048301		
(87) 国際公開日	平成27年4月2日 (2015. 4. 2)		
(31) 優先権主張番号	61/883, 026		
(32) 優先日	平成25年9月26日 (2013. 9. 26)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/038, 052		
(32) 優先日	平成26年8月15日 (2014. 8. 15)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 オートタキシン阻害剤化合物

(57) 【要約】

本明細書には、オートタキシン阻害剤である化合物、そのような化合物を製造する方法、そのような化合物を含む医薬組成物および薬剤、およびオートタキシン活性に関する疾病、疾患、または障害の処置にそのような化合物を使用する方法が記載される。

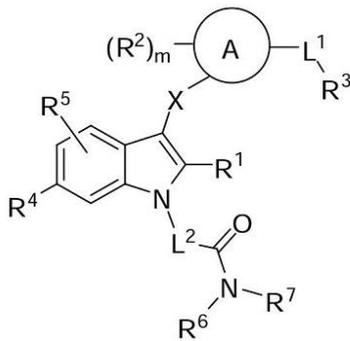
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であって、

【化 1】



式 (I)

式中、

R^1 は、H、D、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ 重水素化アルキルであり、

X は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、または $-S(=O)_2-$ であり、

環 A は、単環式のアリール、二環式のアリール、単環式のヘテロシクロアルキル、単環式のヘテロアリール、または二環式のヘテロアリールであり、

R^2 はそれぞれ、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールから独立して選択され、

m は 0、1、または 2 であり、

L^1 は存在しないか、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキレン、または $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、

R^3 は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-OH$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-C(=O)NH SO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)NH - OH$ 、 $-C(=O)NH - CN$ 、 $-SO_2NHC(=O)R^9$ 、 $-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、テトラゾリル、またはカルボン酸生物学的等価体であり、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ 重水素化アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり、

R^5 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ 重水素化アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、または $C_1 - C_4$ フルオロアルコキシであり、

L^2 は存在しないか、 $C_1 - C_6$ アルキレンであり、

10

20

30

40

50

R^6 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、または $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、

R^7 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、 $-C(=O)R^9$ 、または $-S(=O)_2R^9$ であり、 R^7 が置換される場合、 R^7 は 1 ~ 4 つの R^8 基で置換され、

あるいは、 R^6 と R^7 は、それらが付けられる窒素原子と一緒に、非置換の N 含有複素環、あるいは 1 - 4 の R^8 と 0 または 1 つの R^{12} 基で置換される置換された N 含有複素環を形成し、

R^8 と R^{12} の置換基はそれぞれ、H、ハロゲン、OH、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $S(=O)R^9$ 、 SR^9 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ 、置換または非置換のアリール、 $C_1 - C_6$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、 $-Y - C_1 - C_6$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、 $C_1 - C_6$ アルキレン - 置換または非置換のヘテロアリール、および $-Y - C_1 - C_6$ アルキレン - 置換または非置換のヘテロアリールからなる群から独立して選択され、Y は O または S であり、

あるいは、同じ炭素原子上の 2 つの R^8 置換基は一緒に $=O$ を形成し、あるいは、同じまたは異なる炭素原子上の 2 つの R^8 置換基は一緒に $-NR^{11}$ 、 $-S(=O)_n$ 、および $-O-$ から選択される環に 0、1、2、または 3 つのヘテロ原子を含む置換または非置換の環を形成し、

n は、0、1、または 2 であり、

R^9 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、 $C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、 $C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換の単環式のヘテロアリール、置換または非置換の二環式のヘテロアリール、あるいは $C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換の二環式のヘテロアリールであり、

R^{10} はそれぞれ、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、 $C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、 $C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換の単環式のヘテロアリール、置換または非置換の二環式のヘテロアリール、あるいは $C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換の二環式のヘテロアリールから独立して選択され、あるいは、

同じ N 原子に付けられる 2 つの R^{10} 基はそれらが付く N 原子と一緒に、置換または非置換の複素環を形成し、および、

R^{11} は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $-C(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、置換または非置換のアリール、 $C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは $C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のヘテロアリールである、化合物。

【請求項 2】

R^6 と R^7 は、それらが付いている窒素原子と一緒に、式 (II) で示される環 B を形成し、

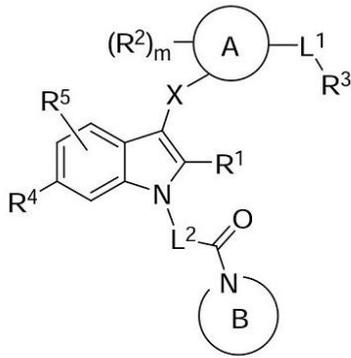
10

20

30

40

【化 2】



式 (II)

10

式中、

環 B は、非置換型であるか、あるいは 1 - 4 の R^8 と 0 または 1 つの R^{12} 基で置換される、N 含有単環式または二環式の複素環であり、

R^8 置換基はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、OH、-CN、-NO₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆重水素化アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、-C(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、S(=O)R⁹、SR⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-OCO₂R⁹、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-OC(=O)N(R¹⁰)₂、-NHC(=O)R⁹、-NHC(=O)OR⁹、置換または非置換のアリール、C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のアリール、-Y-C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のヘテロアリール、あるいは-Y-C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のヘテロアリールであり、YはOまたはSであり、

20

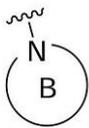
あるいは、同じ炭素原子上の 2 つの R^8 置換基は一緒に =O を形成し、あるいは、同じまたは異なる炭素原子上の 2 つの R^8 置換基は一緒に -NR¹¹、-S(=O)_n、および -O- から選択される環に 0、1、2、または 3 つのヘテロ原子を含む置換または非置換の環を形成し、

30

n は 0、1、または 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

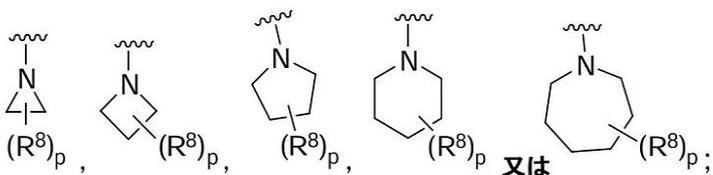
【化 3】



は、

40

【化 4】



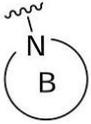
であり、

p は 1、2、3、または 4 である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

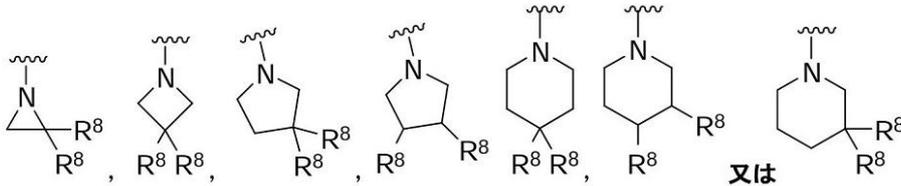
50

【化 5】



は、

【化 6】



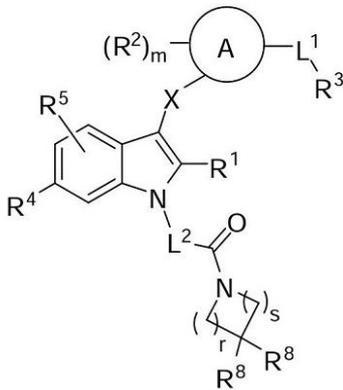
10

である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

化合物は式 (I I I) の構造を有し、

【化 7】



20

式 (III)

式中、

30

r は 1、2、3、または 4 であり、

s は 0、1、または 2 である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

環 A は、フェニル、ナフチル、1 - 2 の N 原子と 0 - 1 の O または S 原子を含む単環式のヘテロシクロアルキル、1 - 4 の N 原子と 0 または 1 つの O または S 原子を含む単環式のヘテロアリアル、0 - 4 の N 原子と 1 つの O または S 原子を含む単環式のヘテロアリアル、1 - 4 の N 原子と 0 または 1 つの O または S 原子を含む二環式のヘテロアリアル、あるいは 0 - 4 の N 原子と 1 つの O または S 原子を含む二環式のヘテロアリアルであり、

X は - S - である、請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 7】

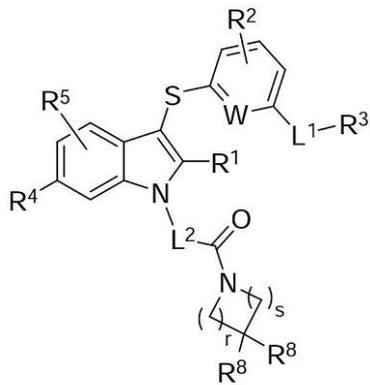
40

環 A は、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである、請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 8】

化合物は式 (I V) の以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【化 8】



式 (IV)

10

式中、

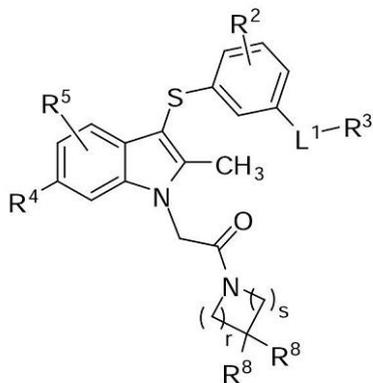
WはCH、CF、またはNである、請求項1乃至7のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項9】

化合物は式(V)の以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する、請求項8に記載の化合物。

【化 9】

20



式 (V)

30

【請求項10】

2つのR⁸置換基はともに結合して、置換または非置換のC₃-C₈シクロアルキル、あるいは-NR¹¹-または-O-から選択される1つ、2つ、または3つのヘテロ原子を含有する置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項4乃至9のいずれか1つに記載の化合物。

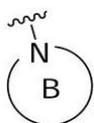
【請求項11】

R⁸置換基はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、OH、-CN、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、またはC₁-C₆アルコキシである、請求項4乃至9のいずれか1つに記載の化合物。

40

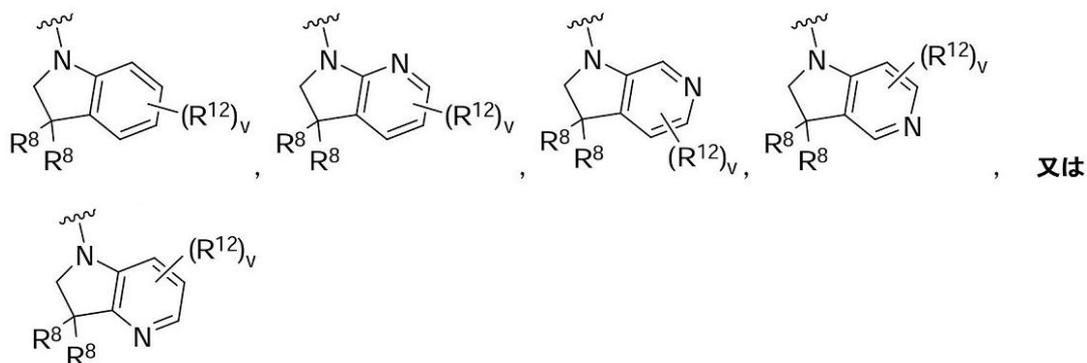
【請求項12】

【化 10】



は、

【化 1 1】



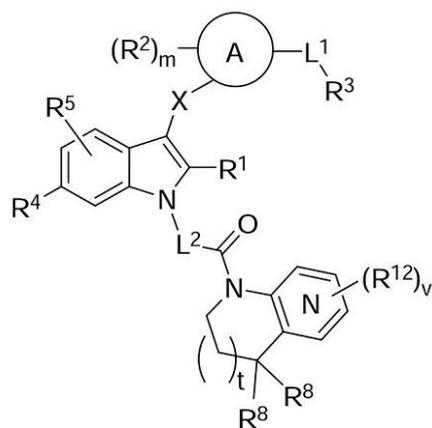
10

であり、および、 v は 0 または 1 である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

化合物は式 (VI) の以下の構造を有し、

【化 1 2】



式 (VI)

20

30

式中、

環 N は、フェニル、あるいは 1 つまたは 2 つの窒素原子を含有する 6 - 員のヘテロアリアルであり、

R^8 置換基はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、OH、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $S(=O)R^9$ 、 SR^9 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ 、置換または非置換のアリール、 $C_1 - C_6$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、 $-Y - C_1 - C_6$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリアル、 $C_1 - C_6$ アルキレン - 置換または非置換のヘテロアリアル、あるいは $-Y - C_1 - C_6$ アルキレン - 置換または非置換のヘテロアリアルであり、

40

Y は O または S であり、

あるいは、2 つの R^8 置換基は一緒に $-NR^{11}-$ 、 $-S(=O)_n$ 、および $-O-$ から選択される環に 0、1、2、または 3 つのヘテロ原子を含む置換または非置換の環を形成し、

n は、0、1、または 2 であり、

t は 0 または 1 であり、

50

$R^{1,2}$ はそれぞれ、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールから独立して選択され、および、

v は 0 または 1 である、請求項 2 に記載の化合物。

10

【請求項 14】

環 A は、フェニル、ナフチル、1 - 2 の N 原子と 0 - 1 の O または S 原子を含む単環式のヘテロシクロアルキル、1 - 4 の N 原子と 0 または 1 つの O または S 原子を含む単環式のヘテロアリール、0 - 4 の N 原子と 1 つの O または S 原子を含む単環式のヘテロアリール、1 - 4 の N 原子と 0 または 1 つの O または S 原子を含む二環式のヘテロアリール、あるいは 0 - 4 の N 原子と 1 つの O または S 原子を含む二環式のヘテロアリールであり、

X は - S - である、請求項 12 または 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

環 A は、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルであり、

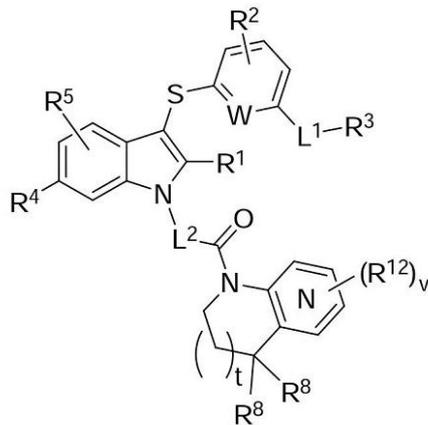
20

X は - S - である、請求項 12 または 13 に記載の化合物。

【請求項 16】

化合物は式 (VII) の以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【化 13】



30

式 (VII)

式中、

40

W は CH、CF、または N である、請求項 13 乃至 15 のいずれか 1 つに記載の化合物

【請求項 17】

R^1 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

L^2 は存在しないか、または、 $C_1 - C_4$ アルキレンである、請求項 12 乃至 16 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 18】

L^2 は存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、または $-(CH_2)_2-$ である、請求項 12 乃至 17 のいずれか 1 つに記載の化合物。

50

【請求項 19】

R¹ は、ハロゲン、C₁ - C₄ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、または C₁ - C₄ フルオロアルキルである、請求項 12 乃至 18 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 20】

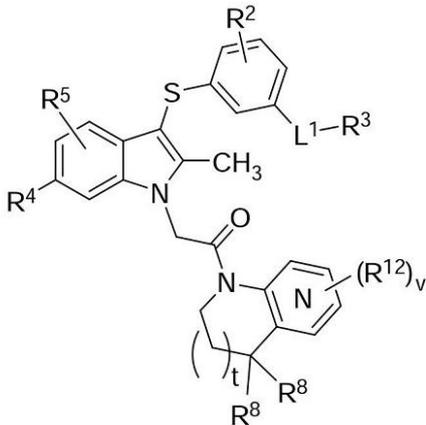
R¹ は、Cl、-CH₃、-CH₂CH₃、シクロプロピル、または -CF₃ である、請求項 12 乃至 19 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 21】

化合物は式 (VIII) の以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する、請求項 20 に記載の化合物。

【化 14】

10



式 (VIII)

20

【請求項 22】

2 つの R⁸ 置換基はともに結合して、置換または非置換の C₃ - C₈ シクロアルキルを形成する、請求項 12 乃至 21 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 23】

R⁸ 置換基はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、OH、-CN、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ フルオロアルキル、C₁ - C₆ ヘテロアルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、または C₁ - C₆ アルコキシである、請求項 12 乃至 21 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【請求項 24】

R² と R⁵ はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、-CN、-OH、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ フルオロアルコキシ、または C₁ - C₄ フルオロアルキルである、請求項 1 乃至 23 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 25】

R² は、H、F、Cl、-CN、-CH₃、-OCH₃、-CF₃、または -OCF₃ であり、

R⁵ は、H、F、Cl、-CN、-OH、-CH₃、-OCH₃、-CF₃、または -OCF₃ である、請求項 1 乃至 23 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【請求項 26】

R⁵ は H、F、または Cl である、請求項 1 乃至 25 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 27】

R³ は、-CO₂H、-CO₂(C₁ - C₆ アルキル)、-B(OH)₂、-C(=O)NH₂SO₂R⁹、-SO₂NHC(=O)R⁹、テトラゾリル、-OP(=O)(OH)₂、-P(=O)(OH)₂、またはカルボン酸生物学的等価体であり、

L¹ は存在しないか、C₁ - C₆ アルキレン、または C₃ - C₆ シクロアルキレンである、請求項 1 乃至 26 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 28】

L¹ は存在しないか、-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、または

50

- CH_2CH_2 - である、請求項 1 乃至 27 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 29】

L^1 は存在しない、請求項 1 乃至 28 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 30】

R^3 は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、または $\text{C}(=\text{O})\text{NH}\text{SO}_2$ R^9 である、請求項 1 乃至 29 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 31】

R^3 は $-\text{CO}_2\text{H}$ または $-\text{CO}_2$ ($C_1 - C_6$ アルキル) である、請求項 1 乃至 30 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 32】

R^3 は $-\text{CO}_2\text{H}$ である、請求項 1 乃至 31 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 33】

R^4 は H、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ 重水素化アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ フルオロアルコキシ、 $-\text{SC}_1 - C_4$ アルキル、 $-\text{S}(=\text{O}) - C_1 - C_4$ アルキル、 $-\text{S}(=\text{O})_2 - C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキルである、請求項 1 乃至 32 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 34】

R^4 は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ - $S - C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルコキシである、請求項 1 乃至 33 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 35】

R^4 は、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、または $-\text{SCH}_3$ である、請求項 1 乃至 34 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 36】

R^4 は F または Cl である、請求項 1 乃至 35 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 37】

R^2 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または $-\text{OCF}_3$ であり、

L^1 は存在しないか、 $C_1 - C_6$ アルキレン、または $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、

R^3 は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、または $\text{C}(=\text{O})\text{NH}\text{SO}_2 R^9$ であり、

R^4 は、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2 - \text{CH}_3$ であり、および、

R^5 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または $-\text{OCF}_3$ である、請求項 1 乃至 23 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 38】

R^2 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または $-\text{OCF}_3$ であり、

L^1 は存在しないか、 $-\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ - であり、

R^3 は $-\text{CO}_2\text{H}$ または $-\text{CO}_2$ ($C_1 - C_6$ アルキル) であり、

R^4 は、F、Cl、Br、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、または $-\text{CF}_3$ であり、および、

R^5 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または $-\text{OCF}_3$ である、請求項 1 乃至 23 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 39】

R^2 は、H、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または $-\text{OCF}_3$ であり、

L^1 は存在せず、

10

20

30

40

50

R³ は -CO₂H であり、

R⁴ は F または Cl であり、および、

R⁵ は H、F、または Cl である、請求項 1 乃至 23 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 40】

以下である化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物：

3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - ((3, 5 - ジクロロフェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 4) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (フェニルアミノ) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 3) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 6) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (イソキサゾール - 4 - イルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 11) ;

2 - (6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - プロピオニルフェニル) チオ) - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アセトアミド (化合物 1 - 5) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 9) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (メチル(フェニル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 8) ;

3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (シクロヘキシルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 2) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 1) ;

3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 7) ;

3 - ((1 - (ベンジルカルバモイル) - 6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 17) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 10) ;

3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (4 - ((3, 4 - ジフルオロベンジル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 13) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 15) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (2 - オキソ - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) アセチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 12) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (3 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) プロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 16) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (インドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 14)

10

20

30

40

50

) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (2 - オキソ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 1 8) ;

3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (2 - シアノ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 1 9) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 2 0) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロベンジル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 2 1) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ((4 - フルオロベンジル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 2 2) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ((4 - トリフルオロメチルベンジル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 2 3) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - シアノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 2 4) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (3 - オキソ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 2 5) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (3 - (インドリン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 2 6) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (3 - オキソ - 3 - (スピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) プロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 2 7) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 3 1) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (5 ' - フルオロスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 3 2) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (4 ' - フルオロスピロ [シクロブタン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 3 3) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (6 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチルインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 3 4) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (3 - オキソ - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 3 5) ;

3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 3 6) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロ

10

20

30

40

50

- メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸(化合物 1 - 37);
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (1' - メチルスピロ[インドリン - 3, 4' - ピペリジン] - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸(化合物 1 - 38);
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ[シクロペンタン - 1, 3' - インドリン] - 1' - イル)エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸(化合物 1 - 39);
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (1 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 6 - イル)エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸(化合物 1 - 40);
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (2 - オキソ - 1, 7 - ジアザスピロ[3.5]ノナン - 7 - イル)エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸(化合物 1 - 41);
- 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (3 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル)アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸(化合物 1 - 42);
- 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (2, 4 - ジオキソ - 1, 3, 7 - トリアザスピロ[4.4]ノナン - 7 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸(化合物 1 - 43);
- 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (4, 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸(化合物 1 - 44);
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (3 - オキソ - 2, 8 - ジアザスピロ[4.5]デカン - 8 - イル)エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸(化合物 1 - 45);
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (8 - オキサ - 2 - アザスピロ[4.5]デカン - 2 - イル)エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸(化合物 1 - 46);
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ[3.3]ヘプタン - 6 - イル)エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸(化合物 1 - 47);
- 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (3 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸(化合物 1 - 48);
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (7 - オキソ - 2, 6 - ジアザスピロ[3.4]オクタン - 2 - イル)エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸(化合物 1 - 49);
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ[3.4]オクタン - 6 - イル)エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸(化合物 1 - 50);
- 3 - ((1 - (2 - ((1R, 5S, 6R) - 6 - カルバモイル - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 2 - オキソエチル) - 6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸(化合物 1 - 51);
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸(化合物 1 - 52);
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (10 - オキソ - 3, 9 - ジアザスピロ[5.6]ドデカン - 3 - イル)エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸(化合物 1 - 53);

- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 59) ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (4 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 60) ;
- 3 - ((1 - (2 - (4 - (2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) ピペリジン 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 61) ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 62) ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペリジン 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 63) ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピペリジン 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 64) ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロベンジル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 エナンチオマー A (化合物 1 - 65) ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロベンジル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 エナンチオマー B (化合物 1 - 66) ;
- 3 - ((1 - (2 - (8 - ベンジル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキソエチル) - 6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 67) ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (7 - メチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 68) ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 69) ;
- 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (4 , 6 - ジフルオロインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 70) ;
- 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (5 - クロロインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 71) ;
- 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (6 - クロロインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 73) ;
- 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 72) ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 エナンチオマー A (化合物 1 - 74) ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 75) ;

オ) 安息香酸エナンチオマー B (化合物 1 - 75) ;

6 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) ピコリン酸 (化合物 2 - 1) ;

メチル 6 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (インドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) ピコリン酸塩 (化合物 2 - 3) ;

6 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロプロパン - 1 , 3' - インドリン] - 1' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) ピコリン酸 (化合物 2 - 54) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロプロパン - 1 , 3' - インドリン] - 1' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 55) ;

3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (5 - メトキシインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 58) ;

3 - [6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - [2 - (5' - フルオロスピロ [シクロプロパン - 1 , 3' - インドリン] - 1' - イル) - 2 - オキソエチル] - 2 - メチル - インドール - 3 - イル] スルファニル - 2 - フルオロ - 安息香酸 (化合物 3 - 23) ;

6 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (4' - フルオロスピロ [シクロブタン - 1 , 3' - インドリン] - 1' - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) ピコリン酸 (化合物 3 - 104) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (4' - フルオロスピロ [シクロブタン - 1 , 3' - インドリン] - 1' - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 3 - 96) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロペンタン - 1 , 3' - インドリン] - 1' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 3 - 221) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (3 - フェネチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 76) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (3 - プロピルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 77) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 78) ;

3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 79) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) インドリン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 80) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (4 - フルオロインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 81) ;

3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (3 - シクロプロピル - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 82) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロ

10

20

30

40

50

メチル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-83);

3-(6-クロロ-7-フルオロ-1-(2-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-84);

3-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-85);

3-(1-(2-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-86);

6-(6-クロロ-7-フルオロ-1-(2-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)ピコリン酸(化合物2-56);

3-(6-クロロ-7-フルオロ-1-(2-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)-2-フルオロ安息香酸(化合物2-57);

3-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-(7-メチル-1,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-1-イル)-2-オキソエチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-87);

3-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(3-(ピリジン-4-イルメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-88);

3-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(3-(ピリジン-4-イル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-89);

3-(6-クロロ-7-フルオロ-1-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-90);

3-(6-クロロ-7-フルオロ-1-(2-(イソインドリン-2-イル)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-91);

3-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-(5-メチルインドリン-1-イル)-2-オキソエチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-92);

3-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-93);

3-(1-(2-(2-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-94);

3-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-95);

3-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-96);

3-(6-クロロ-1-(2-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-97);

10

20

30

40

50

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (ヘキサヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 (3 H) - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 9 8) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (インドリン - 1 - イル) エチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 7 3) ;

3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 6 0) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 6 1) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロブタン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 3 - 2 2 0) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (スピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 7 4) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (スピロ [シクロブタン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 7 5) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロペンタン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ - N - (フェニルスルホニル) ベンズアミド ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 6 2) ;

3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (3 - シクロプロピル - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 6 3) ;

(R) - 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 6 4) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - ((3 S , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - モルホリノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 6 5) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - ((3 R , 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 6 6) ;

(S) - 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 エナンチオマー A (化合物 2 - 5 8) ;

(R) - 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 エナンチオマー B (化合物 2 - 5 9) ;

3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (3 - シアノアゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 6 7) ;

10

20

30

40

50

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 68) ;

3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - ((3 S , 4 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 69) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - ((3 S , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 70) ;

3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (3 - ((ジメチルアミノ) メチル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 71) ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (1 , 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 72) ;

3 - ((2 , 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロブタン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 4 - 121) ;

3 - ((2 , 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 45) ;

3 - ((6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (インドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 4 - 29) ;

3 - ((6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロブタン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 4 - 129) ;

3 - ((6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 4 - 85) ;

3 - ((2 , 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 5 - 5) ;

3 - ((6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 5 - 6) ;

3 - ((6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (メトキシ (メチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 5 - 7) 。

【請求項 4 1】

請求項 1 乃至 4 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物、および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 4 2】

医薬組成物は、静脈内投与、皮下投与、経口投与、吸入、経鼻投与、皮膚投与、または経眼投与による哺乳動物への投与のために処方される、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル、液体、懸濁剤、ゲル、分散剤、溶液、エマルジョン、軟膏、またはローション剤の形態である、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

10

20

30

40

50

哺乳動物における癌、繊維症、そう痒症、炎症性疾患または疾病、気道疾患または疾病、自己免疫性疾患または疾病、肥満、眼内圧、神経障害性疼痛、あるいはこれらの組み合わせの処置または予防における、請求項 1 乃至 40 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物の使用。

【請求項 45】

哺乳動物における癌の処置または予防における、請求項 1 乃至 40 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物の使用。

【請求項 46】

癌は固形腫瘍である、請求項 45 に記載の使用。

【請求項 47】

癌は、膀胱癌、結腸癌、脳癌、乳癌、子宮内膜癌、心臓癌、腎癌、肺癌、肝臓癌、子宮癌、血液とリンパ腺の癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、甲状腺癌、または皮膚癌である、請求項 45 に記載の使用。

【請求項 48】

癌は肉腫、癌腫、またはリンパ腫である、請求項 45 に記載の使用。

【請求項 49】

哺乳動物における繊維症の処置または予防における、請求項 1 乃至 40 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物の使用。

【請求項 50】

繊維症は肺線維症、肝臓繊維症、腎線維症、目の繊維症、または皮膚の繊維症を含む、請求項 49 に記載の使用。

【請求項 51】

哺乳動物における血管新生の減少または阻害における、請求項 1 乃至 40 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物の使用。

【請求項 52】

哺乳動物における血管新生の減少または阻害は、アテローム性動脈硬化、高血圧、腫瘍の増殖、炎症、関節リウマチ、湿潤形態の黄斑変性、脈絡膜血管新生、網膜血管新生、または糖尿病性網膜症を処置する、請求項 51 に記載の使用。

【請求項 53】

哺乳動物における炎症性疾患の処置または予防における、請求項 1 乃至 40 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物の使用。

【請求項 54】

炎症性疾患または疾病は、乾癬、関節リウマチ、血管炎、炎症性腸疾患、皮膚炎、変形性関節症、喘息、炎症性の筋肉疾患、アレルギー性鼻炎、膣炎、間質性膀胱炎、強皮症、湿疹、紅斑性狼瘡、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、嚢胞性線維症、慢性の再発性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アレルギー性結膜炎、またはアトピー性皮膚炎である、請求項 53 に記載の使用。

【請求項 55】

哺乳動物におけるそう痒症の処置または予防における、請求項 1 乃至 40 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物の使用。

【請求項 56】

そう痒症は疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、類天疱瘡、シェーグレン症候群、ダリエー病、ヘイリー-ヘイリー病、魚鱗癬、シェーグレン-ラルソン症候群、皮膚糸状菌症、毛包炎、膿痂疹および他の細菌感染、昆虫刺傷、シラミ症、疥癬、ウイルス感染、皮脂欠乏症、アトピー性湿疹、接触皮膚炎、薬物反応、扁平苔癬、慢性単純性苔癬、肥満細胞症（色素性じんま疹）、汗疹、乾癬、癬痕、蕁麻疹、皮膚 T 細胞リンパ腫または菌状息肉腫、皮膚の B 細胞リンパ腫、皮膚白血病、妊娠性類天疱瘡、多形妊娠疹または妊娠性痒疹に関連する、請求項 55 に記載の使用。

【請求項 57】

10

20

30

40

50

哺乳動物における胆汁うっ滞性のそう痒症の処置または予防における、請求項 1 乃至 40 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

< 関連出願 >

本出願は、2013年9月26日に出願された「AUTOTAXIN INHIBITOR COMPOUNDS」という表題の米国仮特許出願第61/883,026号と、2014年8月15日に出願された「AUTOTAXIN INHIBITOR COMPOUNDS」という表題の米国仮特許出願第62/038,052号の利益を主張するものであり、これらの文献は全体として参照することにより本明細書に組み込まれる。

10

【0002】

本明細書には、オートタキシン阻害剤である化合物、こうした化合物を作る方法、こうした化合物を含む医薬組成物と薬物、およびオートタキシン活性に関連する疾病、疾患、または障害の処置でこうした化合物を使用する方法が記載されている。

【背景技術】

【0003】

リゾホスファチジン酸(LPA)は、例えば、分裂促進因子、化学誘引物質、および多くの細胞タイプの生存因子として機能する脂質メディエーターである。

20

LPAシグナル伝達は、例えば、癌、血管新生、慢性炎症、自己免疫疾患、線維性疾患、神経変性疾患、脳卒中または心臓虚血後再灌流障害、生殖と腫瘍の進行に関わる。

【発明の概要】

【0004】

本明細書に記載される化合物はオートタキシン(ATX)阻害剤である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるオートタキシン阻害剤は、ATXおよび/またはLPAがその病因または病状に関係するか、関与するか、またはさもなければその少なくとも1つの症状に関連する疾患または疾病の処置または予防のための薬剤として有用である。ATXおよび/またはLPAの生理活性の阻害は様々な疾患または疾病に役立つ。ATX-LPAシグナル伝達経路は、線維性疾患、癌、そう痒症、血管新生、炎症、自己免疫疾患、生殖および腫瘍の進行に関わる。

30

【0005】

本明細書に記載される化合物は、オートタキシン活性がその総体症状または悪化の原因である疾患、障害、または疾病の処置で使用される。こうした疾患、障害、または疾病は遺伝的、医原性、免疫学的、感染性、代謝性、腫瘍学的、毒性、手術、および/または外傷性の原因の1つ以上から発生することがある。1つの態様では、本明細書に記載される方法、化合物、医薬組成物、および薬物は、オートタキシン阻害剤を含む。

【0006】

1つの態様において、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、繊維症、細胞増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、生殖性疾患、異常な血管新生に関連する疾患、強皮症、脳または心臓の再灌流障害、神経変性病、神経障害性疼痛、末梢性ニューロパシー、目の疾患、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症、瘢痕性類天疱瘡、および緑内障などの疾患または疾病の処置に役立つ。

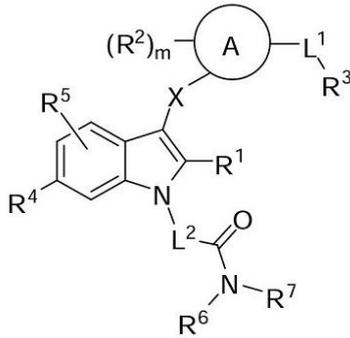
40

【0007】

1つの態様において、式(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が本明細書に記載されており、

【0008】

【化 1】



式 (I)

式中、

R^1 は、H、D、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $-OC_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ 重水素化アルキルであり、

X は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、または $-S(=O)_2-$ であり、

環 A は、単環式のアリーール、二環式のアリーール、単環式のヘテロシクロアルキル、単環式のヘテロアリーール、または二環式のヘテロアリーールであり、

R^2 はそれぞれ、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリーールから独立して選択され、

m は 0、1、または 2 であり、

L^1 は存在しないか、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキレン、または $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、

R^3 は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-OH$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-C(=O)NH SO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)NH-OH$ 、 $-C(=O)NH-CN$ 、 $-SO_2NHC(=O)R^9$ 、 $-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、テトラゾリル、またはカルボン酸生物学的等価体であり、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ 重水素化アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式のヘテロアリーールであり、

R^5 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ 重水素化アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、または $C_1 - C_4$ フルオロアルコキシであり、

L^2 は存在しないか、 $C_1 - C_6$ アルキレンであり、

R^6 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、または $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、

R^7 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アル

10

20

30

40

50

キル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、 $-C(=O)R^9$ 、または $-S(=O)_2R^9$ であり、 R^7 が置換される場合、 R^7 は1~4つの R^8 基で置換され、

あるいは、 R^6 と R^7 は、それらが付けられる窒素原子と一緒に、非置換のN含有複素環、あるいは1-4の R^8 と0または1つの R^{12} 基で置換される置換されたN含有複素環を形成し、

R^8 と R^{12} の置換基はそれぞれ、H、ハロゲン、OH、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 重水素化アルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $S(=O)R^9$ 、 SR^9 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ 、置換または非置換のアリール、 C_1-C_6 アルキレン-置換または非置換のアリール、 $-Y-C_1-C_6$ アルキレン-置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、 C_1-C_6 アルキレン-置換または非置換のヘテロアリール、および $-Y-C_1-C_6$ アルキレン-置換または非置換のヘテロアリールからなる群から独立して選択され、YはOまたはSであり、

あるいは、同じ炭素原子上の2つの R^8 置換基と一緒に $=O$ を形成し、あるいは、同じまたは異なる炭素原子上の2つの R^8 置換基と一緒に $-NR^{11}$ 、 $-S(=O)_n$ 、および $-O-$ から選択される環に0、1、2、または3つのヘテロ原子を含む置換または非置換の環を形成し、

nは、0、1、または2であり、

R^9 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 重水素化アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、 C_1-C_4 アルキレン-置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、 C_1-C_4 アルキレン-置換または非置換の単環式のヘテロアリール、置換または非置換の二環式のヘテロアリール、あるいは C_1-C_4 アルキレン-置換または非置換の二環式のヘテロアリールであり、

R^{10} はそれぞれ、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 重水素化アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、 C_1-C_4 アルキレン-置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、 C_1-C_4 アルキレン-置換または非置換の単環式のヘテロアリール、置換または非置換の二環式のヘテロアリール、あるいは C_1-C_4 アルキレン-置換または非置換の二環式のヘテロアリールから独立して選択され、あるいは、

同じN原子に付けられる2つの R^{10} 基はそれらが付くN原子と一緒に、置換または非置換の複素環を形成し、および、

R^{11} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 重水素化アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 $-C(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、置換または非置換のアリール、 C_1-C_4 アルキレン-置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは C_1-C_4 アルキレン-置換または非置換のヘテロアリールである。

【0009】

あらゆる実施形態について、置換基は列挙される代替物のサブセットの中から選択される。例えば、いくつかの実施形態では、Xは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、または $-S(=O)_2-$ である。他の実施形態では、Xは $-(O)-$ または $-S-$ である。他の実施形態では、Xは $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、または $-S(=O)_2-$ である。いくつかの実施形態では、Xは $-S-$ である。

【0010】

10

20

30

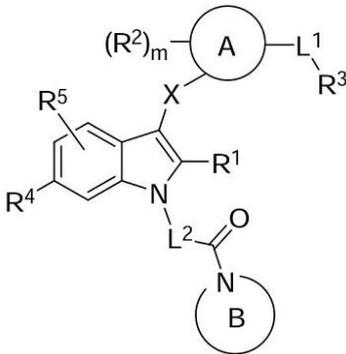
40

50

いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それらが付いている窒素原子と一緒に、非置換の N 含有複素環、あるいは 1 - 4 の R^8 と 0 または 1 つの R^{12} 基で置換される、置換された N 含有複素環である環 B を形成する。いくつかの実施形態では、化合物は式 (II) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し

【0011】

【化2】



式 (II)

式中、

環 B は、非置換型であるか、あるいは 1 - 4 の R^8 と 0 または 1 つの R^{12} 基で置換される、N 含有単環式または二環式の複素環であり、

R^8 置換基はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、OH、-CN、-NO₂、C₁-C₆ アルキル、C₁-C₆ フルオロアルキル、C₁-C₆ 重水素化アルキル、C₁-C₆ ヘテロアルキル、C₃-C₈ シクロアルキル、C₁-C₆ アルコキシ、C₂-C₁₀ ヘテロシクロアルキル、-C(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、S(=O)R⁹、SR⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-OCO₂R⁹、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-OC(=O)N(R¹⁰)₂、-NHC(=O)R⁹、-NHC(=O)OR⁹、置換または非置換のアリール、C₁-C₆ アルキレン-置換または非置換のアリール、-Y-C₁-C₆ アルキレン-置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、C₁-C₆ アルキレン-置換または非置換のヘテロアリール、あるいは -Y-C₁-C₆ アルキレン-置換または非置換のヘテロアリールであり、Y は O または S であり、

あるいは、同じ炭素原子上の 2 つの R^8 置換基は一緒に =O を形成し、あるいは、同じまたは異なる炭素原子上の 2 つの R^8 置換基は一緒に -NR¹¹、-S(=O)_n、および -O- から選択される環に 0、1、2、または 3 つのヘテロ原子を含む置換または非置換の環を形成し、

n は 0、1、または 2 である。

【0012】

いくつかの実施形態では、環 B は、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル (piperziny l)、インドリニル、アザインドリニル (azaindoliny l)、イソインドリニル、アザイソインドリニル (azaisoindoliny l)、インドリノニル (indolinony l)、アザインドリノニル、テトラヒドロキノリニル、アザテトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、またはアザテトラヒドロイソキノリニルであり、環 B は非置換型であるか、あるいは 1 - 4 の R^8 と 0 または 1 つの R^{12} 基で置換される。いくつかの実施形態では、環 B は、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、またはピペリジニルであり、環 B は非置換型であるか、あるいは 1 - 4 の R^8 と 0 または 1 つの R^{12} 基で置換される。

10

20

30

40

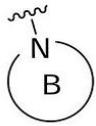
50

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態では、

【 0 0 1 4 】

【 化 3 】

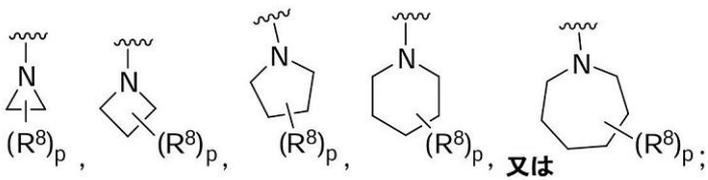


は、

10

【 0 0 1 5 】

【 化 4 】



であり、

p は 1、2、3、または 4 である。

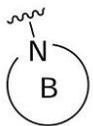
20

【 0 0 1 6 】

いくつかの実施形態では、

【 0 0 1 7 】

【 化 5 】

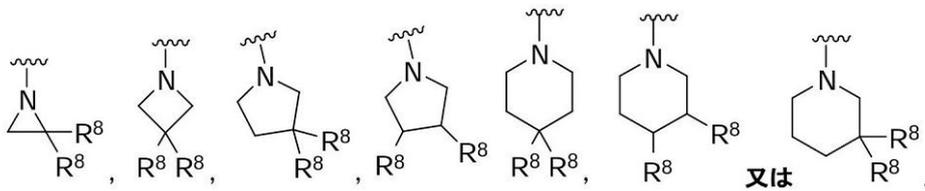


30

は、

【 0 0 1 8 】

【 化 6 】



である。

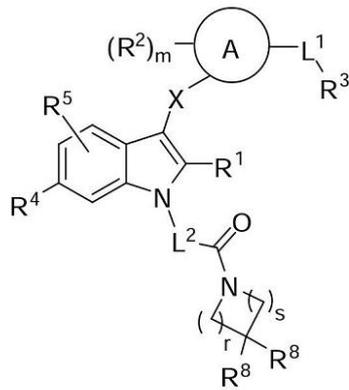
40

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (I I I) の構造を有し、

【 0 0 2 0 】

【化 7】



式 (III)

10

式中、

r は 1、2、3、または 4 であり、

s は 0、1、または 2 である。

【0021】

いくつかの実施形態では、 X は - S - である。

【0022】

いくつかの実施形態では、環 A は、フェニル、ナフチル、1 - 2 の N 原子と 0 - 1 の O または S 原子を含む単環式のヘテロシクロアルキル、1 - 4 の N 原子と 0 または 1 つの O または S 原子を含む単環式のヘテロアリール、0 - 4 の N 原子と 1 つの O または S 原子を含む単環式のヘテロアリール、1 - 4 の N 原子と 0 または 1 つの O または S 原子を含む二環式のヘテロアリール、あるいは 0 - 4 の N 原子と 1 つの O または S 原子を含む二環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環 A は、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フトラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。いくつかの実施形態では、環 A はフェニル、ナフチル、インダニル、またはインデニルである。いくつかの実施形態では、環 A は、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。いくつかの実施形態では、環 A は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。

30

40

【0023】

いくつかの実施形態では、環 A はフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。いくつかの実施形態では、環 A はフェニルまたはピリジニルである。いくつかの実施形態では、環 A はフェニルである。いくつかの実施形態では、環 A はピリジニルである。

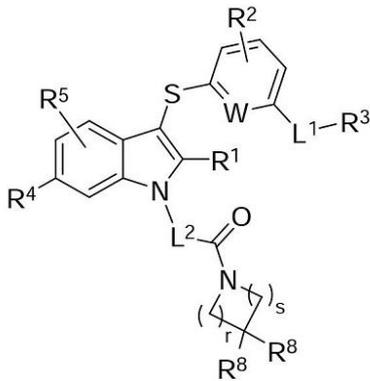
【0024】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (IV) の以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0025】

50

【化 8】



式 (IV)

式中、

WはCH、CF、またはNである。

【0026】

いくつかの実施形態では、環Aは、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、またはチアジアゾリルである。

【0027】

いくつかの実施形態では、環Aは、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。

【0028】

いくつかの実施形態では、L²は存在しないか、または、C₁-C₄アルキレンである。いくつかの実施形態では、L²は存在しないか、-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、または-(CH₂)₂-である。

【0029】

いくつかの実施形態では、R¹は、H、ハロゲン、-CN、-C(=O)H、C₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、またはC₁-C₄フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、R¹はハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、またはC₁-C₄フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、R¹は、Cl、-CH₃、-CH₂CH₃、シクロプロピル、または-CF₃である。いくつかの実施形態では、R¹はCl、-CH₃、シクロプロピル、または-CF₃である。いくつかの実施形態において、R¹は-CH₃である。

【0030】

いくつかの実施形態では、化合物は式(V)の以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0031】

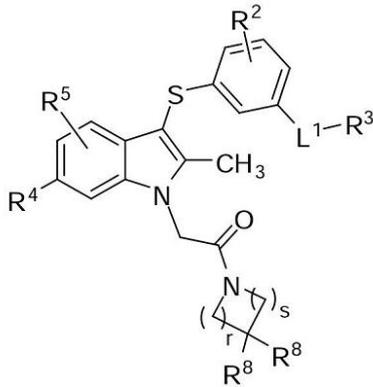
10

20

30

40

【化 9】



式 (V)

10

【 0 0 3 2 】

いくつかの実施形態では、2つの R^8 置換基はともに結合して、置換または非置換のシクロアルキルあるいは置換または非置換のヘテロシクロアルキルを形成する。

【 0 0 3 3 】

いくつかの実施形態では、2つの R^8 置換基はともに結合して、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、2つの R^8 置換基はともに結合して、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、あるいは $-NR^{11}$ - または $-O-$ から選択される1つ、2つ、または3つのヘテロ原子を含有する置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

20

【 0 0 3 4 】

いくつかの実施形態では、2つの R^8 置換基はともに結合して、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、2つの R^8 置換基はともに結合して、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成する。

【 0 0 3 5 】

いくつかの実施形態では、2つの R^8 置換基はともに結合して、 $-NR^{11}$ - または $-O-$ から選択される1つ、2つ、または3つのヘテロ原子を含有する置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、2つの R^8 置換基はともに結合して、 $-NR^{11}$ - または $-O-$ から選択される1つ、2つ、または3つのヘテロ原子を含有する置換または非置換の4 - 員、5 - 員、または6 - 員のヘテロシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、2つの R^8 置換基はともに結合して、 $-NR^{11}$ - または $-O-$ から選択される1つ、2つ、または3つのヘテロ原子を含有する置換または非置換の5 - 員のヘテロシクロアルキルを形成する。

30

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態では、2つの R^8 置換基はともに結合して $=O$ を形成する。

【 0 0 3 7 】

いくつかの実施形態では、 R^8 置換基はそれぞれ独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-CN$ 、置換または非置換のアリール、 $C_1 - C_6$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、 $-O - C_1 - C_6$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、 $C_1 - C_6$ アルキレン - 置換または非置換のヘテロアリール、あるいは $O - C_1 - C_6$ アルキレン - 置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^8 置換基はそれぞれ独立して、 H 、ハロゲン、 OH 、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、または $C_1 - C_6$ アルコキシである。

40

【 0 0 3 8 】

いくつかの実施形態では、 R^8 置換基はそれぞれ H である。

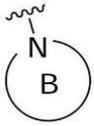
【 0 0 3 9 】

50

いくつかの実施形態では、

【0040】

【化10】

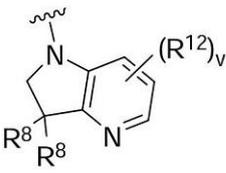
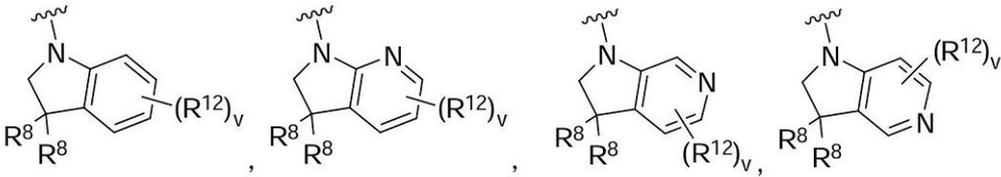


は、

【0041】

【化11】

10



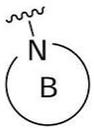
又は

20

であり、および、vは0または1である。いくつかの実施形態では、

【0042】

【化12】

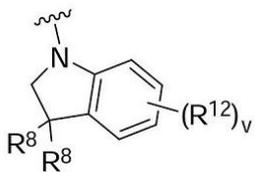


は、

【0043】

【化13】

30



であり、および、vは0または1である。

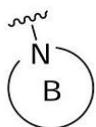
【0044】

いくつかの実施形態では、

【0045】

【化14】

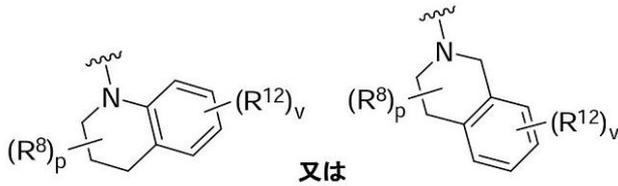
40



は、

【0046】

【化 1 5】



であり、 p は 0、1、2、3、または 4 であり、 v は 0 または 1 である。

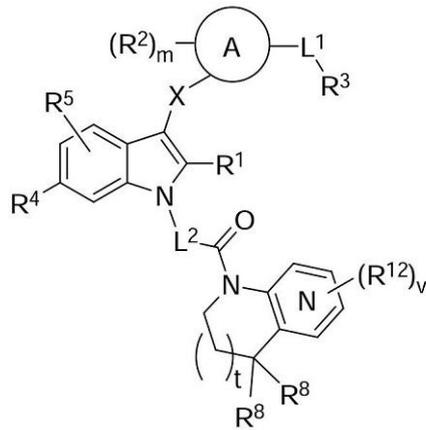
【0047】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (VI) の以下の構造を有し、

10

【0048】

【化 1 6】



20

式 (VI)

式中、

環 N は、フェニル、あるいは 1 つまたは 2 つの窒素原子を含有する 6 - 員のヘテロアリアルであり、

R^8 置換基はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、OH、-CN、-NO₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆重水素化アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、-C(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、S(=O)R⁹、SR⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-OCO₂R⁹、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-OC(=O)N(R¹⁰)₂、-NHC(=O)R⁹、-NHC(=O)OR⁹、置換または非置換のアリール、C₁-C₆アルキレン - 置換または非置換のアリール、-Y-C₁-C₆アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリアル、C₁-C₆アルキレン - 置換または非置換のヘテロアリアル、あるいは -Y-C₁-C₆アルキレン - 置換または非置換のヘテロアリアルであり、

40

Y は O または S であり、

あるいは、2 つの R^8 置換基は一緒に -NR¹¹ -、-S(=O)_n、および -O - から選択される環に 0、1、2、または 3 つのヘテロ原子を含む置換または非置換の環を形成し、

n は、0、1、または 2 であり、

t は 0 または 1 であり、

R^{12} はそれぞれ、H、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR⁹、-SR⁹、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-OCO₂R⁹、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-OC(=O)N(R¹⁰)₂

50

、 - NHC(=O)R⁹、 - NHC(=O)OR⁹、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆重水素化アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₁₀シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアールから独立して選択され、および、

vは0または1である。

【0049】

いくつかの実施形態では、Xは-S-である。

【0050】

いくつかの実施形態では、環Aは、フェニル、ナフチル、1-2のN原子と0-1のOまたはS原子を含む単環式のヘテロシクロアルキル、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子を含む単環式のヘテロアール、0-4のN原子と1つのOまたはS原子を含む単環式のヘテロアール、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子を含む二環式のヘテロアール、あるいは0-4のN原子と1つのOまたはS原子を含む二環式のヘテロアールである。いくつかの実施形態では、環Aは、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。いくつかの実施形態では、環Aはフェニル、ナフチル、インダニル、またはインデニルである。いくつかの実施形態では、環Aは、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。いくつかの実施形態では、環Aは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。

10

20

【0051】

いくつかの実施形態では、環Aはフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルであり、Xは-S-である。いくつかの実施形態では、環Aはフェニルまたはピリジニルであり、Xは-S-である。いくつかの実施形態では、環Aはフェニルであり、Xは-S-である。いくつかの実施形態では、環Aはピリジニルであり、Xは-S-である。

30

【0052】

いくつかの実施形態では、tは0である。いくつかの実施形態では、tは1である。

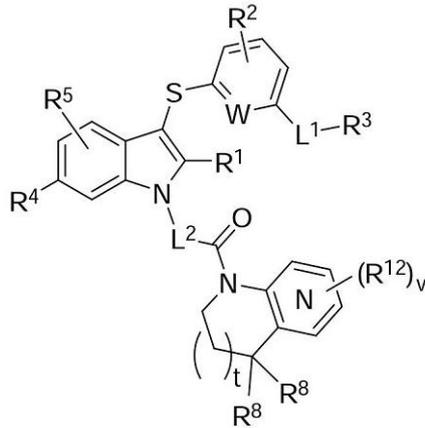
【0053】

いくつかの実施形態では、化合物は式(VII)の以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

40

【0054】

【化 17】



式 (VII)

式中、

WはCH、CF、またはNである。

【0055】

いくつかの実施形態では、環Aは、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、またはチアジアゾリルである。

【0056】

いくつかの実施形態では、環Aは、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。

【0057】

いくつかの実施形態では、L²は存在しないか、または、C₁-C₄アルキレンである。

【0058】

いくつかの実施形態では、L²は存在しないか、-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、または-(CH₂)₂-である。

【0059】

いくつかの実施形態では、R¹は、H、ハロゲン、-CN、-C(=O)H、C₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、またはC₁-C₄フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、R¹はハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、またはC₁-C₄フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、R¹は、Cl、-CH₃、-CH₂CH₃、シクロプロピル、または-CF₃である。いくつかの実施形態では、R¹はCl、-CH₃、シクロプロピル、または-CF₃である。いくつかの実施形態では、R¹はCl、-CH₃、またはシクロプロピルである。いくつかの実施形態において、R¹は-CF₃である。

【0060】

いくつかの実施形態では、化合物は式(VIII)の以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0061】

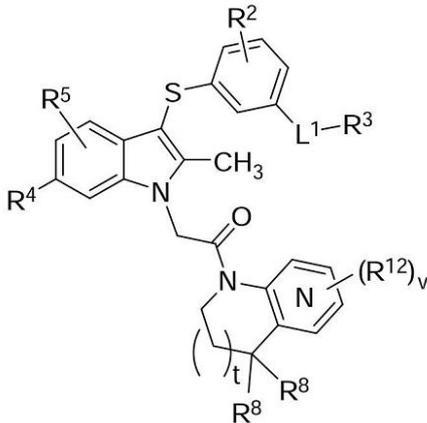
10

20

30

40

【化 18】



式 (VIII)

10

【0062】

いくつかの実施形態では、2つの R^8 置換基はともに結合して、置換または非置換のシクロアルキルあるいは置換または非置換のヘテロシクロアルキルを形成する。

【0063】

いくつかの実施形態では、2つの R^8 置換基はともに結合して、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、2つの R^8 置換基はともに結合して、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを形成する。いくつかの実施形態では、2つの R^8 置換基はともに結合して、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルを形成する。いくつかの実施形態では、2つの R^8 置換基はともに結合して、シクロプロピルまたはシクロブチルを形成する。いくつかの実施形態では、2つの R^8 置換基はともに結合して、シクロプロピルを形成する。

20

【0064】

いくつかの実施形態では、2つの R^8 置換基はともに結合して、 NR^{11} またはOから選択される1つ、2つ、または3つのヘテロ原子を含有する置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

30

【0065】

いくつかの実施形態では、 R^8 置換基はそれぞれ独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-CN$ 、置換または非置換のアリール、 $C_1 - C_6$ アルキレン-置換または非置換のアリール、 $-O - C_1 - C_6$ アルキレン-置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、 $C_1 - C_6$ アルキレン-置換または非置換のヘテロアリール、あるいは $O - C_1 - C_6$ アルキレン-置換または非置換のヘテロアリールである。

【0066】

いくつかの実施形態では、 R^8 置換基はそれぞれHである。

【0067】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、または $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、 R^7 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、 $-C(O)R^9$ 、 $N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、または $S(O)R^9$ であり、 R^7 が置換される場合、 R^7 は1~4つの R^8 基で置換され、および、 R^8 置換基はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、OH、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $S(=O)R^9$ 、 SR^9 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R$

40

50

9 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ 、置換または非置換のアリール、 C_1-C_6 アルキレン-置換または非置換のアリール、 $-Y-C_1-C_6$ アルキレン-置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、 C_1-C_6 アルキレン-置換または非置換のヘテロアリール、あるいは $-Y-C_1-C_6$ アルキレン-置換または非置換のヘテロアリールであり、 Y は O または S であり、あるいは、同じ炭素原子上の2つの R^8 置換基は一緒に $=O$ を形成し、あるいは、同じまたは異なる炭素原子上の2つの R^8 置換基は一緒に $-NR^{11}-$ 、 $-S(=O)_n$ 、および $-O-$ から選択される環に 0 、 1 、 2 、または3つのヘテロ原子を含む置換または非置換の環を形成し、

【0068】

いくつかの実施形態では、 X は $-S-$ である。

【0069】

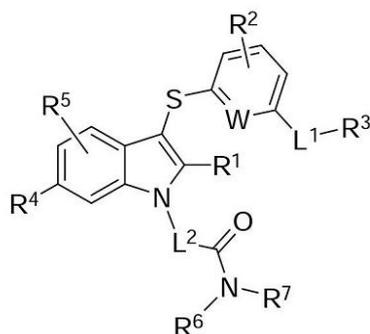
いくつかの実施形態では、環Aは、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、 $1-2$ のN原子と $0-1$ のOまたはS原子を含む単環式のヘテロシクロアルキル、 $1-4$ のN原子と 0 または1つのOまたはS原子を含む単環式のヘテロアリール、 $0-4$ のN原子と1つのOまたはS原子を含む単環式のヘテロアリール、 $1-4$ のN原子と 0 または1つのOまたはS原子を含む二環式のヘテロアリール、あるいは $0-4$ のN原子と1つのOまたはS原子を含む二環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環Aは、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。いくつかの実施形態では、環Aはフェニル、ナフチル、インダニル、またはインデニルである。いくつかの実施形態では、環Aは、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。いくつかの実施形態では、環Aは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。

【0070】

いくつかの実施形態では、化合物は式(I X)の以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0071】

【化19】



式 (IX)

10

20

30

40

50

式中、

WはCH、CF、またはNである。

【0072】

いくつかの実施形態では、環Aは、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、またはチアジアゾリルである。

【0073】

いくつかの実施形態では、環Aは、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。

10

【0074】

いくつかの実施形態では、 L^2 は存在しないか、または、 $C_1 - C_4$ アルキレンである。いくつかの実施形態では、 L^2 は存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、または $-(CH_2)_2-$ である。

【0075】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 はハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 Cl 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、シクロプロピル、または $-CF_3$ である。

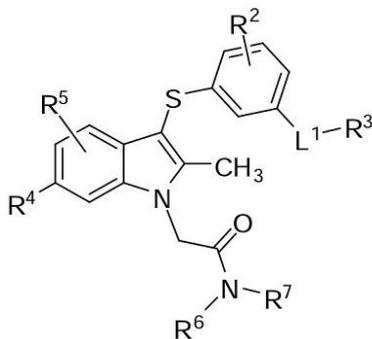
20

【0076】

いくつかの実施形態では、化合物は式(X)の以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0077】

【化20】



式(X)

30

【0078】

いくつかの実施形態では、 R^6 はH、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 はHまたは $C_1 - C_4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 はHまたは $-CH_3$ である。

40

【0079】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、 $C(O)R^9$ 、あるいは $-S(O)_2R^9$ である。

【0080】

いくつかの実施形態では、 R^7 は置換または非置換のフェニル、置換または非置換のナフチル、置換または非置換のフラニル、置換または非置換のピロリル、置換または非置換

50

のオキサゾリル、置換または非置換のチアゾリル、置換または非置換のイミダゾリル、置換または非置換のピラゾリル、置換または非置換のトリアゾリル、置換または非置換のテトラゾリル、置換または非置換のイソキサゾリル、置換または非置換のイソチアゾリル、置換または非置換のオキサジアゾリル、置換または非置換のチアジアゾリル、置換または非置換のピリジニル、置換または非置換のピリミジニル、置換または非置換のピラジニル、置換または非置換のピリダジニル、置換または非置換のトリアジニル、置換または非置換のキノリニル、置換または非置換のイソキノリニル、置換または非置換のキナゾリニル、置換または非置換のキノキサリニル、置換または非置換のナフチリジニル、置換または非置換のインドリル、置換または非置換のインドリニル、置換または非置換のインダゾリル、置換または非置換のベンゾキサゾリル、置換または非置換のベンズイソオキサゾリル、置換または非置換のベンゾフラニル、置換または非置換のベンゾチエニル、置換または非置換のベンゾチアゾリル、置換または非置換のベンズイミダゾリル、置換または非置換のプリニル、置換または非置換のシンノリニル、置換または非置換のフタラジニル、置換または非置換のプテリジニル、置換または非置換のピリドピリミジニル、置換または非置換のピラゾロピリミジニル、あるいは置換または非置換のアザインドリルである。

10

【0081】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のピロリル、置換または非置換のオキサゾリル、置換または非置換のチアゾリル、置換または非置換のイミダゾリル、置換または非置換のピラゾリル、置換または非置換のトリアゾリル、置換または非置換のイソキサゾリル、置換または非置換のイソチアゾリル、置換または非置換のオキサジアゾリル、置換または非置換のチアジアゾリル、置換または非置換のピリジニル、置換または非置換のピリミジニル、置換または非置換のインドリル、置換または非置換のインドリニル、あるいは置換または非置換のインダゾリルである。

20

【0082】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、置換または非置換のシクロヘキシル、置換または非置換のシクロペンチル、置換または非置換のシクロブチル、置換または非置換のシクロプロピル、 $C(O)Me$ 、あるいは $S(O)_2Me$ である。

【0083】

いくつかの実施形態では、 R^7 は同じ炭素上の2つの R^8 基で置換され、2つの R^8 基はともに結合して、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルを形成する。

30

【0084】

いくつかの実施形態では、 R^7 は同じ炭素上の2つの R^8 基で置換され、2つの R^8 基はともに結合して、 NR^{11} またはOから選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含有する置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0085】

いくつかの実施形態では、 R^2 と R^5 は各々独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ フルオロアルコキシ、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルである。

【0086】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ である。

40

【0087】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^5 はH、F、またはClである。

【0088】

いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、 $C_1 - C_6$ アルキレン、または $C_3 - C_6$ シクロアルキレンである。いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、または $-CH_2CH_2-$ である。いくつ

50

かの実施形態では、 L^1 は存在しないか、または $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しない。

【0089】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-B(OH)_2$ 、 $-C(=O)NHSO_2R^9$ 、 $-SO_2NHC(=O)R^9$ 、テトラゾリル、 $-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、またはカルボン酸生物学的等価体である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_6)$ アルキル)、または $C(=O)NHSO_2R^9$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 は $-CO_2H$ または $-CO_2(C_1-C_6)$ アルキル)である。いくつかの実施形態では、 R^3 は $-CO_2H$ である。

10

【0090】

いくつかの実施形態では、 R^4 はH、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 重水素化アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、 $-S-C_1-C_4$ アルキル、 $-S(=O)-C_1-C_4$ アルキル、 $-S(=O)_2-C_1-C_4$ アルキル、または C_1-C_4 ヒドロキシアルキルである。

【0091】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 $-S-C_1-C_4$ アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、または C_1-C_4 フルオロアルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、または $-SCH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 はF、Cl、Br、またはIである。いくつかの実施形態では、 R^4 はFまたはClである。

20

【0092】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり、 L^1 は存在しないか、 C_1-C_6 アルキレン、または C_3-C_6 シクロアルキレンであり、 R^3 は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-B(OH)_2$ 、または $C(=O)NHSO_2R^9$ であり、 R^4 は、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCH_3$ 、または $-S(O)_2-CH_3$ であり、および、 R^5 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ である。

30

【0093】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり、 L^1 は存在しないか、 $-CH_2$ 、 $-CH(CH_3)$ 、または $-CH_2CH_2-$ であり、 R^3 は $-CO_2H$ または $-CO_2(C_1-C_6)$ アルキル)であり、 R^4 は、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CF_3$ であり、および、 R^5 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ である。

40

【0094】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり、 L^1 は存在しないか、または $-CH_2-$ であり、 R^3 は $-CO_2H$ であり、 R^4 はFまたはClであり、および、 R^5 はH、F、またはClである。

【0095】

様々な変数について上に記載された基のどんな組み合わせも本明細書で企図される。明細書全体にわたって、基とその置換基は安定した部分と化合物を提供するために当業者によって選択される。

【0096】

1つの態様において、本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な

50

塩または溶媒和物、および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、静脈内投与、皮下投与、経口投与、吸入、経鼻投与、皮膚投与、または経眼投与による哺乳動物への投与のために処方される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル、液体、懸濁剤、ゲル、分散剤、溶液、エマルジョン、軟膏、またはローション剤の形態である。

【0097】

1つの態様において、本明細書に記載される疾患または疾病のいずれか1つを処置または予防する方法が本明細書に記載され、該方法は、治療上有効な量の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を必要としている哺乳動物に投与する工程を含む。

10

【0098】

別の態様において、哺乳動物における癌、繊維症、そう痒症、炎症性疾患または疾病、気道疾患または疾病、自己免疫性疾患または疾病、肥満、眼内圧、神経障害性疼痛、あるいはこれらの組み合わせを処置または予防するための方法が記載され、該方法は、治療上有効な量の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、必要としている哺乳動物に投与する工程を含む。

【0099】

1つの態様において、哺乳動物における癌を処置または予防するための方法が記載され、該方法は、治療上有効な量の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を必要としている哺乳動物に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍である。他の実施形態では、癌は、膀胱癌、結腸癌、脳癌、乳癌、子宮内膜癌、心臓癌、腎癌、肺癌、肝臓癌、子宮癌、血液とリンパ腺の癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、甲状腺癌、または皮膚癌である。さらに他の実施形態では、癌は肉腫、癌腫、またはリンパ腫である。いくつかの実施形態では、癌はオートタキシン阻害剤を用いる処置に修正可能である。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物に加えて、哺乳動物に第2の治療剤を投与する工程をさらに含む。

20

【0100】

1つの態様において、哺乳動物における繊維症を処置または予防するための方法が記載され、該方法は、治療上有効な量の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を必要としている哺乳動物に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、繊維症は肺線維症、肝臓繊維症、腎線維症、目の繊維症、または皮膚の繊維症を含む。他の実施形態では、繊維症はオートタキシン阻害剤を用いる処置に修正可能である。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物に加えて、哺乳動物に第2の治療剤を投与する工程をさらに含む。

30

【0101】

1つの態様において、哺乳動物における血管新生を減らすか、または阻害する方法が記載され、該方法は、治療上有効な量の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を必要としている哺乳動物に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、哺乳動物における血管新生の減少または阻害は、アテローム性動脈硬化、高血圧、腫瘍の増殖、炎症、関節リウマチ、湿潤形態の黄斑変性、脈絡膜血管新生、網膜血管新生、または糖尿病性網膜症を処置する。

40

【0102】

別の態様において、哺乳動物における炎症性疾患を処置または予防するための方法が記載され、該方法は、治療上有効な量の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を必要としている哺乳動物に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、炎症性疾患または疾病は、乾癬、関節リウマチ、血管炎、炎症性腸疾患、皮膚炎、変形性関節症、喘息、炎症性の筋肉疾患、アレルギー性鼻炎、膣炎、間質性

50

膀胱炎、強皮症、湿疹、紅斑性狼瘡、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、嚢胞性線維症、慢性の再発性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アレルギー性結膜炎、またはアトピー性皮膚炎である。

【0103】

1つの態様において、哺乳動物におけるそう痒症を処置または予防するための方法が記載され、該方法は、治療上有効な量の本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を必要としている哺乳動物に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、そう痒症は疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、類天疱瘡、シェーグレン症候群、ダリエー病、ヘイリー-ヘイリー病、魚鱗癬、シェーグレン-ラルソン症候群、皮膚糸状菌症、毛包炎、膿痂疹および他の細菌感染、昆虫刺傷、シラミ症、疥癬、ウイルス感染、皮脂欠乏症、アトピー性湿疹、接触皮膚炎、薬物反応、扁平苔癬、慢性単純性苔癬、肥満細胞症（色素性じんま疹）、汗疹、乾癬、瘢痕、蕁麻疹、皮膚T細胞リンパ腫または菌状息肉腫、皮膚のB細胞リンパ腫、皮膚白血病、妊娠性類天疱瘡、多形妊娠疹または妊娠性痒疹に関連する。

10

【0104】

別の態様において、哺乳動物における胆汁うっ滞性のそう痒症を処置または予防するための方法が記載され、該方法は、治療上有効な量の本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を必要としている哺乳動物に投与する工程を含む。

20

【0105】

前述の態様のいずれかにおいて、本明細書に記載される有効な量の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が以下のように投与されるがさらなる実施形態である：(a)哺乳動物に全身に投与される、および/または、(b)哺乳動物に経口で投与される、および/または、(c)哺乳動物に静脈内投与される、および/または、(d)吸入によって投与される；および/または、(e)経鼻投与によって投与される；あるいは、および/または、(f)哺乳動物へ注入によって投与される；および/または、(g)哺乳動物に局所的に投与される；および/または、(h)点眼によって投与される；および/または、(i)哺乳動物に直腸で投与される；および/または、(j)哺乳動物に非全身的に、または局所的に投与される。

30

【0106】

前述の態様のいずれかにおいて、有効な量の化合物の単回投与を含むさらなる実施形態は、化合物が哺乳動物へ一日に一度投与されるか、または化合物が1日のスパンにわたって哺乳動物に複数回投与されるさらなる実施形態を含んでいる。いくつかの実施形態では、化合物は連続的な投薬スケジュールで投与される。いくつかの実施形態では、化合物は連続的な毎日の投薬スケジュールで投与される。

【0107】

ATX依存性の疾患または疾病の処置を含む前述の態様のいずれかにおいて、本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩の投与に加えて、少なくとも1つの追加の薬剤を投与する工程を含むさらなる実施形態がある。様々な実施形態では、それぞれの薬剤は同時を含む任意の順に投与される。

40

【0108】

本明細書に開示される実施形態のいずれかにおいて、哺乳動物はヒトである。

【0109】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物はヒトに投与される。

【0110】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は経口で投与される。

【0111】

パッケージング材料と、パッケージング材料内の本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、化合物または組成物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、

50

互変異性体、薬学的に許容可能なN - オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容可能なプロドラッグ、もしくは薬学的に許容可能な溶媒和物が、オートタキシンの活性を阻害するために、あるいはオートタキシンの活性の阻害から利益を得ることになる疾患または疾病の1つ以上の症状の処置、予防、または改善のために使用されるということを示すラベルとを含む製品が提供される。

【0112】

本明細書に記載される化合物、方法、および組成物の他の目標、特徴、および利点は、以下の詳細な記載から明らかとなる。しかしながら、本開示の精神と範囲内の様々な変化と修飾が詳細な記載から当業者に明らかとなるため、詳細な記載と特定の実施例は特定の実施形態を示しつつも一例として与えられるものに過ぎないことが理解されよう。

<参照による組み込み>

【0113】

あたかも個々の出版、特許あるいは特許出願がそれぞれ言及によって組込まれるために具体的には個々に指示されるかのように、出版物、特許、およびこの明記の中で言及された特許出願はすべて、同じ程度への言及によって本明細書に組込まれる。

【発明を実施するための形態】

【0114】

オートタキシンとLPA

およそ120kDaの糖タンパク質であるオートタキシン(ATX、NPP2、またはE-NPP2)は、細胞外のリゾホスファチジルコリン(LPC)と他のリゾリン脂質をリゾホスファチジン酸(LPA)に変換するリゾホスホリパーゼD活性を伴う分泌されたヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼ(NPP)である。ATXは循環するLPA産生の大部分の原因であると考えられている。

【0115】

LPAは、オートクリンとパラクリンの様式でLPA1、LPA2、LPA3、LPA4、LPA5、LPA6、LPA7(LPA8)などの特定のGタンパク質共役受容体(GPCR)のセットを介して作用することで、様々な生物学的反応を引き起こす。例えば、リゾホスファチジン酸(LPA)のようなリゾリン脂質は細胞の増殖、分化、生存、移動、付着、浸潤、および形態形成のような生物学的機能に影響を与えることが知られている。加えて、LPAは血小板活性化、平滑筋収縮、アクチンストレスファイバーの形成、および細胞移動のようなプロセスである役割を果たすことが知られている。

【0116】

ATXとLPAは、動物とヒトの両方で血清、血漿、脳脊髄液、精液、尿、および唾液などの様々な生体液中で検出されており、特定の疾患を予言するための潜在的なバイオマーカーであることを示唆している。例えば、血清ATXの濃度と活性は慢性肝炎の患者とおよび妊婦で増大する。加えて、ATX濃度は、術後の損傷または貧弱な栄養状態の結果として、術後の癌患者では低いことが分かっている。加えて、ATXは正常な発達に不可欠であることが知られている。例えば、ATX欠陥マウスは、卵黄嚢と胚の両方で深刻な血管の欠損を抱えて胎生期の9.5日目に死ぬ。さらに、胎生期の8.5日目に、ATX欠陥胚は、奇形の尿膜、神経管欠損、および非対称性の頭褶を備えていることが分かった。

【0117】

癌

ATXは腫瘍の細胞運動、血管新生、増殖、および攻撃性を増加させることが実証されている。ATXは乳癌、腎癌、肝臓癌、神経膠芽腫、卵巣癌、および前立腺癌のような多くの腫瘍系譜でアップレギュレートされる。

【0118】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物を用いて癌を処置する方法が本明細書で開示される。

【0119】

10

20

30

40

50

A T X はヒトのメラノーマ細胞の調整培地から当初に単離された前転移性の酵素である。加えて、A T X の過剰発現は、乳癌、腎癌、ホジキンリンパ腫、肝細胞癌、膵癌、および神経膠芽腫などの悪性腫瘍組織で頻繁に観察される。

L P A はさらに細胞の運動性と侵襲性を増大させることにより腫瘍形成の原因となる。

【0120】

本明細書で使用されるような用語「癌」は、制御できない方法で増殖し、場合によっては転移（拡散）する傾向がある細胞の成長異常を指す。癌のタイプとしては、限定されないが、固形腫瘍（膀胱腫瘍、腸腫瘍、脳腫瘍、乳腫瘍、子宮内膜腫瘍、心臓腫瘍、腎臓腫瘍、肺腫瘍、肝臓腫瘍、子宮腫瘍、リンパ組織腫瘍（リンパ腫）、卵巣腫瘍、膵臓腫瘍、または他の内分泌器官（甲状腺）腫瘍、前立腺腫瘍、皮膚腫瘍（黒色腫または基底細胞癌）、または転移のあるまたは転移のない疾患の任意の段階の血液の腫瘍（白血病とリンパ腫など）が挙げられる。

10

【0121】

癌の非限定的な例は、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、異型、奇形腫様ノラブドイドの腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌（骨肉腫と悪性線維性組織球腫）、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、脳腫瘍および脊髄腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、パーキットリンパ腫、子宮頸部癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、類腱腫、胚芽腫、子宮内膜癌、上衣芽腫、脳室上衣細胞腫、食道癌、腫瘍のユーイング肉腫ファミリー、目癌、網膜芽細胞腫、胆嚢癌、胃の（胃）癌、消化管カルチノイド腫瘍、胃腸間質性腫瘍（GIST）、胃腸の間質細胞腫瘍、胚細胞性腫瘍、神経膠腫、ヘアリー・セル白血病、頭頸部癌、肝細胞性（肝臓）癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼球内黒色腫、島細胞腫（内分泌膵）、カポジ肉腫、腎癌、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭癌、白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ヘアリー・セル白血病、肝臓癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、パーキットリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、髄芽腫、髄様上皮腫、黒色腫、中皮腫、口腔癌、慢性骨髄性白血病、骨髄性白血病、多発性骨髄腫、上咽頭癌、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、骨の悪性線維性組織球症、卵巣癌、卵巣上皮癌、卵巣の胚細胞性腫瘍、低悪性度卵巣腫瘍、膵癌、乳頭腫、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、中間体の分化の松果体実質腫瘍、松果体芽腫およびテント上方の原始神経外胚葉性腫瘍、下垂体腫瘍、形質細胞新生物/多発性骨髄腫、胸膜肺の芽細胞腫、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞（腎臓）癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、肉腫、セザリー症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、胃（胃）癌、テント上方の原始神経外胚葉性腫瘍、T細胞性リンパ腫、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉腫、陰癌、外陰癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、およびウィルムス腫瘍を含む。

20

30

【0122】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、卵巣癌、前立腺癌、乳癌、肺癌、黒色腫、頭頸部癌、腸癌（結腸直腸癌）、甲状腺癌、神経膠芽腫、濾胞性リンパ腫、腎癌、ホジキンリンパ腫、肝細胞癌、膵癌、または黒色腫の処置で使用される。

40

【0123】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、骨転移の処置で使用される。

【0124】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、口腔癌、前立腺癌、直腸癌、非小細胞肺癌、口唇癌および口腔癌、肝臓癌、肺癌、肛門癌、腎癌、外陰癌、乳癌、口腔咽頭癌、鼻腔と副鼻腔の癌、上咽頭癌、尿道癌、小腸癌、胆管癌、膀胱癌、卵巣癌、喉頭癌、下咽頭癌、胆嚢癌、結腸癌、結腸直腸癌、頭頸部

50

癌、副甲状腺癌、陰茎癌、膣癌、甲状腺癌、膵癌、食道癌、ホジキンリンパ腫、白血病に関連する障害、菌状息肉腫、または骨髄異形成症候群の処置で使用される。

【0125】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、非小細胞肺癌、膵癌、乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌、または頭頸部癌の処置で使用される。

【0126】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、癌腫、腫瘍、新生物、リンパ腫、黒色腫、神経膠腫、肉腫、または芽細胞腫の処置で使用される。

10

【0127】

いくつかの実施形態では、癌腫は以下からなる群から選択される：癌腫、腺癌、腺様嚢胞癌、腺扁平上皮癌、副腎皮質癌、高分化癌、扁平上皮癌、漿液性癌 (serous carcinoma)、小細胞癌、侵襲性の扁平上皮癌、大細胞癌、膵膵島細胞癌、燕麦細胞癌、扁平上皮癌、未分化癌、疣状癌、腎細胞癌、乳頭状漿液性腺癌 (papillary serous adenocarcinoma)、メルケル細胞癌、肝細胞癌、軟部組織癌、気管支腺癌、毛細管癌 (capillary carcinoma)、バルトリン腺癌腫、基底細胞癌、癌肉腫、乳頭腫/癌腫、明細胞癌、類内膜腺癌、中皮の転移性癌、粘表皮癌、胆管細胞癌、日光角化症、嚢胞腺腫および肝腺腫症。

【0128】

いくつかの実施形態では、腫瘍は以下からなる群から選択される：星状細胞腫瘍、悪性中皮腫、卵巣の胚細胞性腫瘍、テント上方の原始神経外胚葉性腫瘍、ウィルムス腫瘍、下垂体腫瘍、性腺外の胚細胞性腫瘍、ガストリノーマ、胚細胞性腫瘍、栄養膜腫瘍、脳腫瘍、松果体およびテント上方の原始神経外胚葉性腫瘍、下垂体腫瘍、ソマトスタチンを分泌する腫瘍、内胚葉洞腫瘍、カルチノイド、中央の脳星細胞腫、グルカゴン産生腫瘍、肝腺腫、インスリノーマ、髄様上皮腫、形質細胞腫、ピポーマ、および褐色細胞腫。

20

【0129】

いくつかの実施形態では、新生物は以下からなる群から選択される：上皮内新生物、多発性骨髄腫/形質細胞新生物、形質細胞新生物、上皮間扁平上皮細胞新生物、子宮内膜増殖症、限局性結節性過形成、血管内皮腫、リンパ脈管筋腫症、および悪性胸腺腫。

30

【0130】

いくつかの実施形態では、リンパ腫は以下からなる群から選択される：神経系リンパ腫、エイズ関連リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症。

【0131】

いくつかの実施形態では、黒色腫は以下からなる群から選択される：末端黒子型黒色腫、表在拡大型黒色腫、ブドウ膜黒色腫、悪性黒子由来黒色腫、黒色腫、眼球内黒色腫、腺癌結節性黒色腫および血管腫。

【0132】

いくつかの実施形態では、肉腫は以下からなる群から選択される：腺腫、腺肉腫、軟骨肉腫、子宮内膜間質肉腫、ユーイング肉腫、カボジ肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、肉腫、子宮肉腫、骨肉腫、および偽肉腫。

40

【0133】

いくつかの実施形態では、神経膠腫は以下からなる群から選択される：神経膠腫、脳幹神経膠腫、および、視床下部および視経路の神経膠腫。

【0134】

いくつかの実施形態では、芽細胞腫は以下からなる群から選択される：肺芽細胞腫、胸膜肺芽腫、網膜芽細胞腫、神経芽細胞腫、髄芽腫、神経膠芽腫、および、血管芽腫 (hemangioblastomas)。

【0135】

50

繊維症

いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて繊維症を治療する方法が本明細書に開示されている。

【0136】

「繊維症」とは、本明細書で使用されるように、外傷、炎症、組織修復、免疫反応、細胞の増殖、および新生物の後に生じる細胞外マトリックス成分の蓄積を指す。組織繊維症の例としては、限定されないが、肺線維症、腎繊維症、心臓の繊維症、肝臓の硬変と繊維症、皮膚の瘢痕とケロイド、付着、線維腫症、アテローム性動脈硬化、およびアミロイドーシスが挙げられる。

【0137】

いくつかの実施形態において、組織中の繊維症を減らす方法が本明細書で開示され、該方法は繊維症を阻害するのに十分な量で本明細書において開示される化合物に繊維症の細胞または組織を接触させる工程を含む。いくつかの実施形態では、繊維症は線維性疾患を含む。

【0138】

いくつかの実施形態では、繊維症の減少、または線維性疾患の処置は、以下の1つ以上を減らすまたは阻害すること：細胞外マトリックスタンパク質の形成または沈着；前繊維症性の細胞タイプの数（例えば、繊維芽細胞または免疫細胞の数）；繊維症の病変内の細胞のコラーゲンまたはヒドロキシプロリンの含有物；繊維形成タンパク質の発現または活性；あるいは、炎症反応に関連した繊維症の減少を含む。

【0139】

いくつかの実施形態では、繊維症の疾患は原発性の繊維症である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は特発性である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、疾患（例えば、感染症、炎症性疾患、自己免疫疾患、悪性の疾患または癌疾患、および/または、結合疾患）；毒素；発作（例えば、環境危険（例えばアスベスト、炭塵、多環式芳香族炭化水素）、たばこの煙、創傷）；医学的処置（例えば、外科的切開、化学療法、または放射線）、あるいはこれらの組み合わせに関連する（例えば、二次的なものである）。

【0140】

いくつかの実施形態において、線維性疾患は、肺の線維性疾患、肝臓の線維性疾患、心臓または血管系の線維性疾患、腎臓の線維性疾患、皮膚の線維性疾患、胃腸管の線維性疾患、骨髄または造血組織の線維性疾患、神経系の線維性疾患、あるいはこれらの組み合わせである。

【0141】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は、筋肉、腱、軟骨、皮膚（例えば皮膚の表皮または内皮）、心臓の組織、血管組織（例えば、動脈、静脈）、膵臓の組織、肺組織、肝臓組織、腎臓組織、子宮の組織、卵巣の組織、神経の組織、睾丸の組織、腹膜の組織、結腸、小腸、胆管、腸、骨髄、または造血組織の1つ以上から選択された組織に影響を与える。

【0142】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は肺の線維性疾患である。いくつかの実施形態では、肺の線維性疾患は以下の1つ以上から選択される：肺線維症、特発性肺線維症（IPF）、通常間質性肺炎（UIP）、間質性肺疾患、特発性間質性肺炎（CPA）、閉塞性細気管支炎、または気管支拡張症。いくつかの実施形態では、肺の繊維症は、疾患、毒素、発作、医学的処置、またはこれらの組み合わせの二次的なものである。いくつかの実施形態では、肺の繊維症は、以下の1つ以上に関連する：アスベスト肺と珪肺症のような疾患プロセス；職業上の危険；環境汚染物；たばこの煙；自己免疫性の結合組織障害（例えば、関節リウマチ、強皮症、および全身性エリテマトーデス（SLE））；サルコイドーシスなどの結合組織障害；感染症、例えば感染、とりわけ、慢性感染症；限定されないが、放射線療法と薬物療法、例えば、化学療法を含む医学的処置（例えば、プレオマイシン、メトトレキセート、アミオダロン、プスルファン、および/またはニトロフラントイン

10

20

30

40

50

による処置)を含む。いくつかの実施形態では、本発明の方法で処置される肺の線維性疾患は、癌治療、例えば、癌(例えば、扁平上皮癌、精巣癌、ホジキン病)のブレオマイシンを用いる処置に関連する(例えば、二次的なものである)。

【0143】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は肝臓の線維性疾患である。ある実施形態では、肝臓の線維性疾患は以下の1つ以上から選択される：脂肪肝疾患、脂肪症(例えば、非アルコール性の脂肪性肝炎(NASH)、胆汁うっ滞性肝疾患(例えば原発性胆汁性肝硬変(PBC)、硬変、アルコールにより引き起こされた肝臓繊維症、胆管損傷、胆管線維症、胆汁うっ滞、または胆管症)。いくつかの実施形態では、肝線維症としては、限定されないが、アルコール中毒、ウイルス感染、例えば、肝炎(例えばC型、B型、またはD型の肝炎)、自己免疫性肝炎、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、進行性塊状線維症、毒素または刺激薬(例えば、アルコール、医薬品、および環境毒素)への暴露に関連する肝線維症が挙げられる。

10

【0144】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は心臓の線維性疾患である。ある実施形態では、心臓の線維性疾患は、心筋線維症(例えば放射線心筋炎、外科手術手技合併症(例えば、心筋の術後繊維症)、感染症(例えばシャーガス病、細菌、旋毛虫症、または菌による心筋炎)；肉芽腫性の代謝性の貯蔵障害(例えば、心筋症、血色素症)；発達障害(例えば心内膜線維弾性症)；動脈硬化症、あるいは毒素あるいは刺激薬への暴露(例えば、薬物誘発性心筋症、薬物誘発性心毒性、アルコール性心筋症、コバルト中毒または曝露)に関連する心筋線維症である。いくつかの実施形態では、心筋線維症は、心臓の組織の炎症性障害(例えば心筋のサルコイドーシス)に関連する。

20

【0145】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は腎臓の線維性疾患である。いくつかの実施形態では、腎臓の線維性疾患は以下の1つ以上から選択される：腎繊維症(例えば慢性の腎線維症)、損傷/繊維症(例えば糖尿病に関連する慢性の腎症(例えば糖尿病性腎症))に関連する腎症、狼瘡、腎臓の強皮症、糸球体腎炎、巣状分節性糸球体硬化症、ヒト慢性腎疾患(CKD)に関連するIgAの腎線維症(nephropathy renal fibrosis)、慢性の進行性の腎症(CPN)、尿細管間質性繊維症、尿管閉塞、慢性尿毒症、慢性間質性腎炎、放射線腎症、糸球体硬化症、進行性の糸球体腎症(PGN)、内皮/血栓性微小血管障害損傷、HIVに関連する腎症あるいは毒素、刺激薬、または化学療法剤への暴露に関連する繊維症。

30

【0146】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は皮膚の線維性疾患である。いくつかの実施形態では、皮膚の線維性疾患は以下の1つ以上から選択される：皮膚線維症、強皮症、腎原性全身性線維症(例えば、重症の腎不全患者におけるMRIのための造影物質として頻繁に使用されるガドリニウムへの暴露後に結果として生じる)、瘢痕、およびケロイド。

【0147】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は胃腸管の線維性疾患である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は強皮症に関連する繊維症；放射線により誘発された腸繊維症；バレット食道と慢性胃炎のような前腸炎症性障害に関連する繊維症、および/または炎症性腸疾患(IBD)、潰瘍性大腸炎、およびクローン病などの後腸炎症性障害に関連する繊維症の1つ以上から選択される。

40

【0148】

いくつかの実施形態では、繊維性疾患は癒着である。いくつかの実施形態では、癒着は以下の1つ以上から選択される：腹部癒着、腹膜癒着、骨盤癒着症、心膜癒着、硬膜外癒着、腱周囲(peritendinous)または癒着性関節囊炎。

【0149】

いくつかの実施形態では、繊維性疾患は目の繊維性疾患である。いくつかの実施形態では、目の線維性疾患は、緑内障と角膜の不透明化のような目の前部の疾患を含み、いくつ

50

かの実施形態では、目の線維性疾患は、加齢黄斑変性、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、および血管新生緑内障のような目の後部の疾患を含み、いくつかの実施形態では、目の線維性疾患は目の外科手術後の繊維症に起因する。

【0150】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は、骨髄または造血組織の線維性疾患である。いくつかの実施形態では、骨髄の線維性疾患は、原発性の骨髄線維症（原発性骨髄線維症または慢性の特発性の骨髄線維症とも本明細書では呼ばれる）のような骨髄の慢性的な骨髄増殖性新生物の固有の特徴である。いくつかの実施形態では、骨髄繊維症は、クローンの増殖性疾患によって引き起こされた悪性疾患に関連する（例えば、二次的なものである）。いくつかの実施形態では、骨髄繊維症は、血液の障害（例えば、真性赤血球増加、本態性血小板血症、骨髄形成異常、ヘアリー・セル白血病、リンパ腫（例えばホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫）、多発性骨髄腫、または慢性の骨髄性の白血病（CML）の1つ以上から選択された血液の障害に関連する。いくつかの実施形態では、骨髄繊維症は、非血液障害（例えば骨髄への固形腫瘍の転移、自己免疫障害（例えば、全身性エリテマトーデス、強皮症、混合型結合組織障害、または多発性筋炎）、感染（例えば、結核）、またはビタミンD欠乏に関連する続発性上皮小体から選択される非血液障害）に関連する（例えば、二次的なものである）。

10

【0151】

そう痒症

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いてそう痒症を処置する方法本明細書で開示されている。

20

【0152】

そう痒症は、様々な疾患の一般的かつ苦痛を与える症状である局在化されたまたは全身のかゆみを含む疾病である。そう痒症は皮膚に通常生じるが、粘膜などの皮膚以外の部位で生じることもある。そう痒症は、昆虫刺傷に対する、または環境アレルゲン、蕁麻疹、真菌および細菌起源の皮膚病、外部寄生者感染、および痔核に対するアレルギー反応などの過敏症反応によって引き起こされた局所的な皮膚障害の頻繁な徴候である。いくつかの実施形態では、例えば、甲状腺機能低下、甲状腺中毒、真性糖尿病中の粘膜カンジダ症（*mucocandidiasis*）、およびホジキン病を含む全身性疾患によって引き起こされるそう痒症を処置する方法が本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、多くの

30

【0153】

いくつかの実施形態では、肝臓病と肝臓内か肝後方の胆汁うっ滞に関連したそう痒症の発作を処置する方法が本明細書に開示される。そう痒症を引き起こす肝臓病は、原発性胆汁性肝硬変、B型およびC型ウイルス性肝炎、原発性硬化性胆管炎、胆管の癌腫、アルコール性肝硬変、自己免疫性肝炎などを含む。

【0154】

いくつかの実施形態において、乾燥症、皮膚疾病（乾癬、湿疹、日焼け、水虫など）、昆虫刺傷、有毒植物（ウルシツタ、アメリカツタウルシ、ウルシ毒など）、ホジキン病、黄疸、赤血球増加、疥癬、シラミ、ぜん虫類、甲状腺の病気、真性糖尿病、頭部黚糠疹、鉄欠乏性貧血、寄生虫感染、薬物、胆汁うっ滞、妊娠、HIV感染、あるいはかゆみまたはそう痒症の他の原因に関連するそう痒症といった様々な原因に起因するそう痒症を処置する方法である。

40

【0155】

炎症

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて、炎症性の疾患、疾病、または障害を処置する方法が本明細書で開示される。

【0156】

本開示で使用されるように、「炎症」とは、発赤、熱、腫れ、および疼痛を特徴とし、

50

機能不全または移動度の減少を含む、様々なタイプの損傷または感染に対する周知の局所的な反応を指す。

【0157】

気道疾患

本明細書に開示される化合物を処置することができる炎症性の疾病、疾患、および障害は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、嚢胞性線維症、および喘息のような肺性の炎症を含む気道疾患を含んでいる。COPDは主として2つの関連する疾患：慢性気管支炎と気腫で構成される。両方の疾患において、気道を通して肺から出る空気の流れの慢性的な閉塞があり、閉塞は一般に永続的であり、時間とともに進行性である。

【0158】

喘息は、気管支の炎症と逆説的な狭窄を特徴とする肺の気道の慢疾患である。喘息は、外因性喘息（アレルギー性喘息）、内因性喘息（非アレルギー性喘息）、混合型喘息（外因性と内因性のぜん息）、トルエンジイソシアネート、ポリ塩化ビニル、無水フタル酸、トリメリット酸無水物、プリカト酸（pluronic acid）（ベイスギ木）、または白金もしくはニッケルなどの金属塩といった薬剤によって引き起こされる職業喘息、あるいは薬物喘息（アスピリン喘息または非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）によって引き起こされる喘息を含む）、運動誘発喘息、および、咳喘息を含むT細胞作用により媒介される喘息性の疾病を含む。いくつかの実施形態では、喘息は、T細胞機能により媒介されるアレルギー性または非アレルギー性の喘息性疾患である。

【0159】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物を用いて喘息を処置する方法が本明細書で開示されている。喘息の個体において、LPAを含む正常な修復メディエーターの放出は悪化するか、あるいは、修復メディエーターの作用は不適切に延長され、不適切な気道リモデリングを引き起こす。喘息で見られる再構築された気道の主要な構造の特徴は、網状板（気道上皮細胞の真下の基底膜のような構造）の肥厚化、筋線維芽細胞の数と活性の増加、平滑筋層の肥厚化、粘液腺の数と粘液分泌の増加、および、気道壁の全体での結合組織と毛細血管床の変質を備える。いくつかの実施形態では、ATXおよび/またはLPAは、気道のこうした構造変化の一因である。いくつかの実施形態では、ATXおよび/またはLPAは、喘息中の急性の気道過敏性に関与する。再構築された喘息気道の管腔は気道壁の濃厚化により狭くなり、それにより空気の流れが減少する。いくつかの実施形態では、LPAは長期的な構造のリモデリングと喘息気道の急性の過敏性の一因である。いくつかの実施形態では、LPAは、喘息の急性増悪期の主要な特徴である応答性亢進の一因である。

【0160】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いてCOPDを処置または予防する方法が本明細書で開示されている。用語「慢性閉塞性肺疾患（COPD）」は、慢性気管支炎、気腫、および閉塞性細気管支炎を含む肺疾患の群を指す。こうした疾患の中で最も一般的なものは慢性気管支炎と気腫である。COPDの人は慢性気管支炎または気腫のいずれかに罹っていることがあるが、こうした2つの疾患の症状の混じり合ったものを持つ人もいる。気腫は通常環境そのものによって、通常は、長期的な喫煙の結果として引き起こされる肺への損傷に起因するが、気腫も肺の中の1-抗トリプシンの先天的な欠損によって引き起こされることもあり、この種の気腫は通常遺伝する。

【0161】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて慢性気管支炎を処置する方法が本明細書で開示されている。慢性気管支炎（CB）は通常は感染によって二次的に起こる1つ以上の気管支の炎症であり、少なくとも連続して2年間少なくとも3か月間続く再発性の咳を伴って、気管支中の粘液の過剰な生成を特徴とする。CBは肺の主要な非喘息性の疾患である。たばこの煙、環境汚染、慢性感染症、および様々な遺伝的異常を含む様々な要因がCBを引き起こす。こうした要因のうち、たばこの煙が最も一般的である。肺の病理変化は以下を含む：（1）気管支中の粘液分泌腺の肥大および増殖、（

10

20

30

40

50

2) 杯細胞の増加、(3) 纖毛の消失または損傷、および(4) 慢性的な炎症性変化および末梢気道の狭窄。

【0162】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて気腫を処置する方法が本明細書で開示されている。気腫は、通常は長期的な喫煙によって引き起こされる肺の中の肺胞嚢への損傷に起因する肺の疾病である。この損傷は組織中の空気の病的な蓄積をもたらす。

【0163】

インピボのLPAの投与は、気道過敏性、かゆみ-引っかけ傷反応、好酸球と好中球の浸潤および活性化、血管リモデリング、および侵害受容性の屈筋反応を含む。LPAはさらにマウスとラットのマスト細胞からのヒスタミン放出を引き起こす。急性アレルギー反応では、ヒスタミンは、平滑筋の収縮、血漿滲出、および粘液の生産などの様々な反応を引き起こす。漏出とその後の気道壁浮腫が気道過敏性の発症の一因であることから、血漿滲出は気道において重要である。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて急性アレルギー反応による血漿滲出を減らす方法が本明細書で開示されている。

【0164】

自己免疫疾患

本明細書に記載される方法は、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物を用いる自己免疫疾患または障害の処置、リスクの軽減、および、その発症を遅らせるための方法を含む。自己免疫疾患の例としては、限定されないが、円形脱毛症、狼座、強直性脊椎炎、メニエール病、抗リン脂質抗体症候群、混合結合組織病、自己免疫性のアジソン病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、自己免疫性肝炎、尋常性天疱瘡、ベーチェット病、悪性貧血、水疱性類天疱瘡、結節性多発関節炎、心筋症、多発性軟骨炎、セリアックスブルー皮膚炎、多腺性症候群、慢性疲労症候群(CFIDS)、リウマチ性多発生筋痛、慢性の炎症性脱髄、多発性筋炎および皮膚筋炎、慢性炎症性多発性ニューロパシー、原発性無ガンマグロブリン血症、チャージ-ストラウス症候群、原発性胆汁性肝硬変、癩痕性類天疱瘡、乾癬、クレスト症候群、指虚血現象、寒冷凝集素症、ライター症候群、クローン病、リウマチ熱、円盤状ループス、関節リウマチ、本態性混合型クリオグロブリン血症サルコイドーシス、線維筋痛、強皮症、グレーブス病、シェーグレン症候群、ギランバレー-スティッフマン症候群、橋本甲状腺炎、高安動脈炎、特発性肺線維症、側頭動脈炎/巨細胞性動脈炎、特発性血小板減少症紫斑(ITP)、潰瘍性大腸炎、IgA腎症、ブドウ膜炎、インスリン依存型糖尿病(I型)、糖尿病(II型)、血管炎、扁平苔癬、および尋常性白斑が挙げられる。

【0165】

他の炎症性障害

本明細書に記載される方法は、いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法を用いて、以下のような他の炎症性の疾病または疾患の処置、その危険の軽減、およびその発症を遅らせるための方法を含む：(a) 角膜潰瘍に関連した目の炎症のように、巨大乳頭結膜炎、眼瞼炎、cheilazion、ブドウ膜炎、眼乾燥、手術後の炎症およびコンタクトレンズは、炎症を関連させた；(b) 枯草熱、鼻炎、季節性アレルギー性結膜炎、春季結膜炎、および他の好酸球を媒介とした疾病などのアレルギー性疾患；(c) 乾癬、接触皮膚炎、湿疹、感染性の皮膚潰瘍、開放創、および蜂巣炎などの皮膚病；(d) 敗血症、敗血症性ショック、脳炎、感染性関節炎、エンドトキシンショック、グラム陰性ショック、ヤリッシュ・ヘルクスハイマー反応、帯状疱疹、中毒性ショック、大脳マラリア、細菌性髄膜炎、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、ライム病、およびHIV感染を含む感染症；(e) 癌やHIVに続発する悪液質などの消耗性疾患；(f) 移植拒絶反応を含む器官、組織、または細胞の移植(例えば、骨髄、角膜、腎臓、肺、肝臓、心臓、皮膚、膵島)による炎症、および移植片対宿主疾患；(g) アムホテリシンB処置の副作用、免疫抑制療法、例えば、インターロイキン2による処置の副作用、OKT3処置の副作用

10

20

30

40

50

、GM-CSF処置の副作用、シクロスポリン処置の副作用、およびアミノグリコシド処置の副作用を含む薬物療法の副作用、口内炎、ならびに免疫抑制による粘膜炎；(h)心臓血管の疾患、循環系障害を含んでいること、炎症反応によって引き起こされたか激昂させられた、虚血、アテローム性動脈硬化、末梢血管疾患、血管形成術後の再狭窄、炎症性の大動脈瘤、血管炎、脳卒中、脊髄損傷、うっ血性心不全、出血性ショック、虚血/再灌流障害、クモ膜下出血後の血管痙攣、血管痙攣、次の脳血管発作、胸膜炎、心膜炎、および糖尿病の心臓血管の合併症；(i)腹膜透析による心膜炎を含む透析；(j)痛風；および、(k)熱傷、酸、アルカリなどによる化学薬品または熱により引き起こされた炎症。

【0166】

肥満

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物を用いて、肥満および/または糖尿病を処置する方法が本明細書で開示されている。

【0167】

ATXは脂肪細胞により放出されるlysoPLD活性の原因であり、LPA依存性のメカニズムにより前脂肪細胞増殖に対してパラクリン調節を行う。加えて、ATXは脂肪細胞分化の間に遺伝子肥満中でアップレギュレートされる。ある例では、ATX mRNAはdb/dbマウスからの脂肪細胞中でアップレギュレートされ、ATXのアップレギュレーションが重篤な2型糖尿病表現型と脂肪細胞のインシュリン抵抗性と関連することを示唆している。いくつかの例では、脂肪細胞中のATXのアップレギュレーションは2型糖尿病に関連している。

【0168】

「肥満」は、本明細書で使用されるように、過剰な体脂が健康に対して副作用を及ぼし、健康に関する問題を増大させかねない程度まで蓄積した医学的状态を指す。いくつかの実施形態では、「肥満」は体重増加を指し、これは全体重の少なくとも5%である。いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物を用いて閉経後の肥満および/または内臓の肥満を処置する方法が本明細書で開示されている。

【0169】

眼内圧

いくつかの実施形態において、緑内障に関連する眼内圧の上昇を処置する方法が本明細書で開示されている。

【0170】

緑内障は盲目の主要原因の1つであり、眼内圧(IOP)の上昇を特徴とする。IOPは、緑内障を発症する主要な危険因子であり、IOPが低下すると緑内障を発症するリスクは減少する。目の低血圧の治療は緑内障処置の頼みの綱である。IOPの上昇は小柱状の経路を通る眼房水(AH)のドレナージの減少に起因し、オートタキシン活性はヒトのAH中の豊富なタンパク質である。オートタキシンはヒトの小柱網細胞によって分泌され、ATX活性は緑内障患者で著しく上昇する。小分子阻害剤の局所的かつ前房内の送達によるAH中のオートタキシン活性の阻害により、結果としてウサギのIOPを減少させる。

【0171】

神経障害性疼痛

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物を用いて、神経障害性疼痛を処置する方法が本明細書で開示されている。

【0172】

LPAは脱髄と同様に神経障害性疼痛も引き起こし、疼痛に関連するタンパク質発現はLPA1によって変化する。いくつかの例では、ATXのヘテロ接合ノックアウトマウスは、野性型マウスと比較して神経損傷により誘発された神経障害性疼痛の約50%の回復を示す。リゾホスファチジルコリン(LPC)は神経障害性疼痛を引き起こすことが知られている。ある例において、LPCにより引き起こされた神経障害性疼痛は、ATXのヘ

10

20

30

40

50

テロ接合ノックアウトマウスでは一部減少する。

【0173】

神経障害性疼痛は損傷から神経まで結果として生じる。組織傷害によって引き起こされた即時の疼痛とは対照的に、いくつかの実施形態では、神経障害性疼痛は外傷の数日後または数か月後に発症する。加えて、神経障害性疼痛はしばしば永続的であるか、または慢性的であり、自然に、または通常痛みのない刺激の結果、生じることがある。

【0174】

化合物

その薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、活性代謝物、および薬学的に許容可能な溶媒和物を含む本明細書に記載される化合物は、オートタキシン阻害剤である。

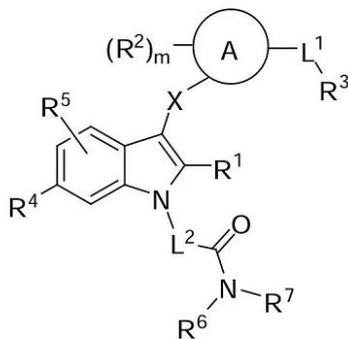
10

【0175】

1つの態様では、式(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が本明細書に記載されており、

【0176】

【化21】



20

式 (I)

式中、

R^1 は、H、D、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ 重水素化アルキルであり、

30

X は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、または $-S(=O)_2-$ であり、

環 A は、単環式のアリール、二環式のアリール、単環式のヘテロシクロアルキル、単環式のヘテロアリール、または二環式のヘテロアリールであり、

R^2 はそれぞれ、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり、

40

m は 0、1、または 2 であり、

L^1 は存在しないか、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキレン、または $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、

R^3 は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-OH$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-C(=O)NH SO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)NH - OH$ 、 $-C(=O)NH - CN$ 、 $-SO_2NHC(=O)R^9$ 、 $-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、テトラゾリル、またはカルボン酸生物学的等価体であり、

50

R⁴ は、H、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR⁹、-SR⁹、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-OCO₂R⁹、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-OC(=O)N(R¹⁰)₂、-NHC(=O)R⁹、-NHC(=O)OR⁹、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄フルオロアルキル、C₁-C₄重水素化アルキル、C₁-C₄ヒドロキシアルキル、C₁-C₄ヘテロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり、

R⁵ は、H、ハロゲン、-CN、-OH、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄フルオロアルキル、C₁-C₄重水素化アルキル、C₁-C₄アルコキシ、またはC₁-C₄フルオロアルコキシであり、

L² は存在しないか、C₁-C₆アルキレンであり、

R⁶ は、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆重水素化アルキル、またはC₃-C₈シクロアルキルであり、

R⁷ は、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆重水素化アルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、-C(=O)R⁹、または-S(=O)₂R⁹であり、R⁷が置換される場合、R⁷は1~4つのR⁸基で置換され、

あるいは、R⁶とR⁷は、それらが付けられる窒素原子と一緒に、1-4のR⁸と0または1つのR¹²基で置換される非置換のN含有複素環または置換されたN含有複素環を形成し、

R⁸とR¹²の置換基はそれぞれ、H、ハロゲン、OH、-CN、-NO₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆重水素化アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、-C(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、S(=O)R⁹、SR⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-OCO₂R⁹、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-OC(=O)N(R¹⁰)₂、-NHC(=O)R⁹、-NHC(=O)OR⁹、置換または非置換のアリール、C₁-C₆アルキレン - 置換または非置換のアリール、-Y-C₁-C₆アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、C₁-C₆アルキレン - 置換または非置換のヘテロアリール、および-Y-C₁-C₆アルキレン - 置換または非置換のヘテロアリールからなる群から独立して選択され、YはOまたはSであり、

あるいは、同じ炭素原子上の2つのR⁸置換基は一緒に=Oを形成し、あるいは、同じまたは異なる炭素原子上の2つのR⁸置換基は一緒に-NR¹¹-、-S(=O)_n、および-O-から選択される環に0、1、2、または3つのヘテロ原子を含む置換または非置換の環を形成し、

nは、0、1、または2であり、

R⁹ は、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆重水素化アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、C₁-C₄アルキレン - 置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、C₁-C₄アルキレン - 置換または非置換の単環式のヘテロアリール、置換または非置換の二環式のヘテロアリール、あるいはC₁-C₄アルキレン - 置換または非置換の二環式のヘテロアリールであり、

R¹⁰ はそれぞれ、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆重水素化アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、C₁-C₄アルキレン - 置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、C₁-C₄アルキレン - 置換または非置換の単環式のヘテロアリール、置換または非置換の二環式のヘテロアリール、あるいはC₁-C₄アルキレン - 置換または非置換の

10

20

30

40

50

二環式のヘテロアリールから独立して選択され、あるいは、

同じN原子に付けられる2つの R^{10} 基はそれらが付くN原子と一緒に、置換または非置換の複素環を形成し、および、

R^{11} は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル - $C(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、置換または非置換のアリール、 $C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは $C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のヘテロアリールである。

【0177】

あらゆる実施形態について、置換基は列挙された代替物の部分集合の中から選択される。例えば、いくつかの実施形態では、Xは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、または $-S(=O)_2-$ である。他の実施形態では、Xは $-(O)-$ または $-S-$ である。他の実施形態では、Xは $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、または $-S(=O)_2-$ である。いくつかの実施形態では、Xは $-S-$ である。

10

【0178】

いくつかの実施形態では、 R^{11} は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル - $C(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、置換または非置換のアリール、 $C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは $C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^{11} は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル - $C(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、置換または非置換のフェニル、 $C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは $C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^{11} はH、 $C_1 - C_6$ アルキル、あるいは $C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のフェニルである。いくつかの実施形態では、 R^{11} はHまたは $C_1 - C_6$ アルキルである。

20

【0179】

いくつかの実施形態において、 R^6 と R^7 は、それらが付けられる窒素原子と一緒に、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、またはピペリジンを形成し、それらが付いている窒素原子と一緒に R^6 と R^7 により形成される環は非置換型であるか、あるいは1-4の R^8 と0または1つの R^{12} 基で置換される。

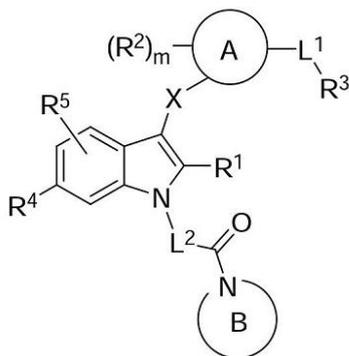
30

【0180】

いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それらが付いている窒素原子と一緒に、非置換のN含有複素環、あるいは1-4の R^8 と0または1つの R^{12} 基で置換される、置換されたN含有複素環である環Bを形成する。いくつかの実施形態では、化合物は式(II)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0181】

【化 2 2】



式 (II)

式中、

環 B は、非置換型であるか、あるいは 1 - 4 の R^8 と 0 または 1 つの R^{12} 基で置換される、N 含有単環式または二環式の複素環であり、

R^8 置換基はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、OH、-CN、-NO₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆重水素化アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、-C(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、S(=O)R⁹、SR⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-OCO₂R⁹、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-OC(=O)N(R¹⁰)₂、-NHC(=O)R⁹、-NHC(=O)OR⁹、置換または非置換のアリール、C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のアリール、-Y-C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のヘテロアリール、あるいは-Y-C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のヘテロアリールであり、YはOまたはSであり、

あるいは、同じ炭素原子上の 2 つの R^8 置換基は一緒に =O を形成し、あるいは、同じまたは異なる炭素原子上の 2 つの R^8 置換基は一緒に -NR¹¹-、-S(=O)_n、および -O- から選択される環に 0、1、2、または 3 つのヘテロ原子を含む置換または非置換の環を形成し、

n は 0、1、または 2 である。

【0182】

いくつかの実施形態では、環 B は、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル (piperzinylyl)、インドリニル、アザインドリニル (aza-indolinylyl)、イソインドリニル、アザイソインドリニル (aza-isolindolinylyl)、インドリノニル (indolinonylyl)、アザインドリノニル、テトラヒドロキノリニル、アザテトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、またはアザテトラヒドロイソキノリニルであり、環 B は非置換型であるか、あるいは 1 - 4 の R^8 と 0 または 1 つの R^{12} 基で置換される。いくつかの実施形態では、環 B は、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、またはピペリジニルであり、環 B は非置換型であるか、あるいは 1 - 4 の R^8 と 0 または 1 つの R^{12} 基で置換される。

【0183】

いくつかの実施形態では、

【0184】

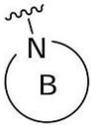
10

20

30

40

【化23】

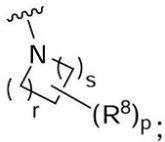


は、

【0185】

【化24】

10

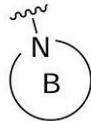


であり、rは1、2、3、または4であり、sは0、1、または2であり、pは0、1、2、3、または4である。いくつかの実施形態では、

【0186】

【化25】

20

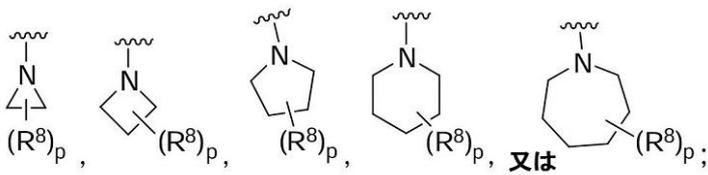


は、

【0187】

【化26】

30

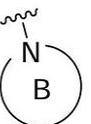


であり、pは0、1、2、3、または4である。いくつかの実施形態では、pは0、1、または2である。いくつかの実施形態では、pは1または2である。いくつかの実施形態では、pは2である。いくつかの実施形態では、pは1、2、3、または4である。いくつかの実施形態では、

【0188】

【化27】

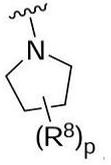
40



は、

【0189】

【化28】



である。

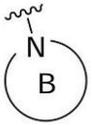
【0190】

いくつかの実施形態では、

10

【0191】

【化29】

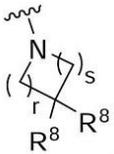


は、

【0192】

【化30】

20

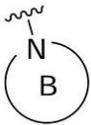


であり、rは1、2、3、または4であり、sは0、1、または2である。いくつかの実施形態では、

【0193】

【化31】

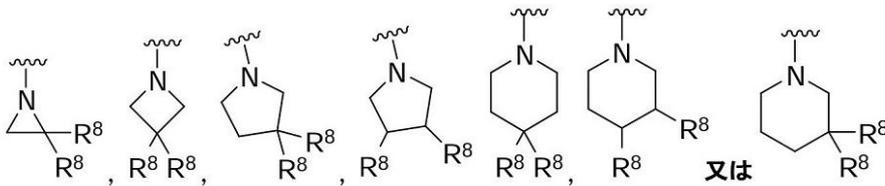
30



は、

【0194】

【化32】

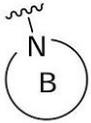


40

であり、いくつかの実施形態では、

【0195】

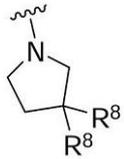
【化 3 3】



は、

【 0 1 9 6】

【化 3 4】



10

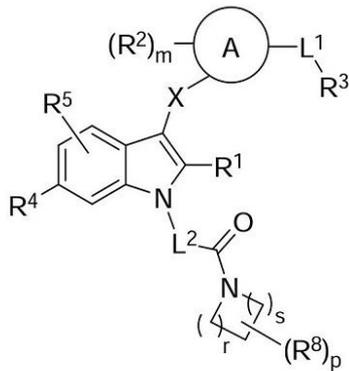
である。

【 0 1 9 7】

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物は以下の構造を有し、

【 0 1 9 8】

【化 3 5】



20

30

式中、

p は 0、1、2、3、または 4 であり、

r は 1、2、3、または 4 であり、

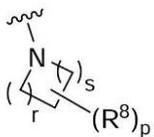
s は 0、1、または 2 である。

【 0 1 9 9】

いくつかの実施形態では、

【 0 2 0 0】

【化 3 6】

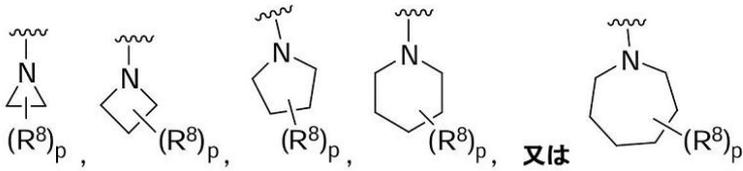


40

は、

【 0 2 0 1】

【化37】

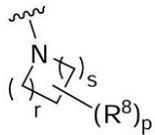


であり、 p は 0、1、2、3、または 4 である。いくつかの実施形態では、

【0202】

【化38】

10

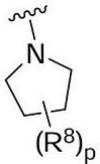


は、

【0203】

【化39】

20



である。いくつかの実施形態では、 p は 0、1、または 2 である。いくつかの実施形態では、 p は 2 である。

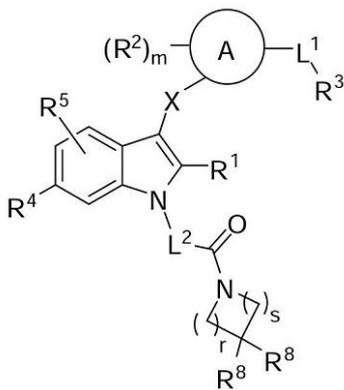
【0204】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (III) の構造を有し、

【0205】

【化40】

30



式 (III)

40

式中、

r は 1、2、3、または 4 であり、

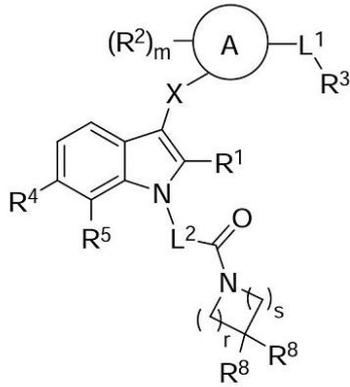
s は 0、1、または 2 である。

【0206】

いくつかの実施形態では、式 (III) の化合物は以下の構造を有し、

【0207】

【化 4 1】



10

式中、

r は 1、2、3、または 4 であり、

s は 0、1、または 2 である。

【0208】

いくつかの実施形態では、 X は -S- である。

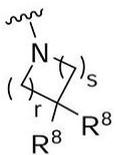
【0209】

いくつかの実施形態では、

【0210】

20

【化 4 2】

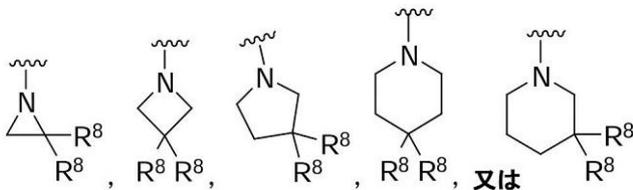


は、

【0211】

【化 4 3】

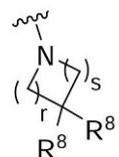
30



である。いくつかの実施形態では、

【0212】

【化 4 4】

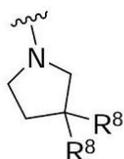


40

は、

【0213】

【化 4 5】



である。

【 0 2 1 4 】

いくつかの実施形態では、環 A は、フェニル、ナフチル、1 - 2 の N 原子と 0 - 1 の O または S 原子を含む単環式のヘテロシクロアルキル、1 - 4 の N 原子と 0 または 1 つの O または S 原子を含む単環式のヘテロアリアル、0 - 4 の N 原子と 1 つの O または S 原子を含む単環式のヘテロアリアル、1 - 4 の N 原子と 0 または 1 つの O または S 原子を含む二環式のヘテロアリアル、あるいは 0 - 4 の N 原子と 1 つの O または S 原子を含む二環式のヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、環 A は、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。いくつかの実施形態では、環 A はフェニル、ナフチル、インダニル、またはインデニルである。いくつかの実施形態では、環 A は、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。いくつかの実施形態では、環 A は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。

10

20

【 0 2 1 5 】

いくつかの実施形態では、環 A は 1, 3 - フェニレン、または 2, 6 - ピリジニレンである。いくつかの実施形態では、環 A は 1, 3 - フェニレンである。いくつかの実施形態では、環 A は 2, 6 - ピリジニレンである。

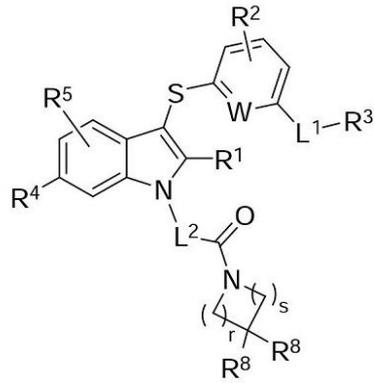
30

【 0 2 1 6 】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (I V) の以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【 0 2 1 7 】

【化 4 6】



式 (IV)

10

式中、

WはCH、CF、またはNである。

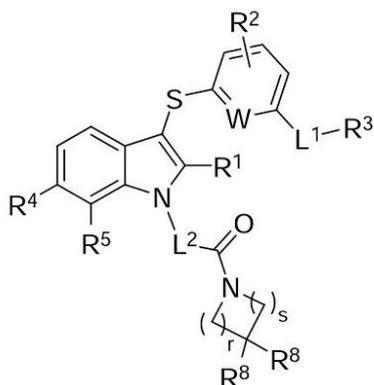
【0218】

いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物は以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

20

【0219】

【化 4 7】



30

式中、

WはCH、CF、またはNである。

【0220】

いくつかの実施形態では、環Aは、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、またはチアジアゾリルである。

40

【0221】

いくつかの実施形態では、環Aは、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。

【0222】

いくつかの実施形態では、L²は存在しないか、または、C₁-C₄アルキレンである。いくつかの実施形態では、L²は存在しないか、-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、または-(CH₂)₂-である。

【0223】

50

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 はハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 Cl 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、シクロプロピル、または $-CF_3$ である。

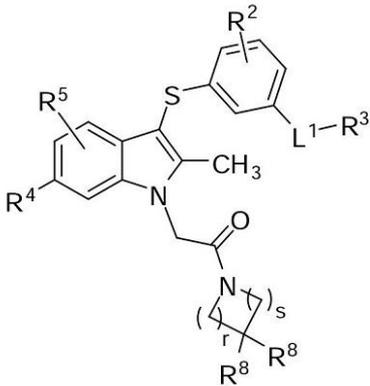
【0224】

いくつかの実施形態では、化合物は式(V)の以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0225】

【化48】

10



式(V)

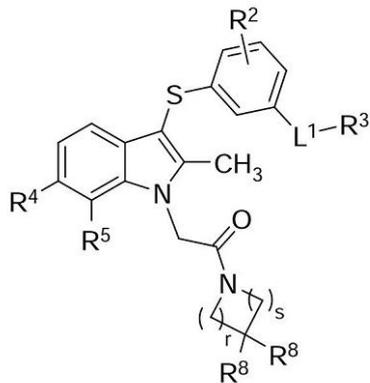
20

【0226】

いくつかの実施形態では、式(V)の化合物は以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0227】

【化49】



30

【0228】

いくつかの実施形態では、2つの R^8 置換基はともに結合して、置換または非置換のシクロアルキルあるいは置換または非置換のヘテロシクロアルキルを形成する。

40

【0229】

いくつかの実施形態では、2つの R^8 置換基はともに結合して、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、2つの R^8 置換基はともに結合して、非置換型の $C_3 - C_8$ シクロアルキルを形成する。

【0230】

いくつかの実施形態では、2つの R^8 置換基はともに結合して、 $-NR^{11}$ - または $-O-$ から選択される1つ、2つ、または3つのヘテロ原子を含有する置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0231】

50

いくつかの実施形態では、2つのR⁸置換基はともに結合して=Oを形成する。

【0232】

いくつかの実施形態では、R⁸置換基はそれぞれ、H、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆重水素化アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、置換または非置換のアリール、-C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のアリール、-O-C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のヘテロアリール、あるいはO-C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のヘテロアリールからなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、R⁸置換基はそれぞれ、H、-OH、-CN、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、またはC₁-C₆重水素化アルキルからなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、R⁸置換基はそれぞれ、H、-OH、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、または-CH₂CF₃からなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、R⁸置換基はそれぞれ、H、-OH、-CN、-CH₃、-CH₂F、-CHF₂、または-CF₃からなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、R⁸置換基はそれぞれ、H、-OH、-CN、-CH₃、または-CF₃からなる群から独立して選択される。

10

20

【0233】

いくつかの実施形態において、R⁶とR⁷はそれらが付いている窒素原子と一緒にピロリジン(pyrridine)を形成し、それらが付いている窒素原子と一緒にR⁶とR⁷により形成される環は2つのR⁸基で置換され、R⁸置換基はそれぞれ、H、-OH、-CN、-CH₃、または-CF₃からなる群から独立して選択される。

【0234】

いくつかの実施形態では、R⁸置換基はそれぞれ独立して、H、C₁-C₆アルキル、-CN、置換または非置換のアリール、C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のアリール、-O-C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のヘテロアリール、あるいはO-C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のヘテロアリールである。

30

【0235】

いくつかの実施形態では、R⁸置換基はそれぞれHである。

【0236】

いくつかの実施形態では、R⁸置換基はそれぞれ異なる。いくつかの実施形態では、R⁸置換基はそれぞれ同じである。

【0237】

いくつかの実施形態において、2つのR⁸置換基がともに結合して、環を形成する場合、ともに結合した2つのR⁸により形成される環は非置換型であるか、あるいはオキソ(=O)、ハロゲン、OH、-CN、-NO₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆重水素化アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、-C(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、S(=O)R⁹、SR⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-OCO₂R⁹、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-OC(=O)N(R¹⁰)₂、-NHC(=O)R⁹、-NHC(=O)OR⁹、置換または非置換のアリール、C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のアリール、-Y-C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のヘテロアリール、あるいは-Y-C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のヘテロアリールから独立して選択される、1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で置換さ

40

50

れ、YはOまたはSである。

【0238】

いくつかの実施形態において、2つのR⁸置換基がともに結合して、環を形成する場合、ともに結合した2つのR⁸により形成される環は非置換型であるか、あるいはオキソ(=O)、ハロゲン、OH、-CN、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆重水素化アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、-C(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、S(=O)R⁹、SR⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-OCO₂R⁹、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-OC(=O)N(R¹⁰)₂、-NHC(=O)R⁹、-NHC(=O)OR⁹、置換または非置換のアリール、C₁-C₂アルキレン-置換または非置換のアリール、-Y-C₁-C₂アルキレン-置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、C₁-C₂アルキレン-置換または非置換のヘテロアリール、あるいは-Y-C₁-C₂アルキレン-置換または非置換のヘテロアリールから独立して選択される1または2の置換基で置換され、YはOまたはSである。

10

【0239】

いくつかの実施形態では、2つのR⁸置換基はともに結合して、=Oを形成する。

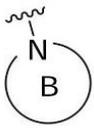
【0240】

いくつかの実施形態では、

【0241】

20

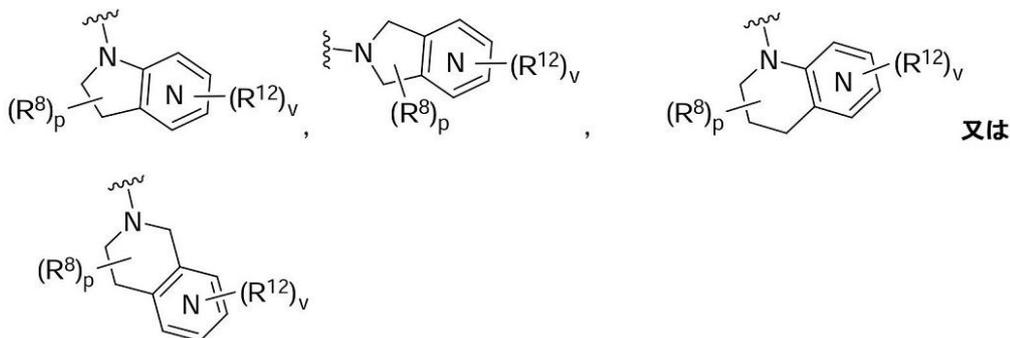
【化50】



は、

【0242】

【化51】



30

であり、環Nはフェニル、あるいは1つまたは2つの窒素原子を含有する6-員のヘテロアリールであり、pは0、1、2、3、または4であり、vは0または1である。

40

【0243】

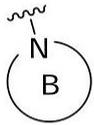
いくつかの実施形態では、環Nはフェニル、あるいは1つまたは2つの窒素原子を含有する6-員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環Nはフェニル、あるいは1つの窒素原子を含有する6-員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環Nはフェニルである。いくつかの実施形態では、環Nは1つの窒素原子を含有する6-員のヘテロアリールである。

【0244】

いくつかの実施形態では、

【0245】

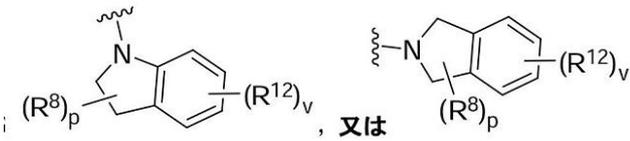
【化52】



は、

【0246】

【化53】

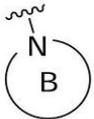


10

であり、pは0、1、2、3、または4であり、vは0または1である。いくつかの実施形態では、

【0247】

【化54】

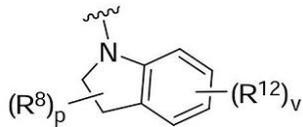


20

は、

【0248】

【化55】



30

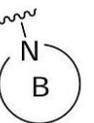
である。

【0249】

いくつかの実施形態では、

【0250】

【化56】

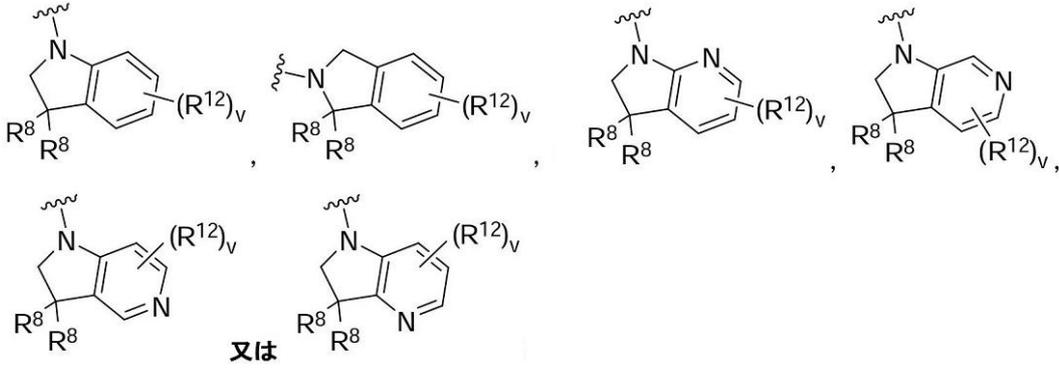


40

は、

【0251】

【化57】



10

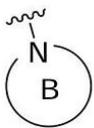
であり、および、vは0または1である。

【0252】

いくつかの実施形態では、

【0253】

【化58】

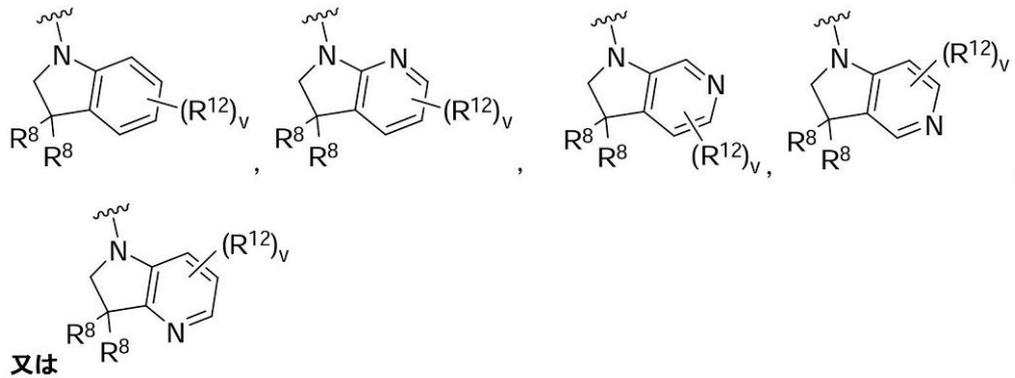


20

は、

【0254】

【化59】

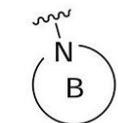


30

であり、および、vは0または1である。いくつかの実施形態では、

【0255】

【化60】

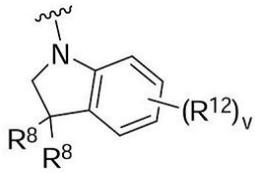


40

は、

【0256】

【化 6 1】



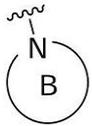
であり、および、 v は 0 または 1 である。

【 0 2 5 7】

いくつかの実施形態では、

【 0 2 5 8】

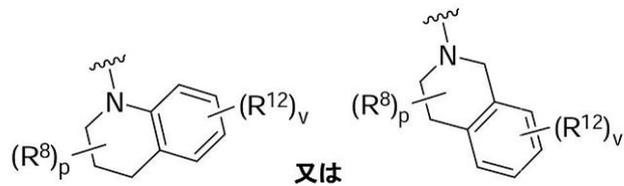
【化 6 2】



は、

【 0 2 5 9】

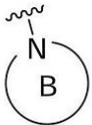
【化 6 3】



であり、 p は 0、1、2、3、または 4 であり、 v は 0 または 1 である。いくつかの実施形態では、

【 0 2 6 0】

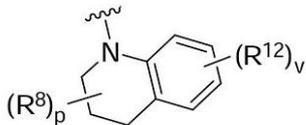
【化 6 4】



は、

【 0 2 6 1】

【化 6 5】



である。

【 0 2 6 2】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (VI) の以下の構造を有し、

【 0 2 6 3】

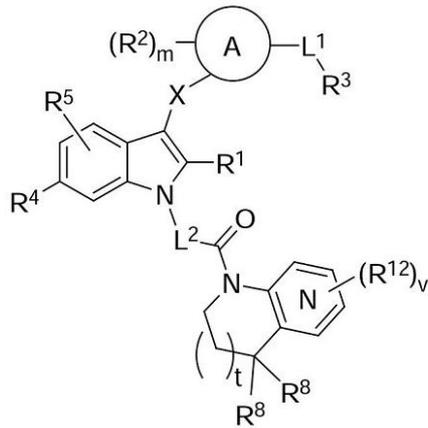
10

20

30

40

【化 6 6】



式 (VI)

式中、

環 N は、フェニル、あるいは 1 つまたは 2 つの窒素原子を含有する 6 - 員のヘテロアリアルであり、

R⁸ 置換基はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、OH、-CN、-NO₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆重水素化アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、-C(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、S(=O)R⁹、SR⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-OCO₂R⁹、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-OC(=O)N(R¹⁰)₂、-NHC(=O)R⁹、-NHC(=O)OR⁹、置換または非置換のアリール、C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のアリール、-Y-C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリアル、C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のヘテロアリアル、あるいは-Y-C₁-C₆アルキレン-置換または非置換のヘテロアリアルであり、

Y は O または S であり、

あるいは、2 つの R⁸ 置換基は一緒に -NR¹¹-、-S(=O)_n、および -O- から選択される環に 0、1、2、または 3 つのヘテロ原子を含む置換または非置換の環を形成し、

n は、0、1、または 2 であり、

t は 0 または 1 であり、

R¹² はそれぞれ、H、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR⁹、-SR⁹、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-OCO₂R⁹、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-OC(=O)N(R¹⁰)₂、-NHC(=O)R⁹、-NHC(=O)OR⁹、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆重水素化アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換の C₃-C₁₀シクロアルキル、置換または非置換の C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリアルから独立して選択され、および、

v は 0 または 1 である。

【0264】

いくつかの実施形態では、t は 0 である。いくつかの実施形態では、t は 1 である。

【0265】

いくつかの実施形態では、式 (VI) の化合物は以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0266】

10

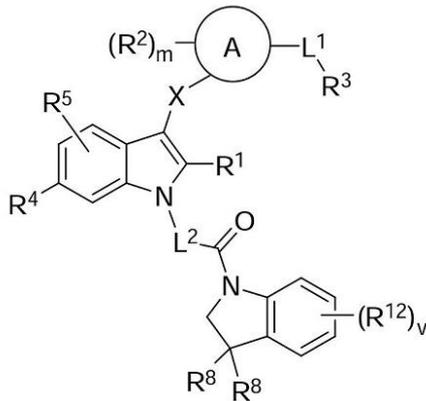
20

30

40

50

【化 6 7】



10

【 0 2 6 7】

いくつかの実施形態では、Xは-Sである。

【 0 2 6 8】

いくつかの実施形態では、環Aは、フェニル、ナフチル、1-2のN原子と0-1のOまたはS原子を含む単環式のヘテロシクロアルキル、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子を含む単環式のヘテロアリアル、0-4のN原子と1つのOまたはS原子を含む単環式のヘテロアリアル、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子を含む二環式のヘテロアリアル、あるいは0-4のN原子と1つのOまたはS原子を含む二環式のヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、環Aは、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。いくつかの実施形態では、環Aはフェニル、ナフチル、インダニル、またはインデニルである。いくつかの実施形態では、環Aは、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。いくつかの実施形態では、環Aは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。

20

30

【 0 2 6 9】

いくつかの実施形態では、環Aは1,3-フェニレン、または2,6-ピリジニレンである。いくつかの実施形態では、環Aは1,3-フェニレンである。いくつかの実施形態では、環Aは2,6-ピリジニレンである。

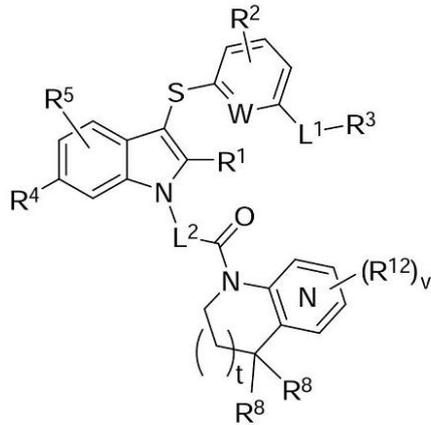
【 0 2 7 0】

いくつかの実施形態では、化合物は式(VII)の以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

40

【 0 2 7 1】

【化68】



式 (VII)

10

式中、

WはCH、CF、またはNである。

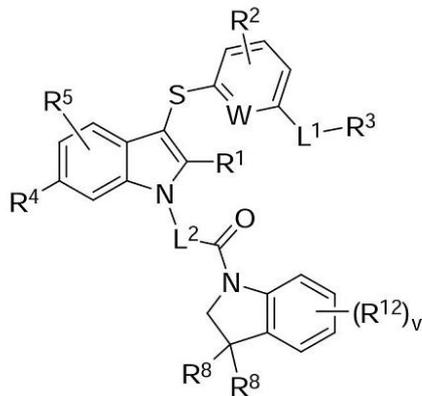
【0272】

いくつかの実施形態では、式(VII)の化合物は以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

20

【0273】

【化69】



30

式中、

WはCH、CF、またはNである。

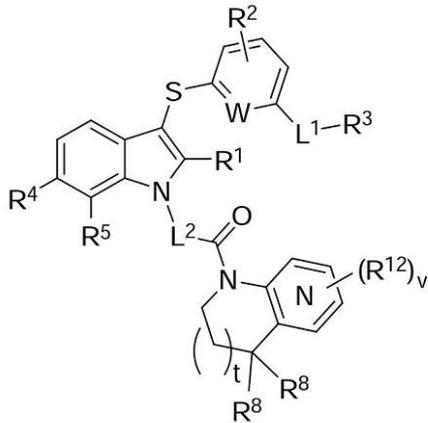
【0274】

いくつかの実施形態では、式(VII)の化合物は以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0275】

40

【化 7 0】



10

式中、

WはCH、CF、またはNである。

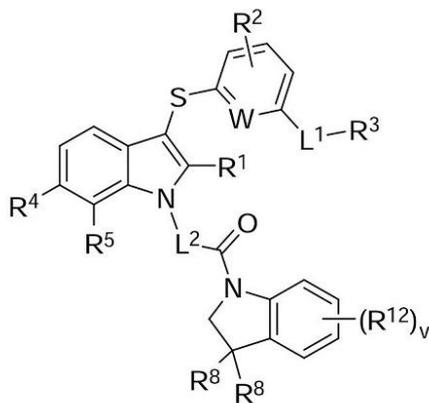
【0276】

いくつかの実施形態では、式(VII)の化合物は以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0277】

【化 7 1】

20



30

式中、

WはCH、CF、またはNである。

【0278】

いくつかの実施形態では、環Aは、フランリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、またはチアジアゾリルである。

【0279】

いくつかの実施形態では、環Aは、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。

40

【0280】

いくつかの実施形態では、L²は存在しないか、または、C₁-C₄アルキレンである。

【0281】

いくつかの実施形態では、L²は存在しないか、-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、または-(CH₂)₂-である。

50

【 0 2 8 2 】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 はハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 Cl 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、シクロプロピル、または $-CF_3$ である。

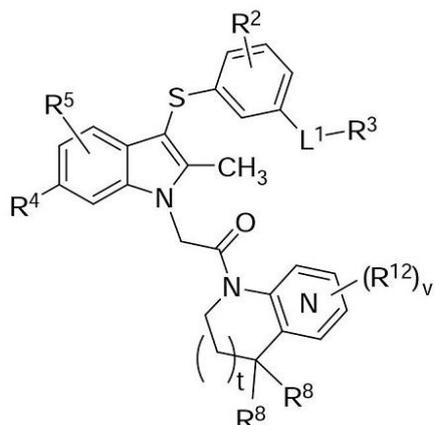
【 0 2 8 3 】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (VIIII) の以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【 0 2 8 4 】

10

【化 7 2】



20

式 (VIII)

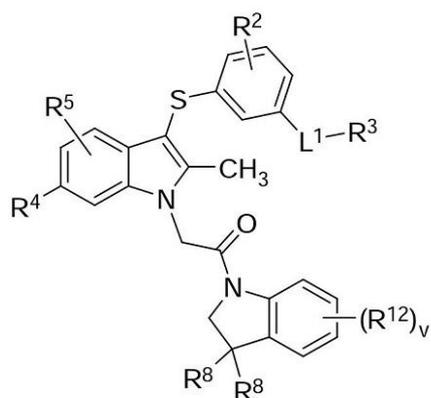
【 0 2 8 5 】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (VIIII) の以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【 0 2 8 6 】

【化 7 3】

30



40

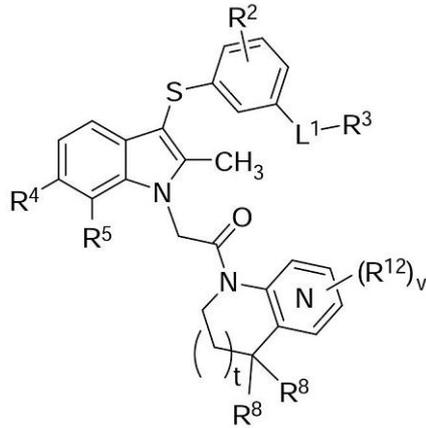
式 (VIII)

【 0 2 8 7 】

いくつかの実施形態では、式 (VIIII) の化合物は以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【 0 2 8 8 】

【化 7 4】



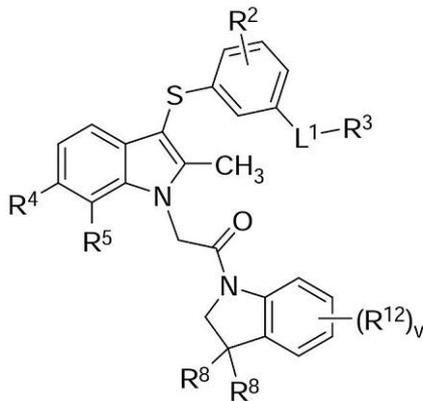
10

【 0 2 8 9】

いくつかの実施形態では、式(VIII)の化合物は以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【 0 2 9 0】

【化 7 5】



20

30

【 0 2 9 1】

いくつかの実施形態では、2つのR⁸置換基はともに結合して、置換または非置換のシクロアルキルあるいは置換または非置換のヘテロシクロアルキルを形成する。

【 0 2 9 2】

いくつかの実施形態では、2つのR⁸置換基はともに結合して、置換または非置換のC₃-C₈シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、2つのR⁸置換基はともに結合して、置換または非置換のシクロプロピル、置換または非置換のシクロブチル、置換または非置換のシクロペンチル、あるいは置換または非置換のシクロヘキシルを形成する。いくつかの実施形態では、2つのR⁸置換基はともに結合して、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを形成する。いくつかの実施形態では、2つのR⁸置換基はともに結合して、シクロプロピルを形成する。いくつかの実施形態では、2つのR⁸置換基はともに結合して、シクロブチルを形成する。いくつかの実施形態では、2つのR⁸置換基はともに結合して、シクロペンチルを形成する。

40

【 0 2 9 3】

いくつかの実施形態では、2つのR⁸置換基はともに結合して、NR¹₁またはOから選択される1つ、2つ、または3つのヘテロ原子を含有する置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキルを形成する。

【 0 2 9 4】

50

いくつかの実施形態では、 R^8 置換基はそれぞれ独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-CN$ 、置換または非置換のアリール、 $C_1 - C_6$ アルキレン-置換または非置換のアリール、 $-O - C_1 - C_6$ アルキレン-置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、 $C_1 - C_6$ アルキレン-置換または非置換のヘテロアリール、あるいは $O - C_1 - C_6$ アルキレン-置換または非置換のヘテロアリールである。

【0295】

いくつかの実施形態では、 R^8 置換基はそれぞれ、 H 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、または $C_1 - C_6$ 重水素化アルキルからなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^8 置換基はそれぞれ、 H 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、または $-CH_2CF_3$ からなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^8 置換基はそれぞれ、 H 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ からなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^8 置換基はそれぞれ、 H 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、または $-CF_3$ からなる群から独立して選択される。

【0296】

いくつかの実施形態では、 R^8 置換基はそれぞれ H である。

【0297】

いくつかの実施形態では、 $R^{1,2}$ はそれぞれ、 H 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{1,2}$ はそれぞれ、 H 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{1,2}$ はそれぞれ、 H 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{1,2}$ はそれぞれ、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1 - C_6$ アルキル、 $-OC_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ フルオロアルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{1,2}$ はそれぞれ、 H 、 F 、 Cl 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、または $-CH_2CF_3$ から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{1,2}$ はそれぞれ、 H 、 F 、 Cl 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、または $-CH_2CF_3$ から独立して選択される。

【0298】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、または $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、 R^7 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、 $-C(O)R^9$ 、 $N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、または $S(O)R^9$ であり、 R^7 が置換される場合、 R^7 は1~4つの R^8 基で置換され、および、 R^8 置換基はそれぞれ独立して、 H 、ハロゲン、 OH 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ア

10

20

30

40

50

ルコキシ、 $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $-C(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $S(O)R^9$ 、 SR^9 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ 、置換または非置換のアリール、 $C_1 - C_6$ アルキレン-置換または非置換のアリール、 $-Y - C_1 - C_6$ アルキレン-置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、 $C_1 - C_6$ アルキレン-置換または非置換のヘテロアリール、あるいは $-Y - C_1 - C_6$ アルキレン-置換または非置換のヘテロアリールであり、 Y は O または S であり、あるいは、同じ炭素原子上の2つの R^8 置換基は一緒に $=O$ を形成し、あるいは、同じまたは異なる炭素原子上の2つの R^8 置換基は一緒に-

10

【0299】

いくつかの実施形態では、 X は $-S-$ である。

【0300】

いくつかの実施形態では、環Aは、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、1-2のN原子と0-1のOまたはS原子を含む単環式のヘテロシクロアルキル、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子を含む単環式のヘテロアリール、0-4のN原子と1つのOまたはS原子を含む単環式のヘテロアリール、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子を含む二環式のヘテロアリール、あるいは0-4のN原子と1つのOまたはS原子を含む二環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環Aは、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。いくつかの実施形態では、環Aはフェニル、ナフチル、インダニル、またはインデニルである。いくつかの実施形態では、環Aは、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。いくつかの実施形態では、環Aは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。

20

30

【0301】

いくつかの実施形態では、環Aは1,3-フェニレン、または2,6-ピリジニレンである。いくつかの実施形態では、環Aは1,3-フェニレンである。いくつかの実施形態では、環Aは2,6-ピリジニレンである。

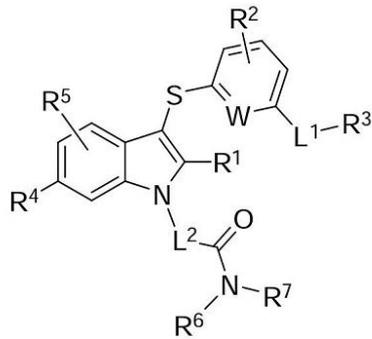
【0302】

いくつかの実施形態では、化合物は式(I X)の以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

40

【0303】

【化 7 6】



式 (IX)

10

式中、

WはCH、CF、またはNである。

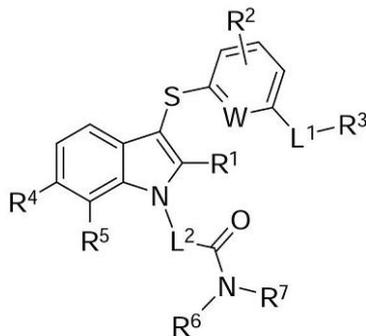
【0304】

いくつかの実施形態では、式 (IX) の化合物は以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0305】

【化 7 7】

20



30

式中、

WはCH、CF、またはNである。

【0306】

いくつかの実施形態では、環 A は、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、またはチアジアゾリルである。

【0307】

いくつかの実施形態では、環 A は、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。

40

【0308】

いくつかの実施形態では、L² は存在しないか、または、C₁ - C₄ アルキレンである。いくつかの実施形態では、L² は存在しないか、-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、または-(CH₂)₂-である。

【0309】

いくつかの実施形態では、R¹ は、H、ハロゲン、-CN、-C(=O)H、C₁ - C₄ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、またはC₁ - C₄ フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、R¹ はハロゲン、C₁ - C₄ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキ

50

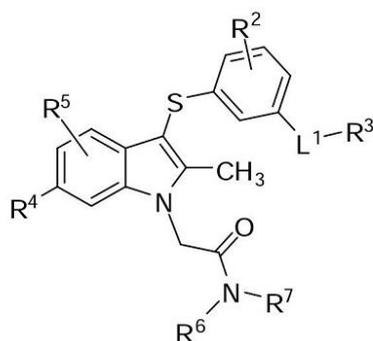
ル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_1 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、シクロプロピル、または $-CF_3$ である。

【0310】

いくつかの実施形態では、化合物は式(X)の以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0311】

【化78】



式(X)

10

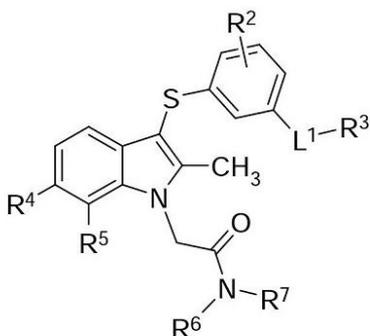
【0312】

いくつかの実施形態では、式(X)の化合物は以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

20

【0313】

【化79】



30

【0314】

いくつかの実施形態では、 R^6 はH、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 はHまたは $C_1 - C_4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 はHまたは $-CH_3$ である。

【0315】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、 $C(O)R^9$ 、あるいは $-S(O)_2R^9$ である。

40

【0316】

いくつかの実施形態では、 R^7 は置換または非置換のフェニル、置換または非置換のナフチル、置換または非置換のフラニル、置換または非置換のピロリル、置換または非置換のオキサゾリル、置換または非置換のチアゾリル、置換または非置換のイミダゾリル、置換または非置換のピラゾリル、置換または非置換のトリアゾリル、置換または非置換のテトラゾリル、置換または非置換のイソキサゾリル、置換または非置換のイソチアゾリル、置換または非置換のオキサジアゾリル、置換または非置換のチアジアゾリル、置換または非置換のピリジニル、置換または非置換のピリミジニル、置換または非置換のピラジニル

50

、置換または非置換のピリダジニル、置換または非置換のトリアジニル、置換または非置換のキノリニル、置換または非置換のイソキノリニル、置換または非置換のキナゾリニル、置換または非置換のキノキサリニル、置換または非置換のナフチリジニル、置換または非置換のインドリル、置換または非置換のインドリニル、置換または非置換のインダゾリル、置換または非置換のベンゾキサゾリル、置換または非置換のベンズイソオキサゾリル、置換または非置換のベンゾフラニル、置換または非置換のベンゾチエニル、置換または非置換のベンゾチアゾリル、置換または非置換のベンズイミダゾリル、置換または非置換のプリニル、置換または非置換のシンノリニル、置換または非置換のフタラジニル、置換または非置換のプテリジニル、置換または非置換のピリドピリミジニル、置換または非置換のピラゾロピリミジニル、あるいは置換または非置換のアザインドリルである。

10

【0317】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のピロリル、置換または非置換のオキサゾリル、置換または非置換のチアゾリル、置換または非置換のイミダゾリル、置換または非置換のピラゾリル、置換または非置換のトリアゾリル、置換または非置換のイソキサゾリル、置換または非置換のイソチアゾリル、置換または非置換のオキサジアゾリル、置換または非置換のチアジアゾリル、置換または非置換のピリジニル、置換または非置換のピリミジニル、置換または非置換のインドリル、置換または非置換のインドリニル、あるいは置換または非置換のインダゾリルである。

【0318】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、置換または非置換のシクロヘキシル、置換または非置換のシクロペンチル、置換または非置換のシクロブチル、置換または非置換のシクロプロピル、 $-C(O)Me$ 、あるいは $S(O)_2Me$ である。

20

【0319】

いくつかの実施形態では、 R^7 は同じ炭素上の2つの R^8 基で置換され、2つの R^8 基はともに結合して、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルを形成する。

【0320】

いくつかの実施形態では、 R^7 は同じ炭素上の2つの R^8 基で置換され、2つの R^8 基はともに結合して、 NR^{11} またはOから選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含有する置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

30

【0321】

いくつかの実施形態では、 R^2 と R^5 は各々独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ フルオロアルコキシ、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルである。

【0322】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ である。

【0323】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^5 はH、F、またはClである。

40

【0324】

いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、 $C_1 - C_6$ アルキレン、または $C_3 - C_6$ シクロアルキレンである。いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、または $-CH_2CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、または $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しない。

【0325】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-B(OH)_2$ 、 $-C(=O)NH SO_2 R^9$ 、 $-SO_2 NHC(=O)R^9$ 、テトラゾリ

50

ル、 $-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、またはカルボン酸生物学的等価体である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_6$ アルキル)、または $C(=O)NH SO_2 R^9$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 は $-CO_2H$ または $-CO_2(C_1-C_6$ アルキル)である。いくつかの実施形態では、 R^3 は $-CO_2H$ である。

【0326】

いくつかの実施形態では、 R^4 はH、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 重水素化アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、 $-S-C_1-C_4$ アルキル、 $-S(=O)-C_1-C_4$ アルキル、 $-S(=O)_2-C_1-C_4$ アルキル、または C_1-C_4 ヒドロキシアルキルである。

10

【0327】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 $-S-C_1-C_4$ アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、または C_1-C_4 フルオロアルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、または $-SCH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 はF、Cl、Br、またはIである。いくつかの実施形態では、 R^4 はFまたはClである。

20

【0328】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり、 L^1 は存在しないか、 C_1-C_6 アルキレン、または C_3-C_6 シクロアルキレンであり、 R^3 は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-B(OH)_2$ 、または $C(=O)NH SO_2 R^9$ であり、 R^4 は、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCH_3$ 、または $-S(O)_2-CH_3$ であり、および、 R^5 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ である。

【0329】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり、 L^1 は存在しないか、 $-CH_2$ 、 $-CH(CH_3)$ 、または $-CH_2CH_2-$ であり、 R^3 は $-CO_2H$ または $-CO_2(C_1-C_6$ アルキル)であり、 R^4 は、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CF_3$ であり、および、 R^5 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ である。

30

【0330】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり、 L^1 は存在しないか、または $-CH_2-$ であり、 R^3 は $-CO_2H$ であり、 R^4 はFまたはClであり、および、 R^5 はH、F、またはClである。

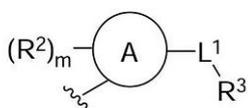
【0331】

いくつかの実施形態では、

40

【0332】

【化80】

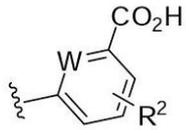


は、

【0333】

50

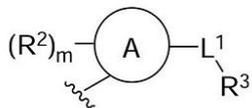
【化 8 1】



であり、WとR²は表2と4で定義される通りである。いくつかの実施形態では、

【0334】

【化 8 2】

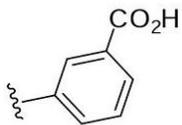


10

は、

【0335】

【化 8 3】

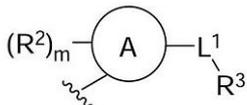


20

である。いくつかの実施形態では、

【0336】

【化 8 4】

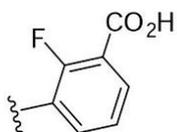


30

は、

【0337】

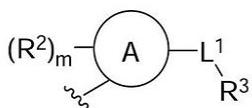
【化 8 5】



である。いくつかの実施形態では、

【0338】

【化 8 6】

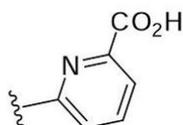


40

は、

【0339】

【化 8 7】



である。

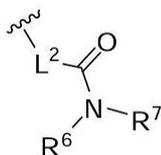
【 0 3 4 0】

いくつかの実施形態では、

【 0 3 4 1】

10

【化 8 8】



は、表 1 と 2 で定義されるような R である。

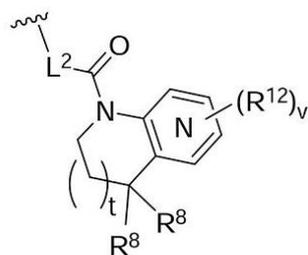
【 0 3 4 2】

いくつかの実施形態では、

【 0 3 4 3】

20

【化 8 9】

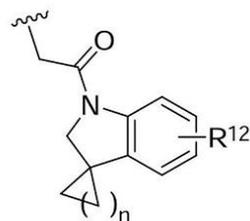


は、

30

【 0 3 4 4】

【化 9 0】



である。いくつかの実施形態では、 R^{12} と n は表 3 で定義される通りである。いくつかの実施形態では、 n は 1、2、または 3 である。いくつかの実施形態において、 n は 1 である。いくつかの実施形態において、 n は 2 である。いくつかの実施形態において、 n は 3 である。

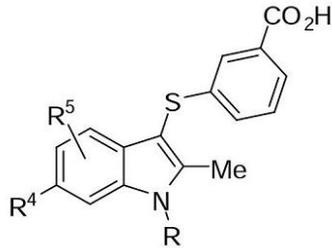
40

【 0 3 4 5】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【 0 3 4 6】

【化 9 1】



【 0 3 4 7】

いくつかの実施形態では、R、R⁴、およびR⁵は表1で定義される通りである。

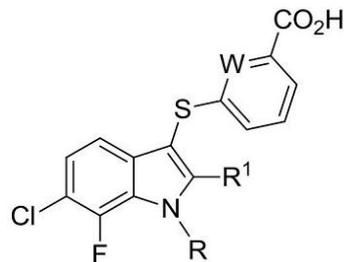
10

【 0 3 4 8】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【 0 3 4 9】

【化 9 2】



20

【 0 3 5 0】

いくつかの実施形態において、R、R¹、およびWは表2で定義される通りである。

【 0 3 5 1】

いくつかの実施形態において、R、R¹、およびWは表5で定義される通りである。

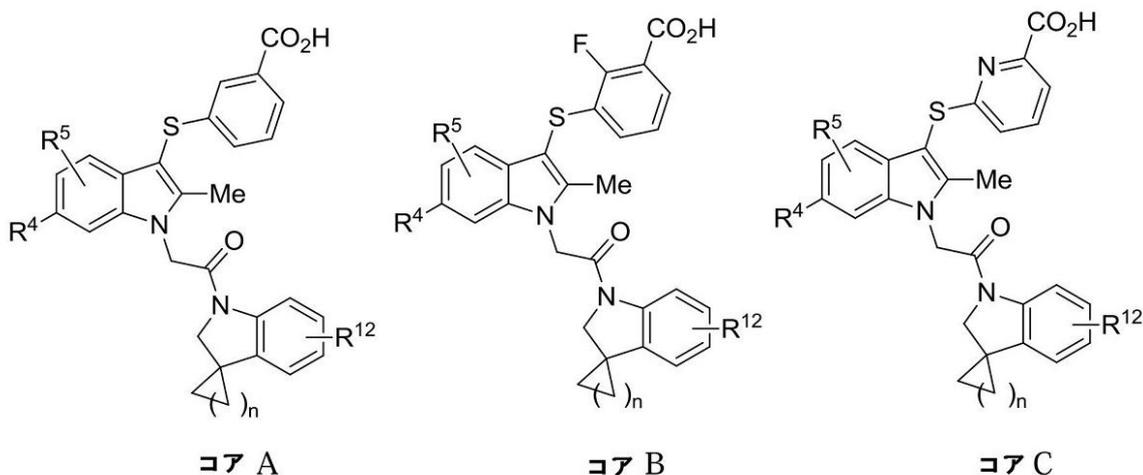
【 0 3 5 2】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は以下の構造の1つ、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

30

【 0 3 5 3】

【化 9 3】



40

【 0 3 5 4】

いくつかの実施形態では、n、R¹²、R⁴、およびR⁵は表3で定義される通りである。

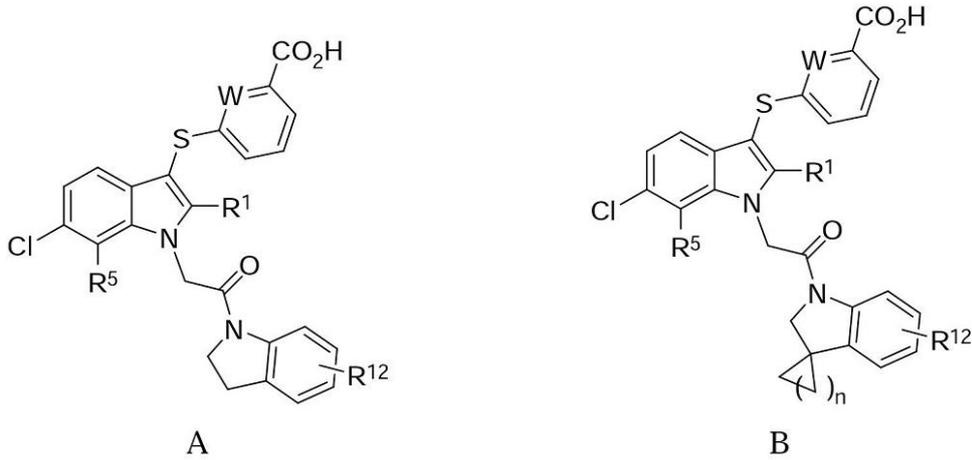
50

【0355】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は以下の構造の1つ、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0356】

【化94】



10

【0357】

いくつかの実施形態では、R¹、R⁵、W、R¹²、およびnは表4で定義される通りである。

20

【0358】

様々な変数について上に記載された基のどんな組み合わせも本明細書で企図される。明細書全体にわたって、基とその置換基は安定した部分と化合物を提供するために当業者によって選択される。

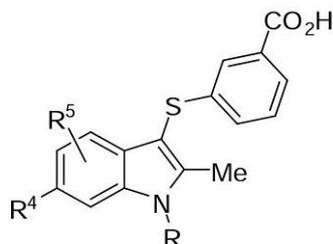
【0359】

典型的な化合物は以下の化合物を含む：

【0360】

【表 1 - 1】

表 1



化合物番号	R	R ⁴	R ⁵
1-1	2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-2	2-(シクロヘキシルアミノ)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-3	2-(フェニルアミノ)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-4	2-(3,5-ジクロロフェニルアミノ)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-5	2-(トリフルオロエチルアミノ)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-6	2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)	Cl	7-F
1-7	2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-8	2-(メチル (フェニル)アミノ)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-9	2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル	Cl	7-F
1-10	2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル	Cl	7-F
1-11	2-(イソキサゾール-4-イルアミノ)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-12	2-オキソ-2-(2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ [4.5]デカン-8-イル)エチル	Cl	7-F
1-13	2-(4-((3,4-ジフルオロベンジル)オキシ)ピペリジン- 1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-14	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-15	2-(3-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-1-イル)-2-オ キソエチル	Cl	7-F
1-16	3-オキソ-3-(フェニルアミノ)プロピル	Cl	7-F
1-17	ベンジルカルバモイル	Cl	H
1-18	2-オキソ-2-(2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イ ル)エチル	Cl	7-F
1-19	2-(2-シアノ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-2-オキ ソエチル	Cl	7-F
1-20	2-(3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-2-オ キソエチル	Cl	7-F

10

20

30

40

【 0 3 6 1 】

【表 1 - 2】

化合物番号	R	R ⁴	R ⁵
1-21	2-(3-(4-フルオロベンジル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-22	2-(3-((4-フルオロベンジル)オキシ)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-23	2-(3-(4--トリフルオロメチルベンジル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-24	2-(3-シアノピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-25	3-オキソ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル	Cl	7-F
1-26	3-(インドリン-1-イル)-3-オキソプロピル	Cl	7-F
1-27	3-オキソ-3-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)プロピル	Cl	7-F
1-28	3-(5'-フルオロスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)-3-オキソプロピル	Cl	7-F
1-29	13-(5-フルオロ-3,3-ジメチルインドリン-1-イル)-3-オキソプロピル	Cl	7-F
1-30	3-(4'-フルオロスピロ[シクロブタン-1,3'-インドリン]-1'-イル)-3-オキソプロピル	Cl	7-F
1-31	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	Cl	7-F
1-32	2-(5'-フルオロスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-33	2-(4'-フルオロスピロ[シクロブタン-1,3'-インドリン]-1'-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-34	2-(5-フルオロ-3,3-ジメチルインドリン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-35	2-オキソ-2-(3-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-イル)エチル	Cl	7-F
1-36	2-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-37	2-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-38	2-(1'-メチルスピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F

10

20

30

40

【 0 3 6 2 】

【表 1 - 3】

化合物番号	R	R ⁴	R ⁵
1-39	2-オキソ-2-(スピロ[シクロペンタン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	Cl	7-F
1-40	2-オキソ-2-(1-(ピロリジン-1-カルボニル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)エチル	Cl	7-F
1-41	2-オキソ-2-(2-オキソ-1,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)エチル	Cl	7-F
1-42	2-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-43	2-(2,4-ジオキソ-1,3,7-トリアザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-44	2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-45	2-オキソ-2-(3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)エチル	Cl	7-F
1-46	2-オキソ-2-(8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)エチル	Cl	7-F
1-47	2-オキソ-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル	Cl	7-F
1-48	2-(3-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-49	2-オキソ-2-(7-オキソ-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)エチル	Cl	7-F
1-50	2-オキソ-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)エチル	Cl	7-F
1-51	2-((1R,5S,6r)-6-カルバモイル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-52	2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-53	2-オキソ-2-(10-オキソ-3,9-ジアザスピロ[5.6]ドデカン-3-イル)エチル	Cl	7-F
1-54	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	F	7-F
1-55	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	F ₅ S-	7-F
1-56	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	F	7-F

10

20

30

40

【表 1 - 4】

化合物番号	R	R ⁴	R ⁵
1-57	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	F ₅ S-	7-F
1-58	2-(5-メトキシ-インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	F
1-59	2-オキソ-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル	Cl	7-F
1-60	2-(4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-61	2-(4-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-62	2-オキソ-2-(4-フェネチルピペリジン-1-イル)エチル	Cl	7-F
1-63	2-オキソ-2-(4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペリジン-1-イル)エチル	Cl	7-F
1-64	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-65	2-(3-(4-フルオロベンジル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル (エナンチオマーA)	Cl	7-F
1-66	2-(3-(4-フルオロベンジル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル (エナンチオマーB)	Cl	7-F
1-67	2-(8-ベンジル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-68	2-(7-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-69	2-オキソ-2-(2-オキソ-1-オキサ-3,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-イル)エチル	Cl	7-F
1-70	2-(4,6-ジフルオロインドリン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-71	2-(5-クロロインドリン 1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-72	2-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-73	2-(6-クロロインドリン 1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-74	2-(3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル エナンチオマー A	Cl	7-F
1-75	2-(3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル エナンチオマー B	Cl	7-F
1-76	2-オキソ-2-(3-フェネチルピロリジン-1-イル)エチル	Cl	7-F

10

20

30

40

【表 1 - 5】

化合物番号	R	R ⁴	R ⁵
1-77	2-オキソ-2-(3-プロピルピロリジン-1-イル)エチル	Cl	7-F
1-78	2-オキソ-2-(3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-1-イル)エチル	Cl	7-F
1-79	2-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-80	2-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)エチル	Cl	7-F
1-81	2-(4-フルオロインドリン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-82	2-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-83	2-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-84	2-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-85	2-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-86	2-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-87	2-(7-メチル-1,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-88	2-オキソ-2-(3-(ピリジン-4-イルメチル)ピロリジン-1-イル)エチル	Cl	7-F
1-89	2-オキソ-2-(3-(ピリジン-4-イル)ピロリジン-1-イル)エチル	Cl	7-F
1-90	2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-91	2-(イソインドリン-2-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-92	2-(5-メチルインドリン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-93	2-(3-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-94	2-(2-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-95	2-オキソ-2-(5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)エチル	Cl	7-F

10

20

30

40

【表 1 - 6】

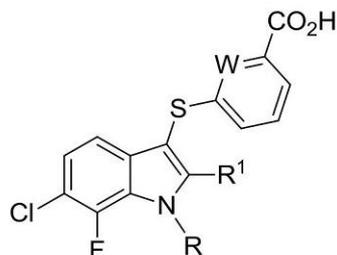
化合物番号	R	R ⁴	R ⁵
1-96	2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-97	2-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F
1-98	2-(ヘキサヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル)-2-オキソエチル	Cl	7-F

10

【 0 3 6 6 】

【表 2 - 1】

表 2



化合物番号	R	R ¹	W
2-1	2-オキソ-2-(2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)エチル	-CH ₃	N
2-2	2-オキソ-2-(2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)エチル	-CH ₃	CF
2-3	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	-CH ₃	N
2-4	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	-F	CH
2-5	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	-Cl	CH
2-6	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	-CN	CH
2-7	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	-Br	CH
2-8	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	-NH ₂	CH
2-9	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	-CF ₃	CH
2-10	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	-CD ₃	CH
2-11	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	-CH ₂ OMe	CH
2-12	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	-CH ₂ OH	CH
2-13	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	-c-C ₃ H ₅	CH
2-14	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	F	CH
2-15	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	Cl	CH
2-16	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	CN	CH
2-17	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	Br	CH
2-18	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-NH ₂	CH
2-19	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-CF ₃	CH

10

20

30

40

【表 2 - 2】

化合物番号	R	R ¹	W
2-20	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-CD ₃	CH
2-21	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-CH ₂ OMe	CH
2-22	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-CH ₂ OH	CH
2-23	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-c-C ₃ H ₅	CH
2-24	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-F	N
2-25	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-Cl	N
2-26	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-CN	N
2-27	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-Br	N
2-28	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-NH ₂	N
2-29	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-CF ₃	N
2-30	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-CD ₃	N
2-31	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-CH ₂ OMe	N
2-32	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-CH ₂ OH	N
2-33	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-c-C ₃ H ₅	N
2-34	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	-F	CF
2-35	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	-Cl	CF
2-36	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	-CN	CF
2-37	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	-Br	CF
2-38	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	-c-C ₃ H ₅	CF
2-39	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	-F	N

10

20

30

40

【表 2 - 3】

化合物番号	R	R ¹	W
2-40	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	-Cl	N
2-41	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	-CN	N
2-42	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	-Br	N
2-43	2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル	-c-C ₃ H ₅	N
2-44	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	F	CF
2-45	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	Cl	CF
2-46	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	CN	CF
2-47	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	Br	CF
2-48	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-NH ₂	CF
2-49	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-CF ₃	CF
2-50	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-CD ₃	CF
2-51	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-CH ₂ OMe	CF
2-52	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-CH ₂ OH	CF
2-53	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	-c-C ₃ H ₅	CF
2-54	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	CH ₃	N
2-55	2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	CH ₃	CF
2-56	2-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル	CH ₃	N
2-57	2-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル	CH ₃	CF
2-58	(S)-2-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル	CH ₃	CF

10

20

30

40

【表 2 - 4】

化合物番号	R	R ¹	W
2-59	(R)-2-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル	CH ₃	CF
2-60	2-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-2-オキソエチル	CH ₃	CF
2-61	2-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル	CH ₃	CF
2-62	2-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル	CH ₃	CF
2-63	2-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル	CH ₃	CF
2-64	2-(3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル	CH ₃	CF
2-65	2-((3S,4S)-3-ヒドロキシ-4-モルホリノピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル	CH ₃	CF
2-66	2-((3R,4R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル	CH ₃	CF
2-67	2-(3-シアノアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル	CH ₃	CF
2-68	2-(3-ヒドロキシ-3-フェニルピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル	CH ₃	CF
2-69	2-((3S,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル	CH ₃	CF
2-70	2-((3S,4S)-3-ヒドロキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル	CH ₃	CF
2-71	2-(3-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル	CH ₃	CF
2-72	2-オキソ-2-(1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)エチル	CH ₃	CF
2-73	2-(インドリン-1-イル)エチル	CH ₃	CF
2-74	2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	CH ₃	CF
2-75	2-(スピロ[シクロブタン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル	CH ₃	CF

10

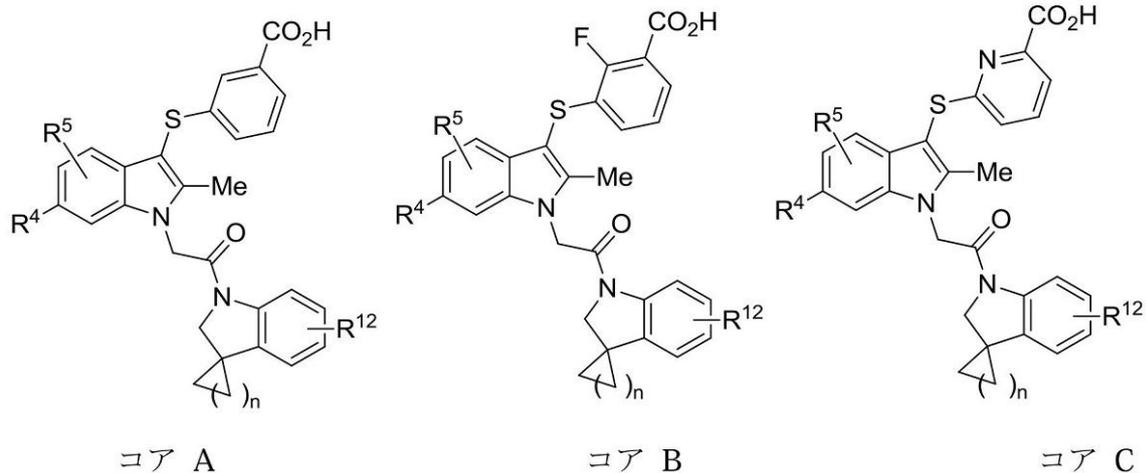
20

30

40

【表 3 - 1】

表 3



化合物番号	コア	n	R ¹²	R ⁴	R ⁵
3-1	A	1	7-F	Cl	7-F
3-2	A	1	6-F	Cl	7-F
3-3	A	1	5-F	Cl	7-F
3-4	A	1	4-F	Cl	7-F
3-5	A	1	7-Cl	Cl	7-F
3-6	A	1	6-Cl	Cl	7-F
3-7	A	1	5-Cl	Cl	7-F
3-8	A	1	4-Cl	Cl	7-F
3-9	A	1	7-CN	Cl	7-F
3-10	A	1	6-CN	Cl	7-F
3-11	A	1	5-CN	Cl	7-F
3-12	A	1	4-CN	Cl	7-F
3-13	A	1	7-F	Cl	7-H
3-14	A	1	6-F	Cl	7-H
3-15	A	1	5-F	Cl	7-H
3-16	A	1	4-F	Cl	7-H
3-17	A	1	7-CF ₃	Cl	7-F
3-18	A	1	6-CF ₃	Cl	7-F
3-19	A	1	5-CF ₃	Cl	7-F
3-20	A	1	4-CF ₃	Cl	7-F
3-21	B	1	7-F	Cl	7-F
3-22	B	1	6-F	Cl	7-F

【表 3 - 2】

化合物番号	コア	n	R ¹²	R ⁴	R ⁵
3-23	B	1	5-F	Cl	7-F
3-24	B	1	4-F	Cl	7-F
3-25	B	1	7-Cl	Cl	7-F
3-26	B	1	6-Cl	Cl	7-F
3-27	B	1	5-Cl	Cl	7-F
3-28	B	1	4-Cl	Cl	7-F
3-29	B	1	7-CN	Cl	7-F
3-30	B	1	6-CN	Cl	7-F
3-31	B	1	5-CN	Cl	7-F
3-32	B	1	4-CN	Cl	7-F
3-33	B	1	7-F	Cl	7-H
3-34	B	1	6-F	Cl	7-H
3-35	B	1	5-F	Cl	7-H
3-36	B	1	4-F	Cl	7-H
3-37	B	1	7-CF ₃	Cl	7-F
3-38	B	1	6-CF ₃	Cl	7-F
3-39	B	1	5-CF ₃	Cl	7-F
3-40	B	1	4-CF ₃	Cl	7-F
3-41	C	1	7-F	Cl	7-F
3-42	C	1	6-F	Cl	7-F
3-43	C	1	5-F	Cl	7-F
3-44	C	1	4-F	Cl	7-F
3-45	C	1	7-Cl	Cl	7-F
3-46	C	1	6-Cl	Cl	7-F
3-47	C	1	5-Cl	Cl	7-F
3-48	C	1	4-Cl	Cl	7-F
3-49	C	1	7-CN	Cl	7-F
3-50	C	1	6-CN	Cl	7-F
3-51	C	1	5-CN	Cl	7-F
3-52	C	1	4-CN	Cl	7-F
3-53	C	1	7-F	Cl	7-H
3-54	C	1	6-F	Cl	7-H
3-55	C	1	5-F	Cl	7-H
3-56	C	1	4-F	Cl	7-H

10

20

30

40

【表 3 - 3】

化合物番号	コア	n	R ¹²	R ⁴	R ⁵
3-57	C	1	7-CF ₃	Cl	7-F
3-58	C	1	6-CF ₃	Cl	7-F
3-59	C	1	5-CF ₃	Cl	7-F
3-60	C	1	4-CF ₃	Cl	7-F
3-61	A	2	7-F	Cl	7-F
3-62	A	2	6-F	Cl	7-F
3-63	A	2	5-F	Cl	7-F
3-64	A	2	4-F	Cl	7-F
3-65	A	2	7-Cl	Cl	7-F
3-66	A	2	6-Cl	Cl	7-F
3-67	A	2	5-Cl	Cl	7-F
3-68	A	2	4-Cl	Cl	7-F
3-69	A	2	7-CN	Cl	7-F
3-70	A	2	6-CN	Cl	7-F
3-71	A	2	5-CN	Cl	7-F
3-72	A	2	4-CN	Cl	7-F
3-73	A	2	7-F	Cl	7-H
3-74	A	2	6-F	Cl	7-H
3-75	A	2	5-F	Cl	7-H
3-76	A	2	4-F	Cl	7-H
3-77	A	2	7-CF ₃	Cl	7-F
3-78	A	2	6-CF ₃	Cl	7-F
3-79	A	2	5-CF ₃	Cl	7-F
3-80	A	2	4-CF ₃	Cl	7-F
3-81	B	2	7-F	Cl	7-F
3-82	B	2	6-F	Cl	7-F
3-83	B	2	5-F	Cl	7-F
3-84	B	2	4-F	Cl	7-F
3-85	B	2	7-Cl	Cl	7-F
3-86	B	2	6-Cl	Cl	7-F
3-87	B	2	5-Cl	Cl	7-F
3-88	B	2	4-Cl	Cl	7-F
3-89	B	2	7-CN	Cl	7-F
3-90	B	2	6-CN	Cl	7-F

10

20

30

40

【表 3 - 4】

化合物番号	コア	n	R ¹²	R ⁴	R ⁵
3-91	B	2	5-CN	Cl	7-F
3-92	B	2	4-CN	Cl	7-F
3-93	B	2	7-F	Cl	7-H
3-94	B	2	6-F	Cl	7-H
3-95	B	2	5-F	Cl	7-H
3-96	B	2	4-F	Cl	7-H
3-97	B	2	7-CF ₃	Cl	7-F
3-98	B	2	6-CF ₃	Cl	7-F
3-99	B	2	5-CF ₃	Cl	7-F
3-100	B	2	4-CF ₃	Cl	7-F
3-101	C	2	7-F	Cl	7-F
3-102	C	2	6-F	Cl	7-F
3-103	C	2	5-F	Cl	7-F
3-104	C	2	4-F	Cl	7-F
3-105	C	2	7-Cl	Cl	7-F
3-106	C	2	6-Cl	Cl	7-F
3-107	C	2	5-Cl	Cl	7-F
3-108	C	2	4-Cl	Cl	7-F
3-109	C	2	7-CN	Cl	7-F
3-110	C	2	6-CN	Cl	7-F
3-111	C	2	5-CN	Cl	7-F
3-112	C	2	4-CN	Cl	7-F
3-113	C	2	7-F	Cl	7-H
3-114	C	2	6-F	Cl	7-H
3-115	C	2	5-F	Cl	7-H
3-116	C	2	4-F	Cl	7-H
3-117	C	2	7-CF ₃	Cl	7-F
3-118	C	2	6-CF ₃	Cl	7-F
3-119	C	2	5-CF ₃	Cl	7-F
3-120	C	2	4-CF ₃	Cl	7-F
3-121	A	3	7-F	Cl	7-F
3-122	A	3	6-F	Cl	7-F
3-123	A	3	5-F	Cl	7-F
3-124	A	3	4-F	Cl	7-F

10

20

30

40

【表 3 - 5】

化合物番号	コア	n	R ¹²	R ⁴	R ⁵
3-125	A	3	7-Cl	Cl	7-F
3-126	A	3	6-Cl	Cl	7-F
3-127	A	3	5-Cl	Cl	7-F
3-128	A	3	4-Cl	Cl	7-F
3-129	A	3	7-CN	Cl	7-F
3-130	A	3	6-CN	Cl	7-F
3-131	A	3	5-CN	Cl	7-F
3-132	A	3	4-CN	Cl	7-F
3-133	A	3	7-F	Cl	7-H
3-134	A	3	6-F	Cl	7-H
3-135	A	3	5-F	Cl	7-H
3-136	A	3	4-F	Cl	7-H
3-137	A	3	7-CF ₃	Cl	7-F
3-138	A	3	6-CF ₃	Cl	7-F
3-139	A	3	5-CF ₃	Cl	7-F
3-140	A	3	4-CF ₃	Cl	7-F
3-141	B	3	7-F	Cl	7-F
3-142	B	3	6-F	Cl	7-F
3-143	B	3	5-F	Cl	7-F
3-144	B	3	4-F	Cl	7-F
3-145	B	3	7-Cl	Cl	7-F
3-146	B	3	6-Cl	Cl	7-F
3-147	B	3	5-Cl	Cl	7-F
3-148	B	3	4-Cl	Cl	7-F
3-149	B	3	7-CN	Cl	7-F
3-150	B	3	6-CN	Cl	7-F
3-151	B	3	5-CN	Cl	7-F
3-152	B	3	4-CN	Cl	7-F
3-153	B	3	7-F	Cl	7-H
3-154	B	3	6-F	Cl	7-H
3-155	B	3	5-F	Cl	7-H
3-156	B	3	4-F	Cl	7-H
3-157	B	3	7-CF ₃	Cl	7-F
3-158	B	3	6-CF ₃	Cl	7-F

10

20

30

40

【表 3 - 6】

化合物番号	コア	n	R ¹²	R ⁴	R ⁵
3-159	B	3	5-CF ₃	Cl	7-F
3-160	B	3	4-CF ₃	Cl	7-F
3-161	C	3	7-F	Cl	7-F
3-162	C	3	6-F	Cl	7-F
3-163	C	3	5-F	Cl	7-F
3-164	C	3	4-F	Cl	7-F
3-165	C	3	7-Cl	Cl	7-F
3-166	C	3	6-Cl	Cl	7-F
3-167	C	3	5-Cl	Cl	7-F
3-168	C	3	4-Cl	Cl	7-F
3-169	C	3	7-CN	Cl	7-F
3-170	C	3	6-CN	Cl	7-F
3-171	C	3	5-CN	Cl	7-F
3-172	C	3	4-CN	Cl	7-F
3-173	C	3	7-F	Cl	7-H
3-174	C	3	6-F	Cl	7-H
3-175	C	3	5-F	Cl	7-H
3-176	C	3	4-F	Cl	7-H
3-177	C	3	7-CF ₃	Cl	7-F
3-178	C	3	6-CF ₃	Cl	7-F
3-179	C	3	5-CF ₃	Cl	7-F
3-180	C	3	4-CF ₃	Cl	7-F
3-181	A	1	7-OMe	Cl	7-F
3-182	A	1	6-OMe	Cl	7-F
3-183	A	1	5-OMe	Cl	7-F
3-184	A	1	4-OMe	Cl	7-F
3-185	A	2	7-OMe	Cl	7-F
3-186	A	2	6-OMe	Cl	7-F
3-187	A	2	5-OMe	Cl	7-F
3-188	A	2	4-OMe	Cl	7-F
3-189	A	3	7-OMe	Cl	7-F
3-190	A	3	6-OMe	Cl	7-F
3-191	A	3	5-OMe	Cl	7-F
3-192	A	3	4-OMe	Cl	7-F

10

20

30

40

【表 3 - 7】

化合物番号	コア	n	R ¹²	R ⁴	R ⁵
3-193	B	1	7-OMe	Cl	7-F
3-194	B	1	6-OMe	Cl	7-F
3-195	B	1	5-OMe	Cl	7-F
3-196	B	1	4-OMe	Cl	7-F
3-197	B	2	7-OMe	Cl	7-F
3-198	B	2	6-OMe	Cl	7-F
3-199	B	2	5-OMe	Cl	7-F
3-200	B	2	4-OMe	Cl	7-F
3-201	B	3	7-OMe	Cl	7-F
3-202	B	3	6-OMe	Cl	7-F
3-203	B	3	5-OMe	Cl	7-F
3-204	B	3	4-OMe	Cl	7-F
3-205	C	1	7-OMe	Cl	7-F
3-206	C	1	6-OMe	Cl	7-F
3-207	C	1	5-OMe	Cl	7-F
3-208	C	1	4-OMe	Cl	7-F
3-209	C	2	7-OMe	Cl	7-F
3-210	C	2	6-OMe	Cl	7-F
3-211	C	2	5-OMe	Cl	7-F
3-212	C	2	4-OMe	Cl	7-F
3-213	C	3	7-OMe	Cl	7-F
3-214	C	3	6-OMe	Cl	7-F
3-215	C	3	5-OMe	Cl	7-F
3-216	A	1	H	Cl	7-F
3-217	A	2	H	Cl	7-F
3-218	A	3	H	Cl	7-F
3-219	B	1	H	Cl	7-F
3-220	B	2	H	Cl	7-F
3-221	B	3	H	Cl	7-F
3-222	C	1	H	Cl	7-F
3-223	C	2	H	Cl	7-F
3-224	C	3	H	Cl	7-F

10

20

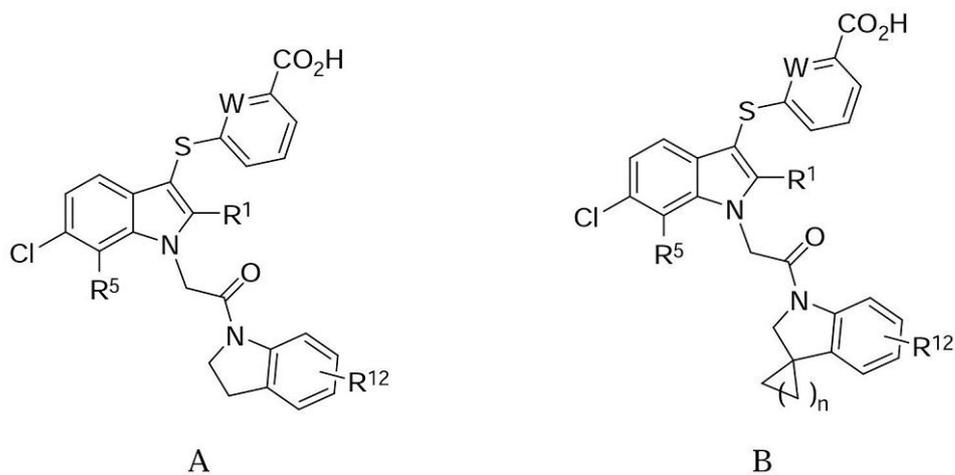
30

40

【 0 3 7 7 】

【表 4 - 1】

表 4



化合物 番号	コア	R ¹	R ⁵	W	R ¹²	n
4-1	A	Cl	H	CH	H	-
4-2	A	Br	H	CH	H	-
4-3	A	F	H	CH	H	-
4-4	A	CN	H	CH	H	-
4-5	A	c-C ₃ H ₅	H	CH	H	-
4-6	A	-NH ₂	H	CH	H	-
4-7	A	-OMe	H	CH	H	-
4-8	A	-CHO	H	CH	H	-
4-9	A	Cl	F	CH	H	-
4-10	A	Br	F	CH	H	-
4-11	A	F	F	CH	H	-
4-12	A	CN	F	CH	H	-
4-13	A	c-C ₃ H ₅	F	CH	H	-
4-14	A	NH ₂	F	CH	H	-
4-15	A	-OMe	F	CH	H	-
4-16	A	-CHO	F	CH	H	-
4-17	A	Cl	H	CF	H	-
4-18	A	Br	H	CF	H	-
4-19	A	F	H	CF	H	-
4-20	A	CN	H	CF	H	-
4-21	A	c-C ₃ H ₅	H	CF	H	-

【表 4 - 2】

化合物 番号	コア	R ¹	R ⁵	W	R ¹²	n
4-22	A	-NH ₂	H	CF	H	-
4-23	A	-OMe	H	CF	H	-
4-24	A	-CHO	H	CF	H	-
4-25	A	Cl	F	CF	H	-
4-26	A	Br	F	CF	H	-
4-27	A	F	F	CF	H	-
4-28	A	CN	F	CF	H	-
4-29	A	c-C ₃ H ₅	F	CF	H	-
4-30	A	NH ₂	F	CF	H	-
4-31	A	-OMe	F	CF	H	-
4-32	A	-CHO	F	CF	H	-
4-33	A	Cl	H	N	H	-
4-34	A	Br	H	N	H	-
4-35	A	F	H	N	H	-
4-36	A	CN	H	N	H	-
4-37	A	c-C ₃ H ₅	H	N	H	-
4-38	A	-NH ₂	H	N	H	-
4-39	A	-OMe	H	N	H	-
4-40	A	-CHO	H	N	H	-
4-41	A	Cl	F	N	H	-
4-42	A	Br	F	N	H	-
4-43	A	F	F	N	H	-
4-44	A	CN	F	N	H	-
4-45	A	c-C ₃ H ₅	F	N	H	-
4-46	A	-NH ₂	F	N	H	-
4-47	A	-OMe	F	N	H	-
4-48	A	-CHO	F	N	H	-
4-49	A	Cl	F	CF	5-F	-
4-50	A	Br	F	CF	5-F	-
4-51	A	CN	F	CF	5-F	-
4-52	A	c-C ₃ H ₅	F	CF	5-F	-
4-53	A	Cl	F	N	5-F	-
4-54	A	Br	F	N	5-F	-

10

20

30

40

【表 4 - 3】

化合物 番号	コア	R ¹	R ⁵	W	R ¹²	n
4-55	A	CN	F	N	5-F	-
4-56	A	c-C ₃ H ₅	F	N	5-F	-
4-57	B	Cl	H	CH	H	1
4-58	B	Br	H	CH	H	1
4-59	B	F	H	CH	H	1
4-60	B	CN	H	CH	H	1
4-61	B	c-C ₃ H ₅	H	CH	H	1
4-62	B	-NH ₂	H	CH	H	1
4-63	B	-OMe	H	CH	H	1
4-64	B	-CHO	H	CH	H	1
4-65	B	Cl	F	CH	H	1
4-66	B	Br	F	CH	H	1
4-67	B	F	F	CH	H	1
4-68	B	CN	F	CH	H	1
4-69	B	c-C ₃ H ₅	F	CH	H	1
4-70	B	-NH ₂	F	CH	H	1
4-71	B	-OMe	F	CH	H	1
4-72	B	-CHO	F	CH	H	1
4-73	B	Cl	H	CF	H	1
4-74	B	Br	H	CF	H	1
4-75	B	F	H	CF	H	1
4-76	B	CN	H	CF	H	1
4-77	B	c-C ₃ H ₅	H	CF	H	1
4-78	B	-NH ₂	H	CF	H	1
4-79	B	-OMe	H	CF	H	1
4-80	B	-CHO	H	CF	H	1
4-81	B	Cl	F	CF	H	1
4-82	B	Br	F	CF	H	1
4-83	B	F	F	CF	H	1
4-84	B	CN	F	CF	H	1
4-85	B	c-C ₃ H ₅	F	CF	H	1
4-86	B	-NH ₂	F	CF	H	1
4-87	B	-OMe	F	CF	H	1

10

20

30

40

【表 4 - 4】

化合物 番号	コア	R ¹	R ⁵	W	R ¹²	n
4-88	B	-CHO	F	CF	H	1
4-89	B	Cl	H	N	H	1
4-90	B	Br	H	N	H	1
4-91	B	F	H	N	H	1
4-92	B	CN	H	N	H	1
4-93	B	c-C ₃ H ₅	H	N	H	1
4-94	B	-NH ₂	H	N	H	1
4-95	B	-OMe	H	N	H	1
4-96	B	-CHO	H	N	H	1
4-97	B	Cl	F	N	H	1
4-98	B	Br	F	N	H	1
4-99	B	F	F	N	H	1
4-100	B	CN	F	N	H	1
4-101	B	c-C ₃ H ₅	F	N	H	1
4-102	B	-NH ₂	F	N	H	1
4-103	B	-OMe	F	N	H	1
4-104	B	-CHO	F	N	H	1
4-105	B	Cl	F	CF	5-F	1
4-106	B	Br	F	CF	5-F	1
4-107	B	CN	F	CF	5-F	1
4-108	B	c-C ₃ H ₅	F	CF	5-F	1
4-109	B	Cl	F	N	5-F	1
4-110	B	Br	F	N	5-F	1
4-111	B	CN	F	N	5-F	1
4-112	B	c-C ₃ H ₅	F	N	5-F	1
4-113	B	Cl	F	CF	5-OMe	1
4-114	B	Br	F	CF	5-OMe	1
4-115	B	CN	F	CF	5-OMe	1
4-116	B	c-C ₃ H ₅	F	CF	5-OMe	1
4-117	B	Cl	F	N	5-OMe	1
4-118	B	Br	F	N	5-OMe	1
4-119	B	CN	F	N	5-OMe	1
4-120	B	c-C ₃ H ₅	F	N	5-OMe	1

10

20

30

40

【表 4 - 5】

化合物 番号	コア	R ¹	R ⁵	W	R ¹²	n
4-121	B	Cl	F	CF	H	2
4-122	B	Br	F	CF	H	2
4-123	B	CN	F	CF	H	2
4-124	B	c-C ₃ H ₅	F	CF	H	2
4-125	B	Cl	F	N	H	2
4-126	B	Br	F	N	H	2
4-127	B	CN	F	N	H	2
4-128	B	c-C ₃ H ₅	F	N	H	2
4-129	B	Cl	F	CF	H	3
4-130	B	Br	F	CF	H	3
4-131	B	CN	F	CF	H	3
4-132	B	c-C ₃ H ₅	F	CF	H	3
4-133	B	Cl	F	N	H	3
4-134	B	Br	F	N	H	3
4-135	B	CN	F	N	H	3
4-136	B	c-C ₃ H ₅	F	N	H	3
4-137	B	Cl	F	CF	4-F	2
4-138	B	Br	F	CF	4-F	2
4-139	B	CN	F	CF	4-F	2
4-140	B	c-C ₃ H ₅	F	CF	4-F	2
4-141	B	Cl	F	N	4-F	2
4-142	B	Br	F	N	4-F	2
4-143	B	CN	F	N	4-F	2
4-144	B	c-C ₃ H ₅	F	N	4-F	2
4-145	B	Cl	F	CF	5-OMe	2
4-146	B	Br	F	CF	5-OMe	2
4-147	B	CN	F	CF	5-OMe	2
4-148	B	c-C ₃ H ₅	F	CF	5-OMe	2
4-149	B	Cl	F	N	5-OMe	2
4-150	B	Br	F	N	5-OMe	2
4-151	B	CN	F	N	5-OMe	2
4-152	B	c-C ₃ H ₅	F	N	5-OMe	2
4-153	B	Cl	F	CF	5-Cl	3

10

20

30

40

【表 4 - 6】

化合物 番号	コア	R ¹	R ⁵	W	R ¹²	n
4-154	B	Br	F	CF	5-Cl	3
4-155	B	CN	F	CF	5-Cl	3
4-156	B	c-C ₃ H ₅	F	CF	5-Cl	3
4-157	B	Cl	F	N	5-Cl	3
4-158	B	Br	F	N	5-Cl	3
4-159	B	CN	F	N	5-Cl	3
4-160	B	c-C ₃ H ₅	F	N	5-Cl	3
4-161	B	Cl	F	CF	5-OMe	3
4-162	B	Br	F	CF	5-OMe	3
4-163	B	CN	F	CF	5-OMe	3
4-164	B	c-C ₃ H ₅	F	CF	5-OMe	3
4-165	B	Cl	F	N	5-OMe	3
4-166	B	Br	F	N	5-OMe	3
4-167	B	CN	F	N	5-OMe	3
4-168	B	c-C ₃ H ₅	F	N	5-OMe	3

10

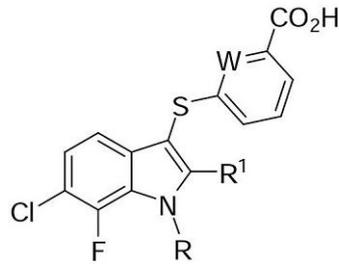
20

【 0 3 8 3 】

30

【表 5】

表 5



化合物番号	R ¹	R	W
5-1	Cl	(2-(スピロ[シクロブタン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル)	CF
5-2	Cl	(2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル)	CF
5-3	cC ₃ H ₅	(2-(スピロ[シクロブタン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル)	CF
5-4	cC ₃ H ₅	(2-(インドリン-1-イル)エチル)	CF
5-5	Cl	(2-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)	CF
5-6	cC ₃ H ₅	(2-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)	CF
5-7	cC ₃ H ₅	(2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)	CF

【0384】

さらなる典型的な化合物は以下の構造 A 1、A 2、A 3、A 4、および A 5 を含み、R はアミド結合によって連結したラジカルを表す。

【0385】

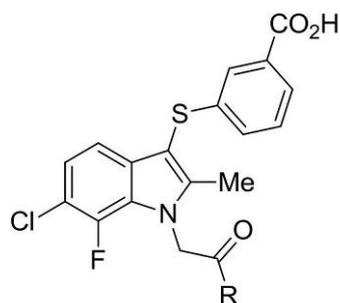
10

20

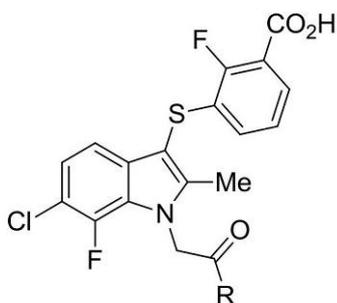
30

40

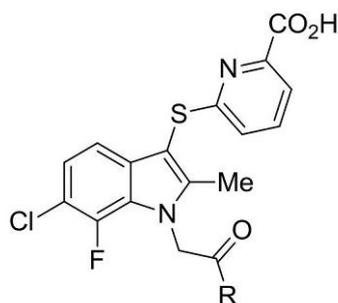
【化 9 5】



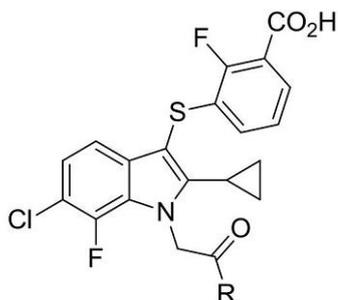
A1



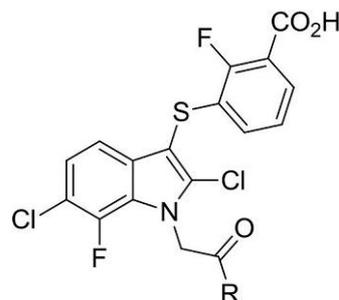
A2



A3



A4



A5

10

20

【0386】

R基は以下のアミンから選択される：イソインドリン；5-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール；1-エチル-5-ピロリジン-2-イル-1H-ピラゾール；3-(シクロプロピルメチル)スルホニルアゼチジン；2-アザ-ピシクロ[2.1.1]ヘキサン；5-アザスピロ[2.4]ヘプタン塩酸塩；ピロリジン-3-オール塩酸塩水和物；4-ピロリジン-3-イルピリジン；オクタヒドロ-1H-イソインドール；1-(2-ピペリジニルメチル)インドリン二塩酸塩(dihydrochloride)；2-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル]ピペリジン；1H,2H,3H-ピロロ[2,3-c]ピリジン二塩酸塩；2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン塩酸塩；4-(ピロリジン-3-イルメチル)ピリジン；1-メチル-4-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール；7-メチル-1,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン二塩酸塩；1-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール；3-シクロプロピルアゼチジン-3-オール塩酸塩；3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-オール塩酸塩；1-メチル-4-(ピロリジン-2-イル)-1H-ピラゾール；1-メチル-4-(ピロリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール；および、3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3-オール。

30

【0387】

代表的な化合物は次のものを含んでいる：

40

3-(6-クロロ-1-(2-(3,5-ジクロロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸；
 3-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸；
 3-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸；
 3-(6-クロロ-7-フルオロ-1-(2-(イソキサゾール-4-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸；
 2-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-3-(3-プロピオニルフェニル)チ

50

- オ) - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アセトアミド ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (メチル (フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (シクロヘキシルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ; 10
- 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((1 - (ベンジルカルバモイル) - 6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (4 - ((3 , 4 - ジフルオロベンジル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ; 20
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) アセチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (3 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) プロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (インドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (2 - オキソ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン (nonan) - 7 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ; 30
- 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (2 - シアノ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロベンジル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ; 40
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ((4 - フルオロベンジル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ((4 - トリフルオロメチルベンジル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - シアノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (3 - オキソ - 3 - (ピロリジン 50

- 1 - イル) プロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (3 - (インドリン - 1 - イル) - 3 - オキソ
プロピル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (3 - オキソ - 3 - (スピロ [シ
クロプロパン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) プロピル) - 1 H - インドール -
3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シ
クロプロパン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3
- イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (5 ' - フルオロスピロ [シクロプロパ
ン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H -
インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (4 ' - フルオロスピロ [シクロブタン
- 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - イ
ンドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (6 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチルイン
ドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)
チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (3 - オキソ
- 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3
- イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 2
- オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安
息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロ
メチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール
- 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (1 ' - メチルスピロ [イ
ンドリン - 3 , 4 ' - ピペリジン] - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インド
ール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シ
クロペンタン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3
- イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (1 - (ピロ
リジン - 1 - カルボニル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - イル) エチル) -
1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (2 - オキソ
- 1 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3
- イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (3 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ア
ゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インド
ール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (2 , 4 - ジオキソ - 1 , 3 , 7 - トリアザスピロ [4
. 4] ノナン - 7 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - イ
ンドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (4 , 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキ
ソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸
;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (3 - オキソ
- 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3

-イル)チオ)安息香酸;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (8 - オキサ
- 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル
)チオ)安息香酸;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (2 - オキサ
- 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イ
ル)チオ)安息香酸;

3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (3 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ) アゼチジ
ン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール -
3 - イル)チオ)安息香酸;

10

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (7 - オキソ
- 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - イル) エチル) - 1 H - インドール -
3 - イル)チオ)安息香酸;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (2 - オキサ
- 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イ
ル)チオ)安息香酸;

3 - ((1 - (2 - ((1 R , 5 S , 6 R) - 6 - カルバモイル - 3 - アザピシクロ [3
. 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) - 2 - オキソエチル) - 6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2
- メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸;

20

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジ
ン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ
)安息香酸;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (10 - オキ
ソ - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 6] ドデカン - 3 - イル) エチル) - 1 H - インドール
- 3 - イル)チオ)安息香酸;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (2 - オキソ
ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (4 - (4 - フルオロベンジル) ピペリ
ジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チ
オ)安息香酸;

30

3 - ((1 - (2 - (4 - (2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) ピペリジン -
1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - イン
ドール - 3 - イル)チオ)安息香酸;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (4 - フェネ
チルピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (ピリ
ジン - 4 - イルメチル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル
)チオ)安息香酸;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (4 - (1 - メチル - 1 H
- ピラゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インド
ール - 3 - イル)チオ)安息香酸;

40

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロベンジル) ピロリ
ジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チ
オ)安息香酸 エナンチオマー A ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロベンジル) ピロリ
ジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チ
オ)安息香酸 エナンチオマー B ;

3 - ((1 - (2 - (8 - ベンジル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル
) - 2 - オキソエチル) - 6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール -
3 - イル)チオ)安息香酸;

50

- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (7 - メチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (4 , 6 - ジフルオロインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (5 - クロロインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ; 10
- 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (6 - クロロインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 エナンチオマー A ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 エナンチオマー B ; 20
- 6 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) ピコリン酸 ;
- メチル 6 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (インドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) ピコリン酸塩 ;
- 6 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) ピコリン酸 ; 30
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (5 - メトキシインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - [6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - [2 - (5 ' - フルオロスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) - 2 - オキソエチル] - 2 - メチル - インドール - 3 - イル] スルファニル - 2 - フルオロ - 安息香酸 ;
- 6 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (4 ' - フルオロスピロ [シクロブタン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) ピコリン酸 ; 40
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (4 ' - フルオロスピロ [シクロブタン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロペンタン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (3 - フェネチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
- 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (3 - プロピ 50

ルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (3 - (4 -
 (トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール
 - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル)
 - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ
) 安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (6 - (トリ
 フルオロメチル) インドリン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ
) 安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (4 - フルオロインドリン - 1 - イル)
 - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (3 - シクロプロピル - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1
 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イ
 ル) チオ) 安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロ
 メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール
 - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロ
 メチル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール
 - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (2 - (1 - メチル - 1 H
 - ピラゾール - 4 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インド
 ール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
 3 - ((1 - (2 - (3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 2
 - オキソエチル) - 6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イ
 ル) チオ) 安息香酸 ;
 6 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロ
 メチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール
 - 3 - イル) チオ) ピコリン酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロ
 メチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール
 - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ 安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (7 - メチル - 1 , 7 - ジ
 アザスピロ [3 . 5] ノナン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3
 - イル) チオ) 安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (3 - (ピリ
 ジン - 4 - イルメチル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル
) チオ) 安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (3 - (ピリ
 ジン - 4 - イル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ
) 安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル
) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (イソインドリン - 2 - イル) - 2 - オ
 キソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (5 - メチルインドリン -
 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (3 - ((1 - メチル - 1
 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1

10

20

30

40

50

H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸 ;

3 - ((1 - (2 - (2 - (2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)エチル)ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸 ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル)エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸 ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸 ;

10

3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸 ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (ヘキサヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 (3 H) - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸 ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (インドリン - 1 - イル)エチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;

3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;

20

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロブタン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル)エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (スピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル)エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;

30

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (スピロ [シクロブタン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル)エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロペンタン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル)エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ - N - (フェニルスルホニル)ベンズアミド ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;

3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (3 - シクロプロピル - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;

40

(R) - 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - ((3 S , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - モルホリノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - ((3 R , 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドー

50

ル - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;
 (S) - 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリ
 フルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - イ
 ンドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;
 (R) - 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリ
 フルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - イ
 ンドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (3 - シアノアゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチ
 ル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ
 安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルピロリ
 ジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チ
 オ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - ((3 S , 4 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - ヒド
 ロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H
 - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - ((3 S , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 4
 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) -
 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (3 - ((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン - 1 -
 イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル
)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (1 , 4 - ジ
 オキサ - 7 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - イル)エチル) - 1 H - インドール - 3
 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;
 3 - ((2 , 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロブ
 タン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル)エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)
 チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;
 3 - ((2 , 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロブ
 ロパン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル)エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル
)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (インドリン - 1
 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安
 息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 1 - (2 - オキソ - 2 - (ス
 ピロ [シクロブタン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル)エチル) - 1 H - インド
 ール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 1 - (2 - オキソ - 2 - (ス
 ピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル)エチル) - 1 H - インド
 ール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;
 3 - ((2 , 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフ
 ルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3 -
 イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ
 - 3 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - イ
 ンドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;
 3 - ((6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (メトキシ(メチ
 ル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオ
 ロ安息香酸 ;
 あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

10

20

30

40

50

【0388】

1つの態様では、本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態である。同様に、同じタイプの活性を有するこうした化合物の活性代謝物は、本開示の範囲内に含まれている。加えて、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和形態だけでなく、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を備えた溶媒和形態で存在することができる。本明細書に提示の化合物の溶媒和形態は、同様に本明細書で開示されるものとみなされる。

【0389】

「薬学的に許容可能な」とは、本明細書で使用されるように、化合物の生物学的活性または特性を妨げず、比較的無毒である担体または希釈剤などの材料を指し、つまり、材料は望ましくない生物学的効果を引き起こすことなく、あるいは化合物が含まれる組成物の成分のいずれに対しても有害に相互作用することなく、個体に投与される。

10

【0390】

用語「薬学的に許容可能な塩」とは、適切なアニオンと組み合わせて治療上活性な薬剤のカチオンの形態、あるいは代替的な実施形態では適切なカチオンと組み合わせて治療上活性な薬剤のアニオンの形態からなる、治療上活性な薬剤の形態を指す。Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zueich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. 医薬品の塩は一般に、非イオン性の種よりも胃液と腸液で可溶性が強く、かつ迅速に溶解可能であり、したがって、固体の剤形に役立つ。さらに、その溶解度がしばしばpHに応じたものであるため、消化管の1つまたは別の部分における選択的な溶解が可能であり、こうした能力は遅延放出および徐放の挙動の1つの態様として操作可能である。さらに、塩成形分子が中性の形態と平衡状態にあり得るため、生体膜の通過を調節可能である。

20

30

【0391】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載される化合物を塩と反応させることにより得られる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物（つまり遊離塩基形態）は塩基性であり、有機酸または無機酸と反応させる。無機酸としては、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、およびメタリン酸が挙げられる。有機酸としては、限定されないが、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸；2,2-ジクロロ酢酸；2-ヒドロキシエタンスルホン酸；2-オキシグルタル酸；4-アセトアミド安息香酸；4-アミノサリチル酸；酢酸；アジピン酸；アスコルビン酸(L)；アスパラギン酸(L)；ベンゼンスルホン酸；安息香酸；樟脳酸(+)；カンフル-10-スルホン酸(+)；カブリン酸(デカン酸)；カブロン酸(ヘキサン酸)；カプリル酸(オクタン酸)；炭酸；桂皮酸；クエン酸；シクラミン酸；ドデシル硫酸；エタン-1,2-二スルホン酸；エタンスルホン酸；ギ酸；フマル酸；ガラクトール酸；ゲンチジン酸；グルコヘプトン酸(D)；グルコン酸(D)；グルクロン酸(D)；グルタミン酸；グルタル酸；グリセロリン酸；グリコール酸；馬尿酸；イソ酪酸；乳酸(DL)；ラクチオン酸；ラウリン酸；マレイン酸；リンゴ酸(-L)；マロン酸；マンデル酸(DL)；メタンスルホン酸；ナフタレン-1,5-ジスルホン酸；ナフタレン-2-スルホン酸；ニコチン酸；オレイン酸；シュウ酸；パルミチン酸；パモ酸；リン酸；プロピオン酸；ピログルタミン酸(-L)；サリチル酸；セバシン酸；ステアリン酸；コハク酸；硫酸；酒石酸(+L)；チオシアン酸；トルエンスルホン酸(p)；および、ウンデシレン酸が挙げられる。

40

50

【0392】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、塩化物、硫酸塩、臭化物塩、メシレート塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩として調製される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は塩酸塩として調製される。

【0393】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は本明細書に記載される化合物を塩基と反応させることにより得られる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、酸性であり、塩基と反応させる。こうした状況下で、本明細書に記載される化合物の酸性プロトンは、金属イオン、例えばリチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、アルミニウムイオンと取り替えられる。いくつかの場合、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、メグルミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンなどの有機塩基と協調する。他の場合では、本明細書に記載される化合物は、アルギニン、リジンなどのアミノ酸とともに塩を形成する。酸性プロトンを含む化合物とともに塩を形成するために使用される許容可能な無機塩基は、限定されないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、ナトリウム塩、カルシウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、N-メチルグルカミン塩、またはアンモニウム塩として調製される。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、ナトリウム塩として調製される。

10

20

【0394】

薬学的に許容可能な塩に対する言及は溶媒付加形態を含むことを理解されたい。いくつかの実施形態では、溶媒和物は溶媒の化学量論または非化学量論のいずれかを含み、水、エタノールなどのような薬学的に許容可能な溶媒を用いる結晶化のプロセスの間に形成される。水和物は溶媒が水である場合に形成され、アルコールは溶媒がアルコールの際に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセスの間に都合よく調製されるか、または形成される。加えて、本明細書で提供される化合物は随意に、溶媒和形態と同様に非溶媒和形態で存在する。

30

【0395】

本明細書に記載される方法と製剤は、本明細書に記載される化合物のN-オキシド(適切な場合)、結晶形態(多形体としても知られている)、または薬学的に許容可能な塩と、同様に同じタイプの活性を有するこうした化合物の活性代謝物の使用を含んでいる。

【0396】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物の有機ラジカル(例えば、アルキル基、芳香環)の部位は、様々な代謝反応に弱い。有機ラジカルへの適切な置換基の取り込みにより、この代謝経路は減らされ、最小限に抑えられ、または除去される。特定の実施形態では、代謝反応に対する芳香環の感受性を減らすまたは取り除くための適切な置換基は、一例として、ハロゲン、ジューテリウム、アルキル基、ハロアルキル基、またはジューテロアルキル(deuteroalkyl)基である。

40

【0397】

別の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、同位体で(例えば放射性同位元素で)、または発色団または蛍光性の部分、生物発光標識、あるいは化学発光標識を含む別的手段によって、標識される。

【0398】

本明細書に記載される化合物は、同位体標識された化合物を含み、これは、1つ以上の原子が自然界で通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子と取り替えられるということを除けば、本明細書で提示される様々な式と構造において記載されるものと同じである。本化合物に組み入れることができる同位元素の例としては、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 18

50

F、³⁶Clなどの、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、および塩素の同位元素が挙げられる。1つの態様において、本明細書に記載される同位体標識された化合物、例えば、³Hと¹⁴Cなどの放射性同位元素が組み入れられる化合物は、薬物および/または基質組織分布アッセイに役立つ。1つの態様では、重水素のような同位元素を用いる置換は、例えば、インビボでの半減期の増大または必要用量の減少などの一層の代謝安定性に起因する特定の治療上の利点を与えるものである。

【0399】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、1つ以上の立体中心を有し、立体中心はそれぞれRまたはS配置のいずれかで独立して存在する。本明細書で提示される化合物は、すべてのジアステレオマー形態、エナンチオマー形態、アトロブ異性体、およびエピマー形態と、これらの適切な混合物を含む。本明細書で提供される化合物と方法は、すべての*cis*、*trans*、*syn*、*anti*、*entgegen* (E)、および*zusammen* (Z)の異性体と、これらの適切な混合物を含む。

10

【0400】

個々の立体異性体は、必要に応じて、キラルのクロマトグラフィーカラムによる立体選択的な合成および/または立体異性体の分離などの方法によって得られる。ある実施形態では、本明細書に記載される化合物は、一对のジアステレオマー異性体化合物/塩を形成するために光学的に活性な分割剤に化合物のラセミ混合物を反応させ、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回復させることにより、その個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態では、エナンチオマーの分解は、本明細書に記載される化合物の共有結合のジアステレオマー誘導体を用いて実行される。別の実施形態では、ジアステレオマーは溶解度の差に基づいて分離/分解技術によって分離される。他の実施形態では、立体異性体の分離は、クロマトグラフィーによって、またはジアステレオマー塩の分離、および再結晶化またはクロマトグラフィーまたはその任意の組み合わせによる分離によって、行なわれる。Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. いくつかの実施形態では、立体異性体は立体選択的な合成によって得られる。

20

【0401】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、プロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」はインビボで親薬物に変換された薬剤を指す。状況によっては、プロドラッグは親薬物よりも投与しやすいため、役に立つことがしばしばある。プロドラッグは、例えば、経口投与により生物学的に利用可能であるが、親薬物とはそうではない。さらにまたは代替的に、プロドラッグは親薬物よりも医薬組成物中での溶解度が改善されている。いくつかの実施形態では、プロドラッグの設計は効果的な水溶解度を増大させる。プロドラッグの一例は、限定されないが、エステル(「プロドラッグ」)として投与されるが、その後代謝的に加水分解され活性な実体を与える本明細書に記載される化合物である。プロドラッグのさらなる例は、酸性基に結合される短ペプチド(ポリアミノ酸)であり、このペプチドは代謝されることで活性な部分を暴露する。ある実施形態では、インビボ投与後、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態に化学変換される。ある実施形態では、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態へと1つ以上の工程またはプロセスによって酵素で代謝される。

30

40

【0402】

本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、限定されないが、エステル、エーテル、炭酸塩、チオ炭酸塩、N-アシル誘導体、N-アシルオキシアルキル誘導体、三級アミンの四級誘導体、N-マンニツヒ塩基、シッフ塩基、アミノ酸共役体、リン酸エステル、およびスルホン酸エステルを含む。例えば、Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., E

50

d. ; Academic, 1985, vol. 42, p. 309 - 396 ; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113 - 191 ; and Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1 - 38を参照のこと。これらの文献の各々は参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態において、本明細書で開示されるヒドロキシル基はプロドラッグを形成するために用いられ、ヒドロキシル基はアシルオキシアルキルエステル、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、アルキルエステル、アリールエステル、リン酸エステル、糖エステル、エーテルなどには組み入れられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物中のヒドロキシル基はプロドラッグであり、ヒドロキシルはインピボで代謝されることでカルボン酸基が提供される。いくつかの実施形態では、カルボキシル基を用いてエステルまたはアミド（つまりプロドラッグ）を提供し、これはその後インピボで代謝されることでカルボン酸基が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、アルキルエステルプロドラッグとして調製される。

10

【0403】

本明細書に記載される化合物のプロドラッグ形態は、本明細書で説明されるように本明細書に記載される化合物を生成するためにインピボで代謝され、請求項の範囲内に含まれる。ある場合には、本明細書に記載される化合物のいくつかは別の誘導体または活性化合物のプロドラッグである。

20

【0404】

追加のまたはさらなる実施形態において、本明細書に記載される化合物は、代謝産物を生成するために生物への投与後に新陳代謝され、その後、この代謝産物を用いることで所望の治療効果を含む所望の効果が生まれる。

【0405】

本明細書で開示される化合物の「代謝産物」は、化合物が代謝される際に形成されるその化合物の誘導体である。用語「活性代謝物」は、化合物が代謝される時に形成される、化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。用語「代謝される」とは、本明細書で使用されるように、特別の物質が生物により変化するプロセス（限定されないが、酵素により触媒される加水分解反応と反応を含む）の合計を指す。従って、酵素は、化合物への特定の構造的変化をもたらす。例えば、シトクロムP450は様々な酸化還元反応を触媒するが、その一方でウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼは、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン、および遊離スルフヒドリル基への活性化グルクロン酸分子の移動を触媒している。本明細書で開示される化合物の代謝産物は、宿主に対する化合物の投与と宿主からの組織サンプルの分析、または、インビトロでの肝細胞を用いる化合物のインキュベーションと結果として生じる化合物の分析によって同定される。

30

【0406】

化合物の合成

本明細書に記載される化合物は、標準的案合成技術を使用して、または、本明細書に記載される方法と組み合わせて当該技術で知られている方法を使用して、合成される。

40

【0407】

特段他の方法で指示されない限り、質量分光法、NMR、HPLC、タンパク質化学技術、生化学技術、組換えDNA技術、および薬理学的技術の従来の方法が使用される。

【0408】

インドールは、"Practical methodologies for the synthesis of indoles" Humphrey and Kuethe, Chem. Rev., 2006, 106, 2875 - 2911に記載さ

50

れるような標準的な方法を用いて化学合成によって容易に調製される。化合物は、例えば、March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Incに記載されるような標準的な有機化学技術を使用して調製される。溶媒のバリエーション、反応温度、反応時間、および様々な化学試薬、ならびに他の反応条件などの本明細書に記載される合形成質転換の代替的な反応条件が用いられることもある。出発物質は市販の供給源から入手可能であるか、または容易に調製される。

【0409】

一般構造 I - 5 と I - 7 の化合物を含んでいるインドールは、様々な方法で調製されてもよい。例えば、模式図 I で示されるように、標準条件を用いて一般構造 I - 1 のヒドラジン N アルキル化することでヒドラジン I - 2 を生成することができる。アセトンを用いる反応で、フィッシャーインドール縮合によりインドール I - 4 が得られる。反応の順序を逆にする（フィッシャー - インドール化により I - 3 を得て、その後、N - アルキル化）ことによって、I - 4 を合成するための代替方法が提供される。インドール I - 4 の C - 3 での官能化が実行され、(CH₂Cl₂ などの不活性溶媒中でチオールと NCS を使用して) チオエーテル I - 5 を生成することができる。同様に、R = H である 3 - 置換されたインドール I - 5 を生成するためのチオールを用いる I - 3 の反応の後に、窒素上でのアルキル化が生じ得る。チオールが安息香酸塩エステルを含む場合、生成物は I - 6 である。その後、エステルを対応する酸 I - 7 に加水分解することができる。代替的なチオールを使用して、一般構造 I - 5 の化合物を調整することができ、このとき、環 A はカルボン酸、エステル、またはカルボン酸等価物で置換されたヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリアルである。例えば、ピコリン酸誘導体をこのように調製することができる。

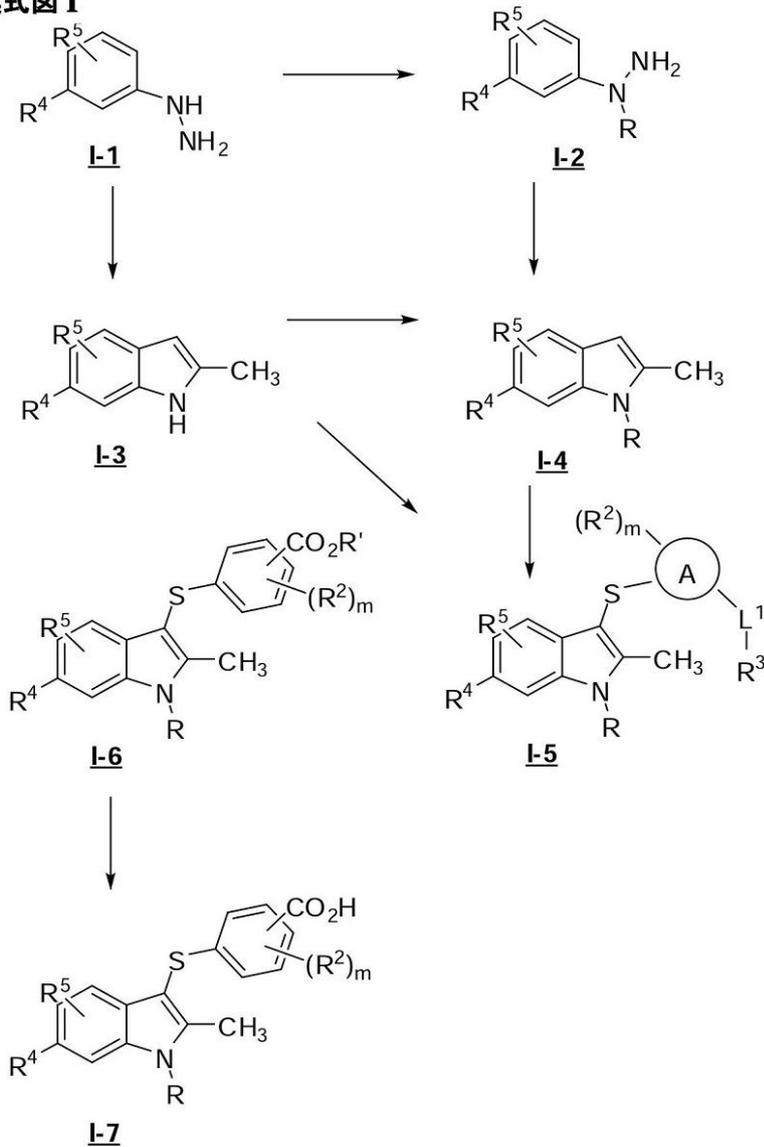
【0410】

10

20

【化 9 6】

模式図 I



10

20

30

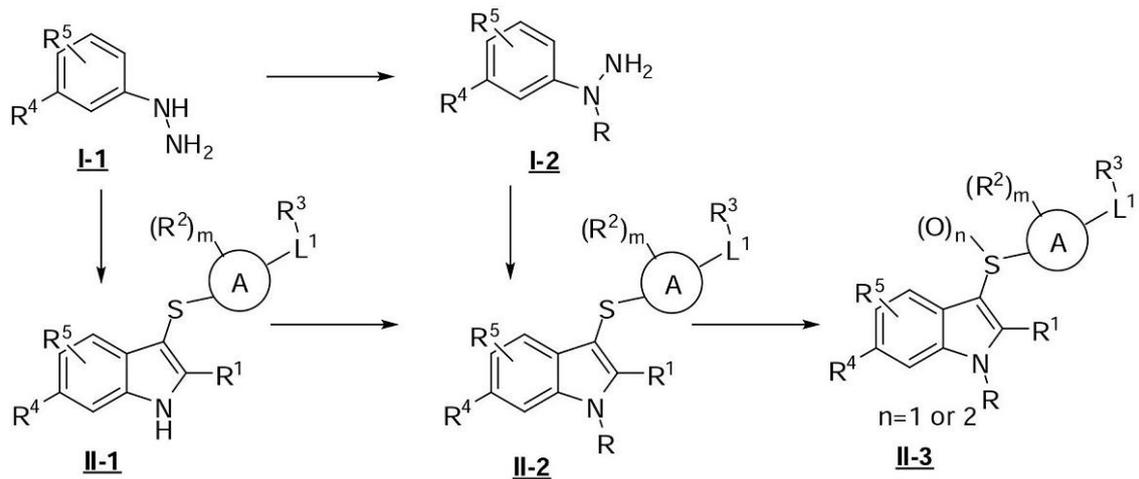
【0411】

模式図 I I で示されるように、3 - スルフィドを含有するインドールは、適切な α - チオエーテルケトンを用いるフィッシャー - インドール反応を使用して、ヒドラジン I - 1 または I - 2 から調製される。その後、スルフィド I I - 2 を酸化して対応するスルホキサイドまたはスルホン (I I - 3) にすることができる。

【0412】

【化 9 7】

模式図 II



10

【0413】

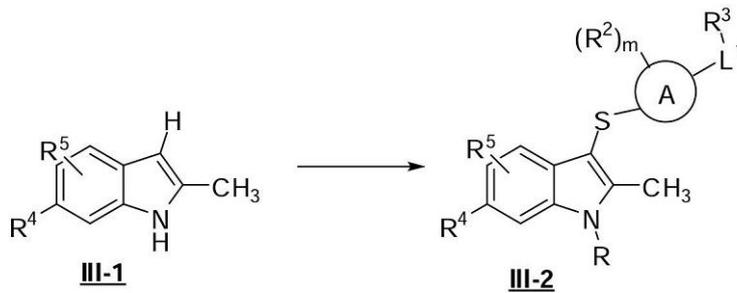
模式図 I I I で示されるように、3 - H インドール (I I I - 1) は、DMF などの適切な有機溶媒中の NaH の存在下でのジスルフィド、あるいは代替的に、CH₂Cl₂ などの不活性溶媒中の NCS の存在下でのチオールを含む様々な反応条件を使用して、3 -

20

【0414】

【化 9 8】

模式図 III



30

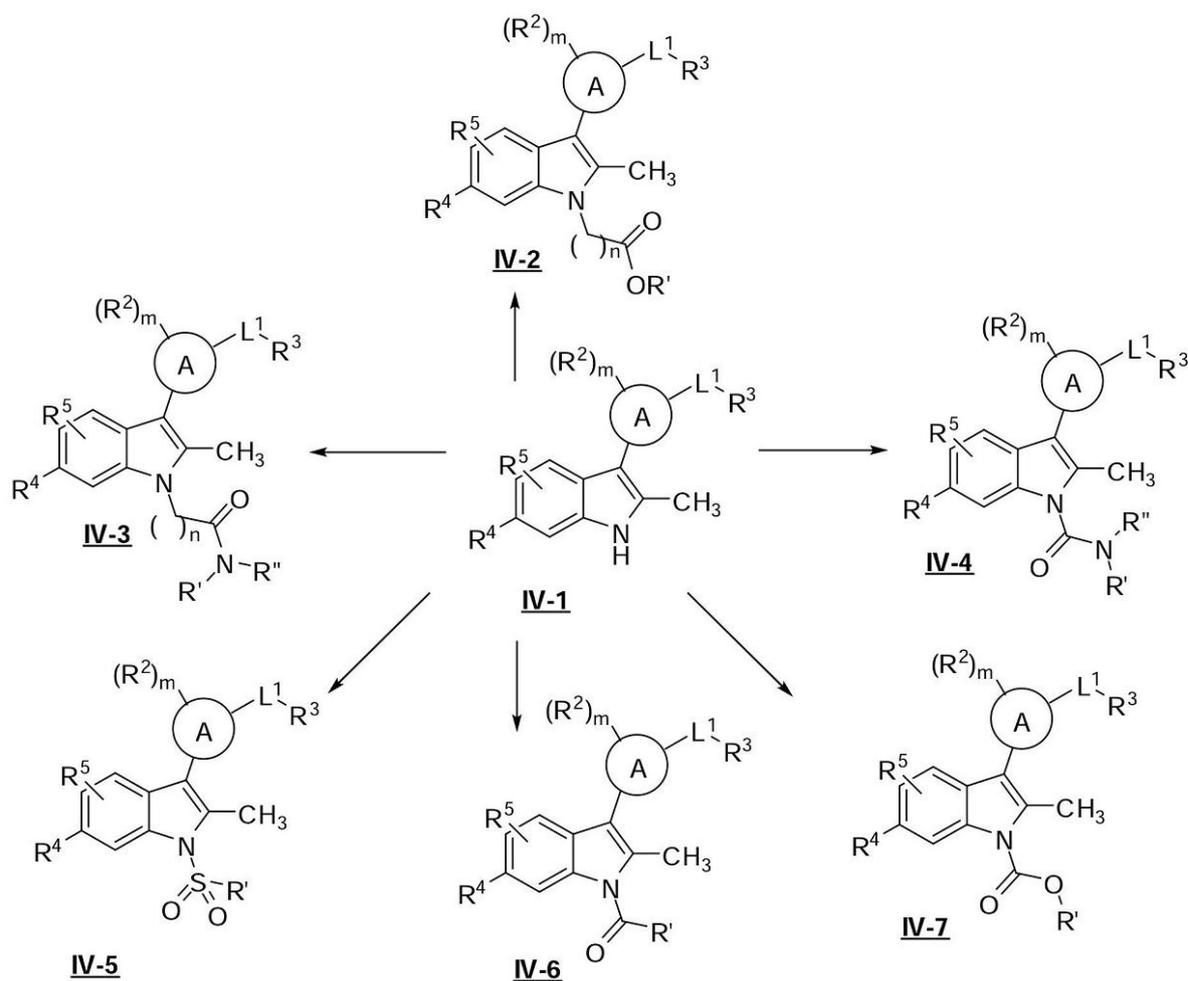
【0415】

模式図 I V で示されるように、一般構造 I V - 1 の N - H インドールはさらに修飾されることもある。

【0416】

【化 9 9】

模式図 IV



10

20

【0417】

30

NaHなどの塩基を用いる処置と、その後のBrCH₂CO₂R'などの求電子を用いるアルキル化により、一般構造IV-2の化合物が形成され得る。その後、エステル脱保護により対応する酸を生成することができ、この酸をさらに反応させることで、例えば、アミド（例えばIV-3）、アシルヒドラジンなどを生成することができる。例えばBrCH₂C(=O)NR'R''を用いるアルキル化により、一般構造IV-3のアミド（および、アミド誘導体）を生成することができる（例えばNaHを用いる）IV-1の脱プロトン化と、その後の様々な求電子（例えば、R'SO₂Cl; R'COCl、R'OCOCl）を用いる処置により、一般構造IV-4乃至IV-7の一連のN-官能化された化合物を得ることができる。

【0418】

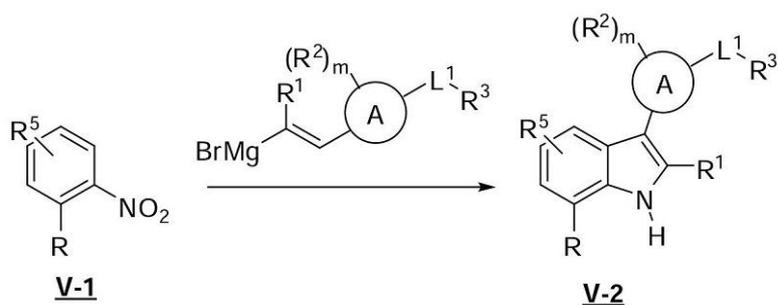
40

Bartoliインドール合成は模式図Vで示され、オルト-置換されたニトロベンゼン(V-1)を必要とする。

【0419】

【化100】

模式図 V



10

【0420】

ビニル・マグネシウム・グリニャール試薬を用いる V - 1 の処置により、一般構造 V - 2 のインドールが得られる。

【0421】

Leimgruber - Batcho インドール合成は模式図 VI で記載されている。

【0422】

【化101】

模式図 VI



20

【0423】

置換された O - ニトロトルエン VI - 1 をジメチルホルムアミド・ジメチル・アセタール (DMFDMA) と反応させることで、ビニル中間物 VI - 2 を得ることができる。その後、例えば、ホウ化ニッケルとヒドラジンを用いる還元的環化により、一般構造 I V - 3 のインドールが得られる。

30

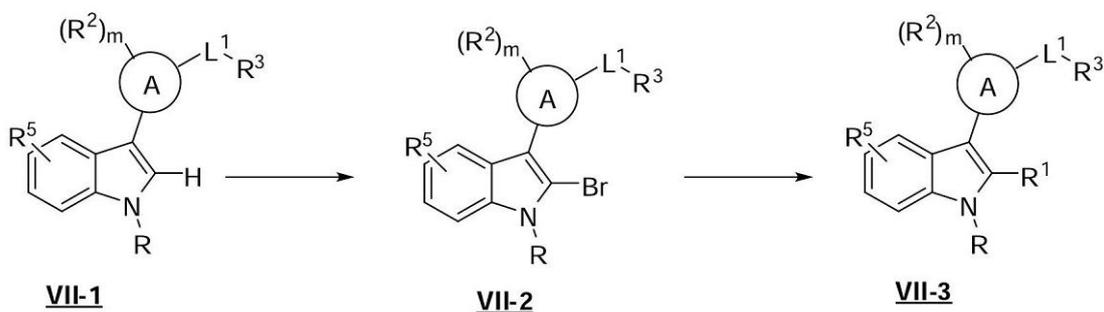
【0424】

模式図 VII は、2 - 位置で官能化されたインドールの合成について記載している。

【0425】

【化102】

模式図 VII



40

【0426】

NBS / CCl₄ を用いる一般構造 VII - 1 の 2 - H のインドールの処置により、2 - 臭素インドール VII - 2 が得られる。その後、VII - 2 の臭素を反応させることで

50

他の機能性を導入することができる。例えば、パラジウム触媒作用下でのシクロプロピルボロン酸は、シクロプロピル基を導入し、同様の反応条件を用いて他のアルキル基（例えば CD_3 ）を導入することもあり、パラジウム触媒作用下の $Zn(CN)_2$ はニトリル基を導入する。

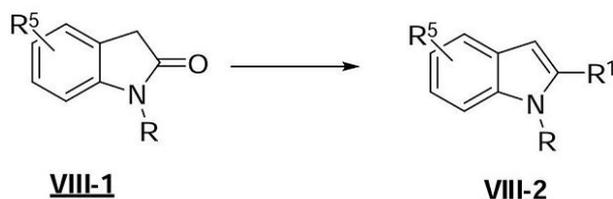
【0427】

インドール核に2-置換基を導入するために使用される代替的な手順が模式図VII I I Iで示される。

【0428】

【化103】

模式図 VIII



【0429】

模式図VII I I Iで示されるように、インドール核に2-置換基を導入するために用いられる手順は、2-オキソインドールVII I I I - 1で始まり、これは、 $POCl_3$ を用いる処置で2-クロロ誘導体VII I I I - 2 ($X = Cl$)を生成し、 $POBr_3$ を用いる処置でVII I I I - 2 ($X = Br$)を生成する。その後、中間体VII I I I - 2をさらに操作することで、標準化学を駆使して他の置換基を導入し、望ましいインドールを得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は実施例で概説されるように合成される。

【0430】

特定の化学用語

特段明記されない限り、本出願で使用される以下の用語は下の定義を有している。用語「含む (including)」に加えて、「含む (include)」、「含む (includes)」、および「含んだ (included)」などの他の形態の使用は、限定的なものではない。本明細書で使用された段落の表題は、組織化する目的だけのため

【0431】

本明細書で使用されるように、 $C_1 - C_x$ は、 $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3$ 、 \dots 、 $C_1 - C_x$ を含む。ほんの一例として、「 $C_1 - C_4$ 」として指定された基は、部分に1乃至4の炭素原子があることを示す（即ち、基は、1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子または4つの炭素原子を含有している）。したがって、ほんの一例として、「 $C_1 - C_4$ アルキル」は、アルキル基に1乃至4の炭素原子があることを示す（即ち、アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、および*t*-ブチルから選択される）。

【0432】

「アルキル」基は脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は分枝鎖または直鎖である。いくつかの実施形態では、「アルキル」基は、1乃至10の炭素原子、即ち、 $C_1 - C_{10}$ アルキルを有する。「1乃至10」などの数の範囲は、本明細書で出てくるときは常に、所定の範囲内の各整数を指す；例えば、「1乃至10の炭素原子」は、アルキル基が、1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子などから、最大10の炭素原子までからなることを意味するが、本定義はさらに、数の範囲が指定されていない用語「アルキル」の出現も包含するものである。いくつかの実施形態では、アルキルは $C_1 - C_6$ アルキルである。1つの態様では、アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、または*t*-ブチルである。典型的なアルキル基としては、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソ

ブチル、sec-ブチル、三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、またはヘキシルが挙げられる。

【0433】

「アルキレン」基は、二価のアルキルラジカルを指す。上記の一価アルキル基のいずれかがアルキルからの第2の水素原子の除去によるアルキレンであってもよい。いくつかの実施形態では、アルキレンはC₁-C₆アルキレンである。他の実施形態では、アルキレンはC₁-C₄アルキレンである。典型的なアルキレン基は、限定されないが、-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-CH₂C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-などを含む。

10

【0434】

「重水素化アルキル」は、アルキルの1つ以上の水素原子が重水素と取り替えられるアルキル基を指す。

【0435】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素炭素二重結合が存在する一種のアルキル基を指す。1つの実施形態では、アルケニル基は式-C(R)=CR₂を有し、Rは同じこともあれば異なることもあるアルケニル群の残りの部分を指す。いくつかの実施形態では、RはHまたはアルキルである。アルケニル群の非限定的な例としては、-CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、-CH=CHCH₃、-C(CH₃)=CHCH₃、および-CH₂CH=CH₂を含んでいる。

20

【0436】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素炭素三重結合が存在する一種のアルキル基を指す。1つの実施形態では、アルケニル群には式-C≡CRがある。ここではRは、アルキニル群の残りの部分を指す。いくつかの実施形態では、RはHまたはアルキルである。アルキニル基の非限定的な例としては、-C≡CH、-C≡CCH₃、-C≡CCH₂CH₃、-CH₂C≡CHが挙げられる。

【0437】

「アルコキシ」基は、(アルキル)O-基を指し、ここでアルキルは本明細書で定義される通りである。

【0438】

用語「アルキルアミン」は、-N(アルキル)_xH_y基を指し、ここでxは0であり、かつyは2であるか、あるいはxは1であり、かつyは1であるか、あるいはxは2であり、かつyは0である。

30

【0439】

用語「芳香族」は、4n+2電子を含む非局在化された電子系を有している平面環を指し、ここでnは整数である。用語「芳香族」は、炭素環式アリール(「アリール」、例えば、フェニル)と複素環式アリール(または「ヘテロアリール」または「複素環式芳香族」)基(例えばピリジン)の両方を含んでいる。この用語は単環式または縮合環の多環式(つまり、隣接する炭素原子対を共有する環)基を含んでいる。

40

【0440】

用語「炭素環式」または「炭素環」は、環の骨格を形成する原子がすべて炭素原子である、環または環系を指す。したがって、該用語は、環骨格が炭素とは異なる少なくとも1つの原子を含有している「複素環式」または「複素環」と、炭素環式とを区別している。いくつかの実施形態では、二環式の炭素環の2つの環の少なくとも1つは、芳香族である。いくつかの実施形態では、二環式の炭素環の両方の環は、芳香族である。

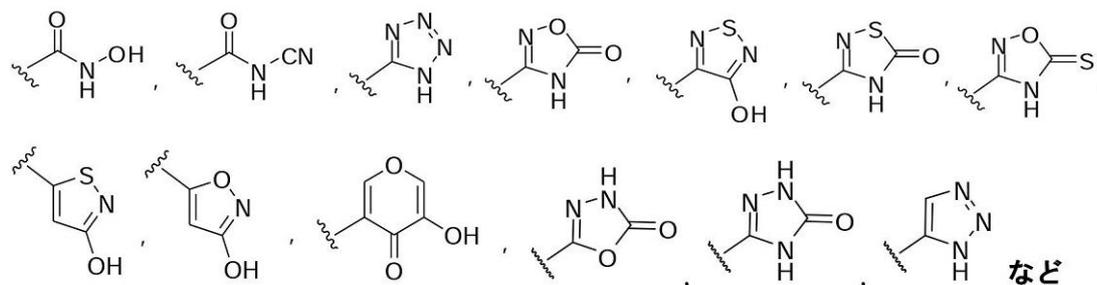
【0441】

用語「カルボン酸生物学的等価体」は、カルボン酸部分と類似した物理的、生物学的、および/または化学的な性質を示す官能基または官能部分を指す。カルボン酸生物学的等価体の例としては、限定されないが、以下が挙げられる。

【0442】

50

【化104】



【0443】

10

本明細書で使用されるように、用語「アリール」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である芳香環を指す。1つの態様では、アリールは、フェニルまたはナフチルである。いくつかの実施形態では、アリールはフェニルである。いくつかの実施形態では、アリールはC₆ - C₁₀アリールである。構造によっては、アリール基はモノラジカルまたはジラジカル（つまり、アリーレン基）である。

【0444】

用語「シクロアルキル」は、単環式または多環式の脂肪族の非芳香族ラジカルを指し、環を形成する原子（つまり骨格原子）の各々は炭素原子である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、スピロ環状化合物または架橋化合物である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、随意に芳香環で縮合され、付着点は、芳香環炭素原子ではない炭素にある。シクロアルキル基は、3 - 10の環状原子を有する基を含む。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、スピロ[2.2]ペンチル、ノルボルニル、およびビスシクロ(bicyclic)[1.1.1]ペンチルから選択される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、C₃ - C₆シクロアルキルである。

20

【0445】

用語「ハロ」または代替的に「ハロゲン」または「ハロゲン化物」は、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードを意味する。いくつかの実施形態では、ハロはフルオロ、クロロ、またはプロモである。

30

【0446】

用語「フルオロアルキル」は、1つ以上の水素原子がフッ素原子と取り替えられるアルキルを指す。1つの態様では、フルオロアルキルはC₁ - C₆フルオロアルキルである。

【0447】

用語「ヘテロアルキル」は、アルキルの1つ以上の骨格原子が、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、-NH、-N(アルキル)-）、硫黄、またはその組み合わせから選択される、アルキル基を指す。ヘテロアルキルはヘテロアルキルの炭素原子で分子の残りに付けられる。1つの態様では、ヘテロアルキルはC₁ - C₆ヘテロアルキルである。

40

【0448】

用語「複素環」または「複素環式」は、環に1乃至4のヘテロ原子を含有している芳香族複素環（ヘテロアリールとしても知られる）およびヘテロシクロアルキル環（複素脂環基としても知られる）を指し、ここで、環におけるヘテロ原子は、各々、O、SおよびNから選択され、各複素環基は、環系に3乃至10の原子を有し、但し、環が2つの隣接するOまたはS原子を含有していないことを前提とする。非芳香族複素環基（ヘテロシクロアルキルとしても知られる）は、その環系に3乃至10の原子を有する環を含み、芳香族複素環基は、その環系に5乃至10の原子を有する環を含む。複素環式基は、ベンゾ融合した環系を含む。非芳香族複素環基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジノニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホ

50

リニル、チオキサニル、ピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ピロリン-2-イル、ピロリン-3-イル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1, 3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3H-インドリル、インドリン-2-オニル、イソインドリン-1-オニル、イソインドリン-1, 3-ジオニル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オニル、3, 4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オニル、イソインドリン-1, 3-ジチオニル、ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オニル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オニル、ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オニル、およびキノリジニルである。芳香族複素環式基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルである。前述の基は、可能であれば、Cが付けられる(またはC結合される)か、あるいはNが付けられる。例えば、ピロールに由来する基は、ピロール-1-イル(Nが付けられた)またはピロール-3-イル(Cが付けられた)を含む。さらに、イミダゾールに由来する基は、イミダゾール-1-イルまたはイミダゾール-3-イル(両方ともNが付けられた)またはイミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イルまたはイミダゾール-5-イル(すべてCが付けられた)を含む。複素環式基は、ベンゾ融合した環系を含む。非芳香族複素環は、ピロリジン-2-オンなどの、1つまたは2つのオキソ(=O)部分と随意に置換される。いくつかの実施形態では、二環式の複素環の2つの環の少なくとも1つは芳香族である。いくつかの実施形態では、二環式の複素環の両方の環は芳香族である。

10

20

30

40

50

【0449】

用語「ヘテロアリアル」、または代替的に、「複素芳香族」は、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上の環ヘテロ原子を含むアリアル基を指す。ヘテロアリアル基の実例となる例は、単環式のヘテロアリアルと二環式のヘテロアリアルを含む。単環式のヘテロアリアルは、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、およびフラザニルを含む。単環式のヘテロアリアルは、インドリジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、インダゾール、ベンゾイミダゾール、プリン、キノリジン、キノリン、イソキノリン、シノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1, 8-ナフチリジン、およびプテリジンを含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に0-4のN原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に1-4のN原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に0-4のN原子、0-1のO原子、および0-1のS原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に1-4のN原子、0-1のO原子、および0-1のS原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルはC1-C9ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、単環式のヘテロアリアルはC1-C5ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、単環式のヘテロアリアルは5-員または6-員のヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、二環式のヘテロアリアルはC6-C9ヘテロアリアルである。

【0450】

「ヘテロシクロアルキル」または「複素脂環」の基は、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含むシクロアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルはアリアルまたはヘテロアリアルで縮合される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキサゾリジノニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ペペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ペペラジニル、ペペリジン-2-オニル、ピロリジン-2,5-ジチオニル、ピロリジン-2,5-ジオニル、ピロリジノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリジン-2-オニル、またはチアゾリジン-2-オニルである。ヘテロ脂環式との用語は、限定されないが、単糖類、二糖類および少糖類を含む、炭水化物の環形状もすべて含んでいる。1つの態様では、ヘテロシクロアルキルはC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキルである。別の態様では、ヘテロシクロアルキルはC₄-C₁₀ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは環に0-2Nの原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは環に0-2Nの原子、0-2のO原子、および0-1のS原子を含有する。

【0451】

用語「結合」または「単結合」は、2つの原子間、または結合によって連結された原子がより大きな下部構造の一部であると考えられるときの2つの部分間の化学結合を指す。1つの態様では、本明細書に記載される基が単結合であるときに、参照された基は存在せず、それによって、残りの特定された基の間での単結合の形成が可能になる。

【0452】

用語「部分 (moiety)」は、分子の特定のセグメントまたは官能基を指す。化学的部分は、分子に埋め込まれたまたは付加された、化学物質としばしば認識される。

【0453】

用語「随意に置換された」または「置換された」は、参照された基が、ハロゲン、-CN、-NH₂、-NH(アルキル)、-N(アルキル)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂アルキル、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(アルキル)、-C(=O)N(アルキル)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(アルキル)、-S(=O)₂N(アルキル)₂、アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルオキシ、アルキルチオ、アリアルチオ、アルキルスルホキシド、アリアルスルホキシド、アルキルスルホン、およびアリアルスルホンから個々におよび独立して選択される1つ以上の追加の基と随意に置換されることを意味する。他の幾つかの実施形態では、随意の置換基は、ハロゲン、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₄アルキル)、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₄アルキル)、-C(=O)N(C₁-C₄アルキル)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(C₁-C₄アルキル)、-S(=O)₂N(C₁-C₄アルキル)₂、C₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₄フルオロアルキル、C₁-C₄ヘテロアルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄フルオロアルコキシ、-SC₁-C₄アルキル、-S(=O)C₁-C₄アルキル、および-S(=O)₂C₁-C₄アルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、随意の置換基は、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-OCH₃、および-OCF₃から独立して選択される。いくつかの実施形態では、置換された基は、前述の基の1つまたは2つで置換される。いくつかの実施形態では、脂肪族炭素原子(非環式または環式)上の随意の置換基は、オキソ(=O)を含む。

【0454】

本明細書で使用されるような、製剤、組成物または成分に関する用語「許容可能な」は、処置されている被験体の健康状態に対する持続的な有害効果がないことを意味する。

【0455】

本明細書で使用されるような用語「調節する (modulate)」は、ほんの一例と

10

20

30

40

50

して、標的の活性を増強する、標的の活性を制限する、標的の活性を阻害する、または標的の活性を拡大することを含む、標的の活性を変更するように、直接的または間接的に標的と相互作用することを意味する。

【0456】

本明細書で使用されるような用語「調節因子」は、直接的または間接的に標的と相互作用する分子を指す。相互作用は、限定されないが、アゴニスト、部分アゴニスト、インバースアゴニスト、アンタゴニスト、ディグレーダー、またはそれらの組み合わせの相互作用を含む。いくつかの実施形態では、調節因子はアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、調節因子はディグレーダーである。

【0457】

本明細書で使用されるような用語「投与する (administer)」、「投与する (administering)」、「投与 (administration)」などは、生物学的作用の希望の部位への化合物または組成物の送達を可能にするために使用され得る方法を指す。これらの方法は、限定されないが、経口経路、十二指腸内経路、非経口注入（静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内、または点滴を含む）、局所投与、および直腸投与を含む。当業者は、本明細書に記載された化合物および方法を用いて使用され得る投与技術に精通している。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物および組成物は、経口で投与される。

10

【0458】

本明細書で使用されるような用語「同時投与」などは、一人の患者への選択された治療剤の投与を包含するように意図され、薬剤が同じまたは異なる投与経路によって、あるいは同じまたは異なる時間に投与される処置レジメンを含むように意図される。

20

【0459】

本明細書で使用されるような用語「有効な量」または「治療上効果的な量」は、処置されている疾患または疾病の症状の1つ以上をある程度まで軽減する、投与されている薬剤または化合物の十分な量を指す。結果は、疾患の徴候、症状、または原因の減少および/または緩和、あるいは生体系の他の所望の変更を含む。例えば、治療用途のための「有効な量」は、疾患症状の臨床的に有意な減少を提供するのに必要とされる、本明細書に開示されるような化合物を含む組成物の量である。個々の場合での適切な「有効な」量は、用量漸増試験などの技術を使用して随意に決定される。

30

【0460】

本明細書で使用されるような用語「増強する (enhance)」または「増強する (enhancing)」は、効能または持続時間のいずれかにおいて所望の結果を増加させるまたは延長することを意味する。従って、治療薬の効果を増強することに関して、用語「増強すること」は、効力または持続時間のいずれかで、系に対する他の治療薬の効果を増加または延長させる能力を指す。「増強させる有効な量」は、本明細書で使用されるように、所望の系において別の治療薬の効果を増強するのに十分な量を指す。

【0461】

本明細書で使用されるような用語「医薬の組み合わせ (pharmaceutical combination)」は、1つを超える有効成分の混合または組み合わせから結果として生じ、有効成分の固定したおよび非固定の組み合わせを含む産物を意味する。用語「固定された組み合わせ」は、有効成分、例えば、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および助剤が、単一の実体または用量の形態で同時に患者に両方とも投与されることを意味する。用語「固定されていない組み合わせ」は、有効成分、例えば、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および助剤が、具体的な干渉する時間制限なく、同時に、同時発生的に、また連続して、別々の実体として患者に投与されることを意味し、こうした投与は、患者の身体に有効レベルの2つの化合物を提供する。後者の用語はまた、カクテル療法、例えば、3以上の活性成分の投与にも当てはまる。

40

【0462】

50

「キット」と「製品」という用語は同義語として使用される。

【0463】

「被検体」または「患者」という用語は哺乳動物を包含する。哺乳動物の例は、限定されないが、哺乳動物の分類の任意のメンバーを含んでいる：ヒト、チンパンジーのようなヒト以外の霊長類、および他の類人猿並びにサル類；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜；ウサギ、イヌ、およびネコなどの飼育動物；ラット、マウスおよびモルモットなどの、げっ歯類を含む実験動物を含む。1つの態様では、哺乳動物はヒトである。

【0464】

本明細書で使用されるような用語「処置する (treat)」、「処置する (treating)」または「処置 (treatment)」は、予防的におよび/または治療的に、疾患または疾病の少なくとも1つの症状を緩和、軽減、または改善すること、追加の症状を予防すること、疾患または疾病を阻害すること、例えば、疾患または疾病の進行を妨げること、疾患または疾病を軽減すること、疾患または疾病の退行を引き起こすこと、疾患または疾病によって引き起こされた状態を軽減すること、あるいは疾患または疾病の症状を止めることを含む。

10

【0465】

医薬組成物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、医薬組成物へ処方される。医薬組成物は、薬学的に使用される調製物への活性化化合物の処理を促進する1つ以上の薬学的に許容可能な不活性成分を使用して、従来の方法で製剤される。適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物の要約は、例えば：The Science and Practice of Pharmacy, Ninth Edition (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Edition (Lippincott Williams & Wilkins 1999) (Lippincott Williams & Wilkins 1999)で見ることができ、これらの文献は、開示のために引用することで本明細書に組み込まれる。

20

30

【0466】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、医薬組成物において、単独でまたは薬学的に許容可能な担体、賦形剤または希釈剤と組み合わせて投与される。本明細書に記載される化合物および組成物の投与は、作用の部位への化合物の送達を可能にする方法によって達成され得る。こうした方法は、限定されないが、腸内経路（経口、胃または十二指腸の栄養管、肛門坐剤および直腸の浣腸を含む）、非経口経路（動脈内、心臓内、皮内、十二指腸内、髄内、筋肉内、骨内、腹腔内、鞘内、血管内、静脈内、硝子体内、硬膜外および皮下を含む、注射または注入）、吸入、経皮、経粘膜、舌下、頬側、および局所（上皮、皮膚、浣腸、点眼、点耳、鼻腔内、腔を含む）の投与を介した送達を含むが、最も適切な経路は、例えばレシピエントの疾患および障害に依存することもある。ほんの一例として、本明細書に記載される化合物は、例えば、手術中の局所注入、クリーム剤または軟膏剤などの局所適用、注射、カテーテル、または移植によって、処置を必要としている領域へと局所に投与され得る。投与はまた、病変組織または臓器の部位での直接注射によるものであり得る。

40

【0467】

いくつかの実施形態では、経口投与に適した医薬組成物は、予め決められた量の有効成分を各々含有しているカプセル剤、カシェ剤または錠剤；粉末または顆粒として；水性液

50

または非水性の液体中の溶液または懸濁液として；あるいは、水中油型エマルジョンまたは油液中の油中水型エマルジョンとして示される。いくつかの実施形態では、有効成分は、巨塊剤 (b o l u s)、舐剤あるいはペースト剤として提供される。

【 0 4 6 8 】

経口で使用することができる医薬組成物は、錠剤、ゼラチンで作られた押し込み型カプセルの他に、ゼラチンで作られた柔軟な密閉カプセル、およびグリセリンまたはソルビトールなどの可塑剤を含む。錠剤は、随意に1つ以上の副成分とともに、圧縮または成形によって作られてもよい。圧縮錠剤は、随意に結合剤、不活性希釈剤、平滑剤、表面活性剤または分散剤と混合して、粉末または顆粒などの自由流動形態で有効成分を適切な機械において圧縮することによって調製され得る。湿製錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らされた粉末化合物の混合物を適切な機械において成形することによって作られ得る。いくつかの実施形態では、錠剤は、コーティングまたはスコア化され、その中に有効成分の遅延放出または制御放出を提供するように製剤される。経口投与のためのすべての製剤はこうした投与に適した量でなければならない。押し出し型のカプセル剤は、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および/または滑石またはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、および随意に安定化剤と組み合わせて活性成分を含むことができる。軟カプセル剤において、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液体のポリエチレングリコールなどの、適切な液体中に溶解または懸濁され得る。いくつかの実施形態では、安定剤が加えられる。ドラジェコアには適切なコーティングが施される。この目的のために、濃縮した糖溶液が使用されてもよく、これは随意に、アラビアゴム、滑石、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合液を含有し得る。染料または色素は、識別のためにまたは活性化合物の投与量の様々な組み合わせを特徴付けるために、錠剤またはドラゼーコーティングに加えられ得る。

【 0 4 6 9 】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、注入によって、例えば、ボラス注入または持続注入によって非経口投与のために製剤される。注入のための製剤は、追加の保存剤とともに、単位剤形に、例えば、アンプル、複数回投与用容器に提供されてもよい。組成物は、油性または水性のビヒクル中で懸濁液、溶液またはエマルジョンなどの形態をとってもよく、懸濁化剤、安定化剤、および/または分散剤などの調合剤を含有し得る。組成物は、単位投与用または複数回投与用の容器、例えば密封したアンプルおよびバイアル中に提供されてもよく、使用の直前に、粉末形態、または無菌の液体担体、例えば、生理食塩水または発熱性物質除去蒸留水の付加のみを必要とする冷凍乾燥 (凍結乾燥) 状態で保存され得る。即時の注射液および懸濁液は、以前に記載された種類の無菌の粉末、顆粒および錠剤から調製されてよい。

【 0 4 7 0 】

非経口投与のための医薬組成物は、製剤を意図したレシピエントの血液と等張にする抗酸化剤、緩衝液、静菌薬および溶質を含有し得る活性化合物の水性および非水性 (油性) の無菌の注射液；および懸濁化剤および増粘剤を含み得る水性および非水性の無菌の懸濁液を含む。適切な親油性溶媒またはビヒクルは、ごま油などの脂肪油、オレイン酸エチルまたはトリグリセリドなどの合成の脂肪酸エステル、またはリポソームを含む。水性の注射液懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの、懸濁液の粘度を増加させる物質を含み得る。随意に、懸濁液はまた、高濃度の溶液の調製を可能にするために化合物の溶解度を増加させる適切な安定剤または薬剤を含んでもよい。

【 0 4 7 1 】

医薬組成物はデポ製剤として製剤されることもある。そのような長時間作用型の製剤は、移植によって (例えば皮下または筋肉内) または筋肉内注射によって投与されてもよい。したがって、例えば、化合物は、適切な高分子材料または疎水性材料 (例えば、許容可能な油中のエマルジョンとして) またはイオン交換樹脂で、あるいは難溶性誘導体とし

10

20

30

40

50

て、例えば、難溶性塩として製剤されてもよい。

【0472】

頬側または舌下の投与のために、組成物は、従来の方法で製剤された、錠剤、ロゼンジ、パステル剤、またはゲル剤の形態をとり得る。そのような組成物は、スクロースおよびアカシアまたはトラガントなどの香味をつけた (flavored) 主成分中の有効成分を含み得る。

【0473】

医薬組成物は同様に、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、または他のグリセリドなどの従来坐剤基剤を含有している、坐剤または停留浣腸剤などの直腸組成物中に製剤されてもよい。

10

【0474】

医薬組成物は、局所に投与されてよい、即ち、非全身に投与される。これは、外部の表皮または頬腔への本発明の化合物の投与およびそのような化合物の耳、目および鼻への滴下を含み、その結果、化合物は、血流に著しく入ることはない。対照的に、全身投与とは経口、静脈内、腹腔内、および筋肉内の投与を指す。

【0475】

局所投与に適した医薬組成物は、ゲル剤、リニメント剤、ローション剤、クリーム剤、軟膏剤またはペースト剤などの、皮膚を通る炎症の部位への浸透に適した液体あるいは半液体の製剤、および目、耳または鼻への投与に適した滴剤を含む。有効成分は、局所投与のために、製剤の 0.001% 乃至 10% w/w、例えば、1% 乃至 2% w/w を含む得る。

20

【0476】

吸入による投与のための医薬組成物は、注入器、噴霧器で加圧したパック、またはエアロゾルスプレーを送達する他の好都合な手段から好都合に送達される。加圧したパックは、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切な気体などの、適切な噴霧剤 (propellant) を含み得る。加圧されたエアロゾルの場合、投与単位は、測定された量を送達するための弁を提供することによって決定されてもよい。代替的に、吸入または通気による投与のために、製剤は、乾燥粉組成物、例えば、化合物の粉末混合物、およびラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤の形態をとってもよい。粉末組成物は、粉末が吸入器または注入器の助けによって投与され得る、単位剤形で、例えば、カプセル剤、カートリッジ、ゼラチン、またはプリスターパックで提供され得る。

30

【0477】

上に特に言及される成分に加えて、本明細書に記載される化合物および組成物が、問題になっている製剤のタイプに関係する当該技術分野における従来他の薬剤を含んでよいこと、例えば、経口投与に適した化合物および組成物が香味剤を含んでよいことを理解されたい。

【0478】

投薬方法と処置レジメン

1つの実施形態では、本明細書に記載される本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、オートタキシン活性の阻害または減少から恩恵を得るであろう哺乳動物における疾患または疾病の処置のための薬剤の調製に使用される。そのような処置を必要としている哺乳動物において本明細書に記載される疾患または疾病のいずれかを処置するための方法は、本明細書に記載される本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、活性代謝物質、プロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物を、治療上有効な量で、哺乳動物に投与する工程を含む。

40

【0479】

ある実施形態では、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、予防的および/または治療的な処置のために投与される。特定の治療適用では、組成物は、疾患または疾病の症状の少なくとも1つを治癒するまたは少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で、疾

50

患または疾病に既に苦しむ患者に投与される。この使用に有効な量は、疾患または疾病の重症度および経過、前の治療、患者の健康状態、体重、および薬物に対する反応、並びに処置する医師の判断に依存する。治療上有効な量は、限定されないが、用量漸増および/または投与量決定の臨床試験を含む方法によって随意に決定される。

【0480】

予防的な適用において、本明細書に記載される化合物を含有している組成物は、特定の疾患、障害または疾病にかかりやすいまたはそのリスクのある患者に投与される。こうした量は「予防的に有効な量または投与量」とであると定義される。この用途では、正確な量は患者の容態、体重などによって変わる。この使用のための有効な量は、患者に使用されるときに、疾患、障害または疾病の重症度および経過、前の治療、患者の健康状態および薬物に対する反応、並びに処置する医師の判断に依存する。1つの態様では、予防処置は、疾患または疾病の症状の再発を防ぐために、処置されている疾患の少なくとも1つの症状を以前に経験し、現在寛解期にある哺乳動物に、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

10

【0481】

患者の状態が改善しない特定の実施形態では、患者の疾患または疾病の症状を寛解する、あるいはそうでなければ抑制または制限するために、医者判断で、化合物の投与は、慢性的、すなわち、患者の生涯を含む、長期間の間投与される。

【0482】

患者の状態が改善する特定の実施形態では、投与されている薬物の投与量は、一時的に減少されるか、または一定の間隔の間、一時的に中断される（つまり、「休薬期間」）。特定の実施形態では、休薬期間の長さは、ほんの一例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、または28日以上を含む、2日から1年の間である。休薬期間中の用量減少は、ほんの一例として、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、および100%を含む、ほんの一例として、10% - 100%である。

20

【0483】

患者の状態が改善すると、必要に応じて、維持量が投与される。続いて、具体的な実施形態では、投与の用量または頻度、あるいはその両方は、症状に応じて、改善された疾患、障害または疾病が保持されるレベルまで減少される。特定の実施形態では、しかしながら、患者は、症状の再発で長期間にわたって間欠処置を必要とする。

30

【0484】

こうした量に相当する与えられた薬剤の量は、特別の化合物、疾患状態およびその重症度、処置を必要としている被験体または宿主の主体性（例えば、体重、性別）などの要因に依存して変わるが、それでも、例えば、投与されている具体的な薬剤、投与経路、処置されている疾病、および処置されている被験体または宿主を含む、その事例を取り巻く特定の状況にしたがって決定される。

【0485】

しかしながら、一般に、成人のヒトの処置に利用される投与量は、典型的に1日当たり0.01 mg - 5000 mgの範囲にある。1つの態様では、成人のヒトの処置に利用される投与量は、1日当たり約1 mg乃至約1000 mgである。1つの実施形態では、所望の投与量は、単回投与で、または同時にまたは適切な間隔で投与される分割量で、例えば、1日当たり2、3、4回またはそれ以上のサブ用量として、好適に提供される。

40

【0486】

1つの実施形態では、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩に適切な1日の投与量は、体重当たり約0.01乃至約50 mg/kgである。いくつかの実施形態、剤形中の有効成分の毎日の投与量または量は、個々の処置レジメンに関する多くの変数に基づいて、本明細書に示される範囲より少なくなるかまたは高くなる。様々な実施形態では、毎日の投与量および単位用量は、限定されないが、使用される化合物の

50

活性、処置される疾患または疾病、投与の様式、個々の被験体の必要条件、処置されている疾患または疾病の重症度、および開業医の判断を含む、多くの変数に依存して変更される。

【0487】

こうした治療レジメンの毒性および治療の有効性は、限定されないが、LD50およびED50の測定を含む、細胞培養物または実験動物中の標準の製薬手順によって測定される。毒性と治療効果との間の用量比は、治療指数であり、それは、LD50とED50との間の比率として表わされる。特定の実施形態では、細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータは、ヒトを含む哺乳動物で使用するための、治療上有効な毎日の投与量範囲および/または治療上有効な単位用量の製剤に使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の毎日の投与量は、最小限の毒性を有するED50を含む血中濃度の範囲内にある。ある実施形態では、毎日の投与量範囲および/または単位用量は、使用される剤形および利用される投与経路に依存して、この範囲内で様々である。

10

【0488】

前述の態様のいずれかにおいて、有効な量の本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が、(a)哺乳動物に全身に投与される、および/または、(b)哺乳動物に経口で投与される、および/または、(c)哺乳動物に静脈内投与される、および/または、(d)哺乳動物に注入によって投与される、および/または、(e)哺乳動物に局所的に投与される、および/または、(f)哺乳動物に非全身的または局所的に投与される。

20

【0489】

前述の態様のいずれかにおいて、(i)化合物が1日に1回投与されるか、または、(ii)化合物が、1日にわたって哺乳動物に複数回投与される、さらなる実施形態を含む、有効な量の化合物の単回投与を含むさらなる実施形態がある。

【0490】

前述の態様のいずれかにおいて、(i)化合物が、単回投与として、継続的または断続的に投与されるか、(ii)複数回投与の間隔が6時間ごとである、(iii)化合物が8時間ごとに哺乳動物に投与される、(iv)化合物が12時間ごとに哺乳動物に投与される、(v)化合物が24時間ごとに哺乳動物に投与される、さらなる実施形態を含む、有効な量の化合物の複数回投与を含むさらなる実施形態がある。さらなるまたは代替的な実施形態において、方法は、休薬期間を含み、ここで、化合物の投与は一時的に中断されるか、または投与されている化合物の量は、一時的に減らされ、休薬期間の終わりに、化合物の投与が再開される。1つの実施形態において、休薬期間の長さは2日から1年と異なる。

30

【0491】

併用療法

特定の例では、1つ以上の他の治療剤と組み合わせて、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することが適切である。ある実施形態では、医薬組成物はさらに1つ以上の抗癌剤を含む。

【0492】

1つの実施形態において、本明細書に記載される化合物の1つの治療有効性は、アジュバントの投与によって増強される(つまり、アジュバントそれ自体は最小限の治療効果を有するだけだが、別の治療剤と組み合わせると患者に対する全体的な治療効果が増強される)。あるいは、いくつかの実施形態では、患者が受ける効果は、本明細書に記載される化合物の1つを、同様に治療効果を有する別の薬剤(これは治療レジメンも含む)とともに投与することによって増加される。

40

【0493】

1つの特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は第2の治療剤とともに同時投与され、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および第2の治療剤は、処置されている疾患、障害、または疾病

50

の様々な態様を調整し、それによって、いずれかの治療剤単独の投与よりも大きな全体的効果をもたらす。

【0494】

あらゆる場合において、処置されている疾患、障害、または疾病にかかわらず、患者が受ける全体的な効果は、単に2つの治療剤の追加であるか、あるいは患者は相乗効果を受ける。

【0495】

特定の実施形態では、本明細書に開示される様々な治療上有効な量の化合物は、本明細書に開示される化合物が、追加の治療上有効な薬物、アジュバントなどの、1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与されるときに、医薬組成物の製剤中におよび/または処置レジメン中に利用される。併用療法レジメンでの使用のための薬物および他の薬剤の治療上有効な量は、随意に、有効成分自体に対して上に明記された手段と類似した手段によって決定される。さらに、本明細書に記載される予防/処置の方法は、メトロノミックな(metronomic)投薬の使用を包含する、つまり、毒性の副作用を最小限に抑えるために、より頻繁且つ少ない投与量を提供する。いくつかの実施形態では、併用療法レジメンは、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の投与が、本明細書に記載される第2薬剤での処置の前に、最中、または後に始められ、第2薬剤による処置の間または第2薬剤による処置の終了後のあらゆる時点まで継続する処置レジメンを包含する。併用療法レジメンは、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および組み合わせて使用されている第2薬剤が、同時にまたは異なる時間に、お

10

20

【0496】

軽減が求められる疾患を処置、予防、または改善する投与レジメンは、様々な要因(例えば、被験体が患う疾患、障害または疾病;被験体の年齢、体重、性別、食事、および病状)に従って修正されることを理解されたい。したがって、幾つかの例では、実際に利用される投与レジメンは、様々であり、幾つかの実施形態では、本明細書に明記される投与レジメンから逸脱する。

【0497】

本明細書に記載される併用療法について、同時投与される化合物の用量は、利用される同時の薬物のタイプ、利用される具体的な薬物、処置されている疾患または疾病などによって変動する。追加の実施形態では、1つ以上の他の治療剤と同時投与されたときに、本明細書に提供される化合物は、1つ以上の他の治療剤と同時に、または連続してのいずれかで投与される。

30

【0498】

併用療法では、複数の治療剤(そのうちの1つは、本明細書に記載された化合物の1つである)は、任意の順でまたは同時でも投与される。投与が同時の場合、複数の治療剤は、ほんの一例として、単一の、統一した形態で、または複数の形態で(例えば、単一の丸剤、または2つの別個の丸剤として提供される。

【0499】

本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、併用療法と同様に、疾患または疾病の発症の前、最中、または後に投与され、化合物を含有している組成物を投与するタイミングは変動する。したがって、1つの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、疾患または疾病の発症を防ぐために予防薬として使用され、疾患または疾病を進行する傾向のある被験体に継続的に投与される。別の実施形態では、化合物および組成物は、症状の発症の間にまたはその後できるだけすぐに被験体に投与される。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、疾患または疾病の発症が検知されたまたは疑われた後に実用可能となつてすぐに、および疾患の処置に必要な期間の間、投与される。いくつかの実施形態では、処置に必要な期間は様々であり、処置期間は、各被験体の具体的な必要性に合わせて調節される。例えば、具体的な実施形態では、本明細書に記載さ

40

50

れる化合物または化合物を含有している製剤は、少なくとも2週間、約1か月から約5年間投与される。

【0500】

併用療法で使用される典型的な薬剤

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、化学療法、ホルモン阻害療法、放射線療法、モノクローナル抗体、またはそれらの組み合わせと併用して投与される。

【0501】

ホルモン阻害療法は、エストロゲンの産生を阻害するか、またはエストロゲン受容体を阻害する薬剤の使用を含む。いくつかの実施形態では、ホルモン阻害療法は、エストロゲン受容体調節因子および/またはアロマターゼ阻害剤の使用を含む。エストロゲン受容体調節因子は、トリフェニルエチレン誘導体（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ドロキシフェン、3-ヒドロキシタモキシフェン、イドキシフェン、TAT-59（4-ヒドロキシタモキシフェンのリン酸化した誘導体）、およびGW5638（タモキシフェンのカルボン酸誘導体））；非ステロイド性エストロゲン受容体調節因子（例えば、ラロキシフェン、LY353381（SERM3）およびLY357489）；ステロイド性エストロゲン受容体調節因子（例えばICI-182,780）、を含む。アロマターゼ阻害剤は、ステロイド性アロマターゼ阻害剤および非ステロイド性アロマターゼ阻害剤を含む。ステロイド性アロマターゼ阻害剤は、限定されないが、エキセメスタンなどを含む。非ステロイド性アロマターゼ阻害剤は、限定されないが、アナストロゾール、およびレトロゾールなどを含む。

10

20

【0502】

化学療法は抗癌剤の使用を含んでいる。

【0503】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と併用して使用される抗癌剤は、以下の1つ以上を含む：アビラテロン；アバレリックス；アブラキサン、アドリアマイシン；アクチノマイシン；アシピシン；アクラルピシン；アコダゾール塩酸塩；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アレムツズマブ；アロプリノール；アリトレチノイン；アルトレタミン；アメタントロンアセタート；アミノグルテチミド；アミノレプリン酸；アミホスチン；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アプレピタント；三酸化ヒ素；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテーパ；アズトマイシン；パチマスタット；ベンダムスチン塩酸塩；ベンゾデパ；ベバシズマブ；ベキサロテン；ピカルタミド；ピサントレン（bisantrene）塩酸塩；ピアンサフィド（bisnafide）ジメシレート；ピセレシン；プレオマイシン；硫酸プレオマイシン；ポルテゾミブ；プレキナーナトリウム；プロピリミン；プスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベティマー；カルボプラチン；カルムスチン；カルピシン塩酸塩；カルゼルシン；カペシタピン；セデフィンガル；セツキシマブ；クロラムブシル；シロレマイシン；シスプラチン；クラドリピン；クロファラビン；クリスナトールメシレート；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；ダサチニブ；ダウノルピシン塩酸塩；ダクチノマイシン；ダルベポエチンアルファ、デシタピン；デガレリクス；デニロイキンジフチトクス；デクソロマブラティン；デクスラゾキサラン塩酸塩；デザゲアミン；デザゲアミンメシレート；ジアジコン；ドセタキセル、ドキシソルピシン；ドキシソルピシン塩酸塩；ドロキシフェン；ドロキシフェンクエン酸塩；プロピオン酸ドロモスタノロン；ドゥアゾマイシン；エダトレキセート；エフロルニチン塩酸塩；エルサミトルシン；エルトロンボバグオラミン；エンロプラチン；エンプロメイト；エピプロピジン；エピルピシン塩酸塩；エポエチンアルファ；エルプロゾール；エルロチニブ塩酸塩；エソルピシン塩酸塩；エストラムスチン；リン酸エストラムスチンナトリウム；エタニダゾール；エトボシド；リン酸エトボシド；エトプリン；エベロリムス；エキセメスタン；ファドロゾール塩酸塩；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラスチム；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；

30

40

50

フルロオシタピン；フォスキイダン；フォストリエシンナトリウム；フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタピン；ゲムシタピン塩酸塩；ゲムシタピン - シスプラチン；ゲムツズマブオゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、ヒドロキシ尿素；イダルピシン塩酸塩；イホスファミド；イイモフォステイン；イブリツモマブチウクセタン；イダルピシン；イホスファミド；メシル酸イマチニブ、イミキモド；インターロイキン I 1（組み換えインターロイキン I I、または r 1 L 2 を含む）、インターフェロンアルファ - 2 a；インターフェロンアルファ - 2 b；インターフェロンアルファ - n 1；インターフェロンアルファ - n 3；インターフェロンベータ - 1 a；インターフェロンガンマ - 1 b；イプロプラチン；イリノテカン塩酸塩；イキサベピロン；ランレオチドアセタート；ラパチニブ；レナリドミド；レトロゾール；レウプロリドアセタート；ロイコボリンカルシウム；レウプロリドアセタート；レバミソール；リボソーマルシタラピン；リアロゾール塩酸塩；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；ロソキサントロン塩酸塩；マソプロコール；メイタンシン；メクロレタミン塩酸塩；メゲストロールアセテート；メレンゲスロロールアセテート；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトキサレン；メトプリン；メツレデバ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；マイトジリン；ミトマルシン；マイトマイシン C；ミトスベル；ミトタン；ミトザントロン塩酸塩；ミコフェノール酸；ナンドロロンフェンプロピオネート；ネララピン；ニロチニブ；ノコダゾイ；ノフェツモマブ（n o f e t u m o m a b）、ノガラマイシン；オファツムマブ；オブレルベキン、オルマブラチン；オキサリプラチン；オキシスラン（o x i s u r a n）；パクリタキセル；パリフェルミン、パロノセトロン塩酸塩；パミドロネート；ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドジナトリウム、ペントスタチン；パニツムマブ、パゾパニブ塩酸塩；ペメトレキセドジナトリウム、プレリキサホル；プララトレキサート；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタマステイン；硫酸ペプロマイシン；ペルフォスファミド；ピボプロマン；ピボスルファン；ピロクサントロン塩酸塩；プリカマイシン；プロメスタン；ポマリドマイド、ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニマスチン；塩酸プロカルバジン；プロマイシン；塩酸ピューロマイシン；ピラゾフリン；キナクリン；ラロキシフェン塩酸塩；ラスブリカーゼ、組み換え H P V 二価ワクチン；組み換え H P V 四価ワクチン；リボプリン；ログレチミド；リツキシマブ；ロミデブシン；ロミブロスチム；サフィンガル；塩酸サフィンガル；サルグラモスチム；セムスチン；シムトラゼーネ；シプロイセル - T；ソラフェニブ、スパルフォスエートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロマスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェナール；リンゴ酸スニチニブ、タリソマイシン；クエン酸タモキシフェン；テコガランナトリウム；テガフル；塩酸トレクサトロン；テモゾロミド；テモポルフィン；テムシロリムス；テニポシド；テロキシロン；テストラクトン；サリドマイド；チアミプリン；チオグアニン；チオテバ；チアゾフリン；チラバザミン；トボテカン塩酸塩；トレミフェン；トシツモマブおよび I 1 3 1 ヨウ素トシツモマブ；トラスツズマブ；酢酸トレストロン；トレチノイン；リン酸トリシビルン；トリメトレキサート；トリメトレキサートグルクロン酸塩；トリプトレリン；塩酸ツプロゾール；ウラシルマスタード；ウレデバ；バルルピシン、パブレオチド；ベルテポルフィン；ピンブラスチン；硫酸ピンブラスチン；硫酸ピンクリスチン；ピンデシン；硫酸ピンデシン；硫酸ピネピジン；硫酸ピングリシネート；硫酸ピンレウロジン；酒石酸ピノレルピン；硫酸ピンロシジン；硫酸ピンゾキジン；ポリノスタット；ポロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；ゾレドロン酸；およびゾルピシン塩酸塩。

【0504】

モノクローナル抗体は、限定されないが、トラスツズマブ（ハーセプチン）およびリツキシマブ（リツキサン）を含む。

【0505】

いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの追加の化学療法剤は、ほんの一例として、アレムツズマブ、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ（ペグ化したまたはペグ化していない）

10

20

30

40

50

、ベバシズマブ、セツキシマブ、シスプラチン、クラドリピン、ダウノルビシン/ドキシソルビシン/イダルビシン、イリノテカン、フルダラビン、5-フルオロウラシル、ゲムツズマブ、メトトレキサート、タキソール、テモゾロミド、チオグアニン、ホルモン（抗エストロゲン、抗アンドロゲン、または性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログ）を含む薬物のクラスのあるいはクラスなどの、白金ベースの化合物、

アルファインターフェロンなどのインターフェロン、ブスルファン、メルファランまたはメクロレタミンなどのナイトロジェンマスタード、トレチノインなどのレチノイド、イリノテカンまたはトポテカンなどのトポイソメラーゼ阻害剤、ゲフィチニブ (gefitinib) またはイマチニブなどのチロシンキナーゼ阻害剤、アロプリノール、フィルグラスチム、グラニセトロン/オンダンセトロン/パロノセトロン、ドロナビノールを含む、そのような治療によって引き起こされた徴候または症状を処置するための薬剤から選択される。

【0506】

1つの態様では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、1つ以上の抗癌剤と組み合わせて投与または処方される。いくつかの実施形態では、1つ以上の抗癌剤は、アポトーシス促進剤である。抗癌剤の例は、限定されないが、以下のいずれかを含む：ゴシポール、ゲナセンス、ポリフェノールE、クロロフシン (Chlorofusin)、オールトランス型レチノイン酸 (ATRA)、プリオスタチン、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘発リガンド (TRAIL)、5-アザ-2'-デオキシシチジン、オールトランス型レチノイン酸、ドキシソルビシン、ピンクリスチン、エトポシド、ゲムシタピン、イマチニブ、ゲルダナマイシン、17-N-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン (17-AG)、フラボピリドール、LY294002、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、トラスツズマブ、BAY 11-7082、PKC412、またはPD184352、パクリタキセル、およびパクリタキセルのアナログ。一般的な構造特徴として塩基性タキサン骨格を有する化合物も、安定した微小管が原因でG2-M相中で細胞を阻止する能力を有すると示され、これは、随意に、本明細書に記載される化合物と組み合わせて癌を処置するのに有用である。

【0507】

本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と併用して使用するための抗癌剤のさらなる例は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼシグナルの阻害剤、例えば、U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、ウォルトマンニン、またはLY294002；Syk阻害剤；mTOR阻害剤；アクチビン阻害剤、PKM2阻害剤、c-fms阻害剤およびヒストンデアセチラーゼ阻害剤、を含む。本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と併用して使用するための抗癌剤のさらなる例は、アロマターゼ阻害剤を含む。アロマターゼ阻害剤は、ステロイド性アロマターゼ阻害剤および非ステロイド性アロマターゼ阻害剤を含む。ステロイド性アロマターゼ阻害剤は、限定されないが、エキセメスタンを含む。非ステロイド性アロマターゼ阻害剤は、限定されないが、アナストロゾール、およびレトロゾールを含む。

【0508】

本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と併用して使用するためのさらに他の抗癌剤は、アルキル化剤、代謝拮抗薬、天然物、またはホルモン、例えば、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブチルなど）、スルホン酸アルキル（例えば、ブスルファン）、ニトロソ尿素（例えば、カルマステイン、ロムスチンなど）、またはトリアゼン（ダカルバジン (decarbazine) など）を含む。代謝拮抗薬の例は、葉酸アナログ（例えばメトトレキサート）、またはピリミジンアナログ（例えば、シタラビン）、プリンアナログ（例えばメルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）を含むが、これらに限定されない。

【0509】

本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と併用して使用するた

10

20

30

40

50

めの天然物の例は、限定されないが、ピンカルカロイド（例えば、ピンブラスチン、ピンクリスチン）、エピポドフィロトキシン（例えば、エトポシド）、抗生物質（例えば、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、プレオマイシン）、酵素（例えば、L-アスパラギナーゼ）、または生物学的応答修飾物質（例えば、インターフェロンアルファ）を含む。

【0510】

本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と併用して使用するためのアルキル化剤の例は、限定されないが、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブチル、メルファランなど）、エチレンイミンおよびメチルメラミン（例えば、ヘキサメチルメラミン、チオテパ）、スルホン酸アルキル（例えば、ブスルファン）、ニトロソ尿素（例えば、カルマステイン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシンなど）、またはトリアゼン（ダカルバジンなど）を含む。

10

【0511】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、以下と組み合わせて癌を処置するために使用される：抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン）、抗アンドロゲン（例えば、ピカルタミド、フルタミド）、性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログ（例えば、ロイプロリド）。

【0512】

癌の処置または予防のために本明細書に記載される方法および組成物において随意に使用される他の薬剤は、白金配位化合物（例えば、シスプラチン、カルボプラチン）、アントラセンジオン（例えば、ミトキサントロン）、置換された尿素（例えば、ヒドロキシ尿素）、メチルヒドラジン誘導体（例えば、プロカルバジン）、副腎皮質抑制薬（例えば、ミトタン、アミノグルテチミド）を含む。

20

【0513】

安定した微小管が原因でG2-M相中で細胞を阻止することによって作用する抗癌剤の例は、限定なしで、以下の市場に出ている薬物および開発中の薬物を含む：Erbulozole、ドラスタチン10、イセチオン酸ミボプリン、ピンクリスチン、NSC-639829、ディスコデルモリド、ABT-751、アルトリルチン(Altorthyrins)（アルトリルチンAおよびアルトリルチンCなど）、スポンジスタチン(Spongistatins)（スポンジスタチン1、スポンジスタチン2、スポンジスタチン3、スポンジスタチン4、スポンジスタチン5、スポンジスタチン6、スポンジスタチン7、スポンジスタチン8、およびスポンジスタチン9など）、セマドチン塩酸塩、エポチロン(エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC、エポチロンD、エポチロンE、エポチロンF、エポチロンB-N-オキシド、エポチロンA-N-オキシド、16-アザ-エポチロンB、21-ヴァミノエポチロンB、21-ヒドロキシエポチロンD、26-フルオロエポチロンなど)、オーリスタチン(Auristatin)PE、ソブリドチン、硫酸ピンクリスチン、クリプトフィシン52、ピチレブアミド(Vitilevuamide)、チューブリンシン(Tubulyisin)A、カナデンソール(Canadensol)、センタウレイジン(Centaureidin)、オンコシジン(Oncocidin)A1、フィジアノリド(Fijianolide)B、ラウリマライド、ナルコシン、ナスカピン(Nascapine)、ヘミアステリン、バナドセンアセチルアセトネート(Vanadocene acetylacetonate)、インダノシン・エレウテロピン(Indanocine Eleutherobins)（デスメチルエロイテロピン(Desmethyleleutherobin)、デスエチルエロイテロピン(Desaethyleleutherobin)、イソエロイテロピン(Isoeleutherobin)A、およびZ-エロイテロピン(Eleutherobin)）、カリバエオシド(Caribaeoside)、カリバエオリン(Caribaeolin)、ハリコンドリル(Halichondrin)B、ジアゾナミドA、タッカロノリド(Taccalonolide)A、ジオゾスタチン(Diozostatin)、(-)-フェニラヒスチン(Phenylahistin)、ミオセベリン(Myoseverin)B、リン酸レスベラスタチンナトリウム(Resverastatin p

30

40

50

h o s p h a t e s o d i u m) 。

【 0 5 1 4 】

1つの態様では、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、血栓溶解剤（例えば、アルテプラナーゼアニストレプラナーゼ、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、または組織プラスミノゲン活性化因子）、ヘパリン、チンザパリン、ワルファリン、ダビガトラン（例えば、ダビガトランエテキシラート、第Xa因子阻害剤（例えば、フォンダパリヌクス、イドラパリナックス（draparinux）、リバーロキサバン、DX-9065a、オタミキサバン（otamixaban）、LY517717、またはYM150）、チクロピジン、クロピドグレル、CS-747（プラスグレル、LY640315）、キシメラガトラン、またはBIBR 1048と同時投与される。

10

【 0 5 1 5 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、抗癌剤、および/または放射線療法の使用に由来する吐き気または嘔吐を処置するために、制吐薬と組み合わせて使用される。

【 0 5 1 6 】

制吐薬は、限定されないが、ニューロキニン-1受容体拮抗薬、5HT3受容体拮抗薬（オンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、パロノセトロン、およびザチセトロン（zatisetron）など）、GABAB受容体アゴニスト（バクロフェンなど）、コルチコステロイド（デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、または他のもの）、ドーパミン拮抗薬（限定されないが、ドンペリドン、ドロペリドール、ハロペリドール、クロルプロマジン、プロメタジン、プロクロルペラジン、メトクロプラミド）、抗ヒスタミン薬（限定されないが、シクリジン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート、メクリジン、プロメタジン、ヒドロキシジンなどの、H1ヒスタミン受容体拮抗薬）、カンナビノイド（限定されないが、カンナビス、マリノール、ドロナビノールなど）、および他のもの（限定されないが、トリメトベンズアミド；ショウガ、エメトロール（emetrol）、プロポフォル）、を含む。

20

【 0 5 1 7 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、貧血症の処置に有用な薬剤と組み合わせて使用される。そのような貧血症を処置する薬剤は、例えば、連続的な赤血球生成受容体活性化因子（erythropoiesis receptor activator）（エポエチン- など）である。

30

【 0 5 1 8 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、好中球減少症の処置に有用な薬剤と組み合わせて使用される。好中球減少症の処置に役立つ剤の例は、限定されないが、ヒト顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）のような好中球の産生および機能を規制する血液生成の増殖因子を含んでいる、G-CSFの例はフィルグラスチムを含んでいる。

【 0 5 1 9 】

1つの態様では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、1つ以上の免疫抑制薬と組み合わせて投与される。免疫抑制療法は、移植された臓器および組織（例えば、骨髄、心臓、腎臓、肝臓）の拒絶反応の処置または予防；自己免疫疾患または自己免疫を起源とする可能性が最も高い疾患（例えば、関節リウマチ、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、クローン病、および潰瘍性大腸炎）の処置；および幾つかの他の非自己免疫性の炎症性疾患（例えば、長期アレルギー性喘息抑制）の処置、および線維性疾患の処置、のために臨床的に使用される。

40

【 0 5 2 0 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、コルチコステロイドとともに投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、以下の中から選択される治療剤とと

50

もに投与される：カルシニューリン阻害剤（限定されないが、シクロスポリン、タクロリムスなど）；mTOR阻害剤（限定されないが、シロリムス、エベロリムスなど）；細胞増殖阻害薬（限定されないが、アザチオプリン、ミコフェノール酸など）；コルチコステロイド（限定されないが、プレドニゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメサゾン、ベータメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、アルドステロン、ヒドロコルチゾンなど）；抗体（限定されないが、モノクローナル抗-IL-2R受容体抗体（バシリキシマブ、ダクリズマブ）、ポリクローナル抗-T細胞抗体（抗胸腺細胞グロブリン（ATG）、抗リンパ球グロブリン（ALG）など）、B細胞拮抗薬、リツキシマブ、ナタリズマブ。

10

【0521】

他の治療剤は限定されないが以下を含む：シクロホスファミド、ペニシラミン、シクロスポリン、ニトロソ尿素、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、メトトレキサート、アザチオプリン、メルカプトプリン、ピリミジンアナログ、タンパク合成阻害薬、ダクチノマイシン、アントラサイクリン、マイトマイシンC、プレオマイシン、ミトラマイシン、Atgam（登録商標）、Thymoglobulin（登録商標）、OKT3（登録商標）、バシリキシマブ、ダクリズマブ、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、インターフェロン（IFN- α 、IFN- γ ）、オピオイド、TNF結合タンパク質（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ）、レフルノミド、金チオグルコース、金チオリンゴ酸塩（gold thiomalate）、オーロフィン（aurofin）、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、ミノサイクリン、ラパマイシン、ミコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチル、FTY720の他に、US7,060,697にリストされるものも含む。

20

【0522】

1つの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、シクロスポリンA（CsA）またはタクロリムス（FK506）と組み合わせて投与される。1つの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、限定されないが、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、ホスホジエステラーゼ-4阻害剤を含む、抗炎症剤と組み合わせて哺乳動物に投与される。

30

【0523】

JNKキナーゼ阻害剤およびコルチコステロイド（グルココルチコイド）

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、コルチコステロイドとともに投与される。コルチコステロイドは限定されないが以下を含む：ベータメタゾン、プレドニゾン、アルクロメタゾン、アルドステロン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベータメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デオキシコルチコステロン、デソニド、デスオキシメタゾン、デスオキシコルトン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、フルクロロロン、フルドロコルチゾン、フルドロキシコルチド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルプレドニデン、フルチカゾン、ホルモコータル、ハルシノニド、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン/コルチゾール、ヒドロコルチゾンアセポネート、ヒドロコルチゾンブテプレート、酪酸ヒドロコルチゾン、ロテプレドノール、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセポネート、フランカルボン酸モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾン/プレドニゾロン、リメキソロン、チキソコルトール、トリアムシノロン、およびウロベタゾールを含む。

40

【0524】

1つの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）と組み合わせて哺乳動物に投与される。エヌセ

50

イドとしては、限定されないが以下が挙げられる：アスピリン、サリチル酸、ゲンチジン酸、コリンマグネシウムサリチル酸、サリチル酸コリン、コリンマグネシウムサリチル酸、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ジフルニサル、カルプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブトン (nabutone)、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、ナプロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、COX-2 特異的阻害剤（限定されないが、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、CS-502、JTE-522、L-745, 337 および NS398 など）。

10

【0525】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、鎮痛剤と同時投与される。

【0526】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、放射線療法（または放射線治療）と併用して使用される。放射線療法は、イオン化放射線を用いる癌および他の疾患の処置である。放射線療法は、随意に、皮膚、舌、喉頭、脳、乳房、前立腺、結腸、肝臓、子宮および/または頸部の癌などの局所的な固形腫瘍を処置するために使用される。放射線療法は、随意に、白血病およびリンパ腫（それぞれ、造血細胞とリンパ系の癌）を処置するためにも使用される。

20

【0527】

癌細胞に放射線を送達するための技術は、腫瘍または体腔に直接、放射性インプラント (radioactive implants) を入れる技術である。これは、内部放射線療法（近接照射療法、組織内照射および腔内照射は内部放射線療法の型である。）と呼ばれる。内部放射線療法を使用するので、放射線量は小エリアで集中される。また、患者は数日の間病院にとどまる。内部放射線療法は、舌癌、子宮、前立腺、結腸および頸部に頻繁に使用される。

【0528】

用語「放射線療法」または「電離放射線」は、限定されないが、、、および の放射線を含む、あらゆる形態の放射線と紫外線を含んでいる。

30

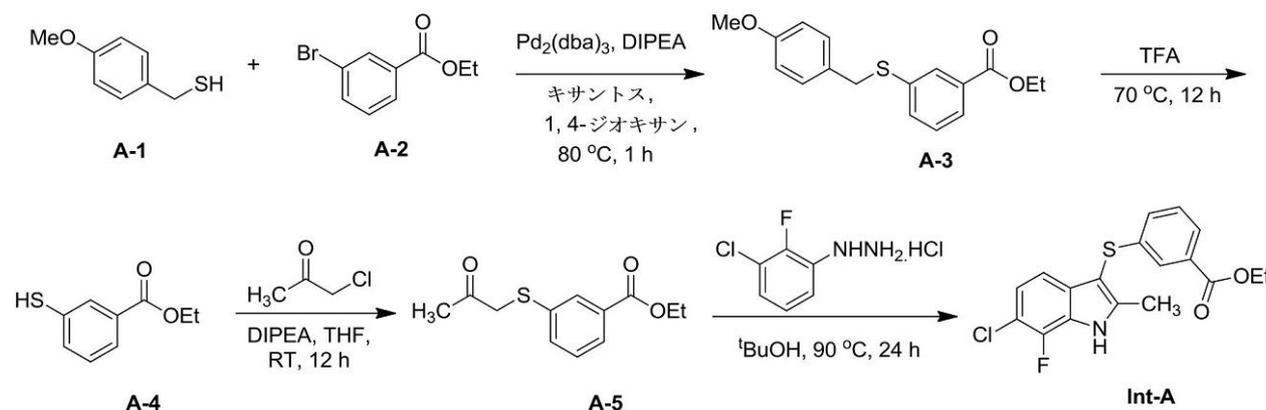
【実施例】

【0529】

以下の実施例は、例示目的のみに提供され、本明細書に提供される特許請求の範囲を限定しない。

【0530】

【化 1 0 5】

Int-Aの合成

10

30

40

50

【 0 5 3 1】

工程 1：エチル 3 - ((4 - メトキシベンジル) チオ) 安息香酸塩 (A - 3)

1, 4 - ジオキサンの溶液 (2 5 0 m L) を、3 0 分間脱気し、これに、室温で、1, 4 - ジオキサン (3 0 m L) 中のエチル 3 - プロモ安息香酸塩 A - 2 (6 . 7 g、4 3 . 6 m m o l)、(4 - メトキシフェニル) メタンチオール A - 1 (1 0 g、4 3 . 6 m m o l)、キサントホス (1 . 2 g、2 . 1 8 m m o l)、Pd₂(dba)₃ (9 9 0 m g、1 . 0 9 m m o l)、DIPEA (1 6 m L、8 7 . 3 m m o l) を加えた。反応物を、8 0 に加熱し、1 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングした。反応完了後、反応混合物を、水 (4 0 m L) で希釈し、EtOAc (2 × 4 0 m L) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、3 % の EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、薄緑色半固形物として化合物 A - 3 (1 0 g、7 7 %) を得た。¹H NMR (5 0 0 M H z、C D C l₃) : 7 . 9 8 (s、1 H)、7 . 8 3 (d、J = 8 . 0 H z、1 H)、7 . 4 4 - 7 . 4 1 (m、1 H)、7 . 3 2 - 7 . 2 8 (m、1 H)、7 . 2 5 - 7 . 1 0 (m、2 H)、6 . 8 1 (d、J = 9 . 0 H z、2 H)、4 . 3 8 - 4 . 3 4 (m、2 H)、4 . 1 1 (s、2 H)、3 . 8 0 (s、3 H)、1 . 3 8 (t、J = 7 . 0 H z、3 H)。

【 0 5 3 2】

工程 2：エチル 3 - メルカプト安息香酸塩 (A - 4)

TFA (1 6 . 6 m L) 中の化合物 A - 3 (1 0 g、3 3 . 3 m m o l) の攪拌した溶液を、7 0 に加熱し、1 2 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、揮発性の試薬および溶媒を、減圧下で除去した。残留物を、氷水 (2 0 m L) 中に溶解し、固体の NaHCO₃ で塩基化し、EtOAc (2 × 3 0 m L) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、3 % の EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、薄茶色シロップとして化合物 A - 4 (4 . 6 6 g、7 7 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z、C D C l₃) : 7 . 9 5 (s、1 H)、7 . 9 4 - 7 . 8 0 (m、1 H)、7 . 4 5 - 7 . 4 2 (m、1 H)、7 . 2 8 (t、J = 8 . 0 H z、1 H)、4 . 3 7 (q、2 H)、3 . 5 4 (s、1 H)、1 . 3 9 (t、J = 7 . 2 H z、3 H)。

【 0 5 3 3】

工程 3：エチル 3 - ((2 - オキソプロピル) チオ) 安息香酸塩 (A - 5)

不活性雰囲気下での THF (1 6 4 m L) 中の化合物 A - 4 (4 . 6 g、2 5 . 2 7 m m o l) の攪拌した溶液に、クロロアセトン (4 . 6 7 g、5 0 . 5 4 m m o l) を 0 で滴下で加えた。反応混合物を、室温に暖めた。DIPEA (1 3 . 9 m L、7 5 . 8 2

mmol)を加え、反応混合物を12時間撹拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水(30mL)で希釈し、EtOAc(2×30mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、8%のEtOAc/ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、薄茶色シロップとして化合物A-5(5.25g、88%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): 8.00(s、1H)、7.89-7.87(m、1H)、7.52-7.49(m、1H)、7.36(t、J=8.0Hz、1H)、4.37(q、2H)、3.72(s、2H)、2.29(s、3H)、1.39(t、J=6.8Hz、3H)。LC-MS: 98%; (M+H₂O)⁺ 実測値=256.2; (カラム: X Select C-18、50×3.0mm、3.5μm); RT 3.67分。5mmのNH₄OAc: ACN; 0.8mL/分。

【0534】

工程4: エチル3-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸塩(Int-A)

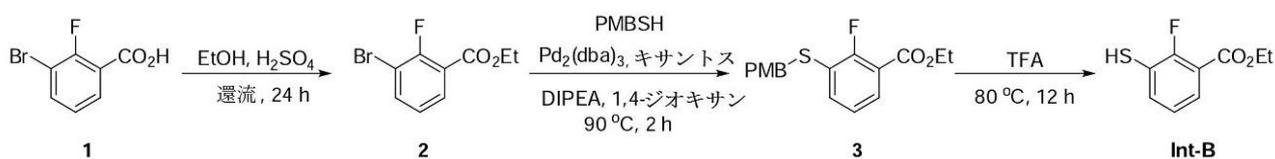
不活性雰囲気下でのt-BuOH(200mL)中の化合物A-5(5.25g、22.05mmol)の撹拌した溶液に、室温で(3-クロロ-2-フルオロフェニル)ヒドラジン塩酸塩(6.5g、33.08mmol)を加えた。反応混合物を、90℃に加熱し、24時間撹拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、氷冷水(30mL)で希釈し、EtOAc(2×30mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、3%のEtOAc/ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、オフホワイト固形物としてInt-A(3.5g、44%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): 8.52(br s、1H)、7.77(s、1H)、7.73(d、J=8.0Hz、1H)、7.25-7.17(m、2H)、7.12-7.05(m、2H)、4.32(q、2H)、2.53(s、3H)、1.34(t、J=6.8Hz、3H)。

【0535】

エチル2-フルオロ-3-メルカプト安息香酸塩(Int-B)の合成

【0536】

【化106】



【0537】

工程1: エチル3-ブromo-2-フルオロ安息香酸塩(2)

エタノール(400mL)中の3-ブromo-2-フルオロ安息香酸1(25.0g、114.15mmol)の撹拌した溶液に、濃縮したH₂SO₄(3mL)を室温に加え、24時間還流温度で撹拌した。反応を、LC-MSによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を、EtOAc(500mL)で希釈し、水(300mL)、ブライン(300mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、淡黄色液体として化合物2(26.0g、92%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): 7.88-7.84(m、1H)、7.72-7.69(m、1H)、7.08-7.04(m、1H)、4.39(q、J=7.2Hz、2H)、1.39(t、J=7.2Hz、3H)。

【0538】

工程2: エチル2-フルオロ-3-(4-メトキシベンジル)チオ)安息香酸塩(3)

1,4-ジオキサン(250mL)を、30分間N₂ガスで浄化することによって脱気

10

20

30

40

50

し、これに、室温で、1,4-ジオキサソ(50 mL; 脱気した)中の化合物2(13.2 g、53.4 mmol)、(4-メトキシフェニル)メタンチオール(PMBSH)(8.2 g、53.4 mmol)、キサントホス(1.54 g、2.66 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(19.6 mL、106.8 mmol)およびPd₂(dba)₃(1.22 g、1.33 mmol)の溶液を加えた。反応混合物を、90 に加熱し、2時間撹拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、ヘキサン(450 mL)で希釈し、15分間室温で撹拌した。結果として生じた溶液を、セライトを介して濾過し、ヘキサン(100 mL)で洗浄した。濾液を、水(250 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。これを、3-4%のEtOAc/ヘキサンを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、浅黄色固形物として化合物3(15 g、88%)を得た。¹H NMR(500 MHz、CDCl₃): 7.78-7.74(m、1H)、7.43-7.39(m、1H)、7.19(d、J=8.0 Hz、2H)、7.07-7.04(m、1H)、6.80(d、J=8.0 Hz、2H)、4.41(q、J=7.2 Hz、2H)、4.08(s、2H)、3.78(s、3H)、1.41(t、J=7.2 Hz、3H)。LC-MS:m/z(M-H)⁺ 実測値=318.9。

【0539】

工程3:エチル2-フルオロ-3-メルカプト安息香酸塩(Int-B)

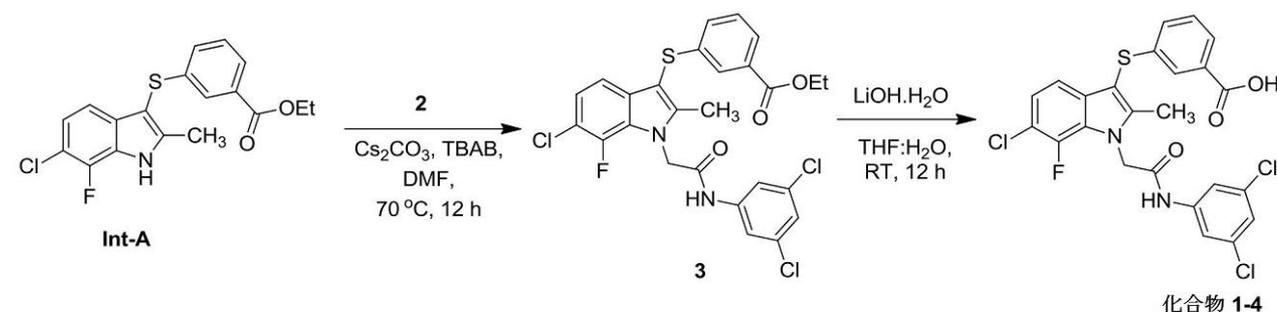
TFA(54.5 mL)中の化合物3(30.0 g、93.75 mmol)の撹拌した溶液を、80 に加熱し、不活性雰囲気下で12時間撹拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、揮発性物質を減圧下で除去した。残留物を、氷水(100 mL)中に溶解し、固体の重炭酸ナトリウムで塩基化し、EtOAc(2×200 mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。これを、3%のEtOAc/ヘキサンを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、薄茶色シロップとして化合物Int-B(11.7 g、62%)を得た。¹H NMR(500 MHz、CDCl₃): 7.70-7.66(m、1H)、7.48-7.44(m、1H)、7.08-7.04(m、1H)、4.20(q、J=7.5 Hz、2H)、3.67(s、1H)、1.40(t、J=7.5 Hz、3H); LC-MS:m/z(M-H)⁺ 実測値=199.0。

【0540】

実施例1:3-(6-クロロ-1-(2-(3,5-ジクロロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ安息香酸(化合物1-4)

【0541】

【化107】



【0542】

工程1:2-ブロモ-N-(3,5-ジクロロフェニル)アセトアミド(2)

CH₂Cl₂ (15 mL) 中のプロモアセチル・ブロミド (3.3 g、16.41 mmol) の攪拌した溶液に、室温で10分間、CH₂Cl₂ (10 mL) 中の3,5-ジクロロアニリン1 (2.65 g、16.41 mmol) を加え、30分間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、揮発性の試薬および溶媒を、減圧下で除去した。残留物を、水 (40 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 40 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、オフホワイト固形物として化合物2 (3.8 g、65%) を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃): 8.13 (br s、1H)、7.51 (s、2H)、7.16 (s、1H)、4.01 (s、2H)。

【0543】

工程2: 2 - (6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - プロピオニルフェニル)チオ) - 1H - インドール - 1 - イル) - N - (3,5 - ジクロロフェニル) アセトアミド (3)

不活性雰囲気下でのDMF (5 mL) 中のInt - A (100 mg、0.27 mmol) の攪拌した溶液に、室温で、化合物2 (156 mg、0.55 mmol)、Bu₄NBr (4.4 mg、0.013 mmol) およびCs₂CO₃ (179 mg、0.55 mmol) を加えた。反応混合物を、70 に加熱し、12時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (15 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、3%のEtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、無色半固形物として不純な3の化合物100 mgを得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆): 10.85 (s、1H)、7.67 - 7.61 (m、4H)、7.36 (t、J = 8.0 Hz、1H)、7.31 (s、1H)、7.20 - 7.16 (m、3H)、5.2 (s、2H)、4.27 - 4.24 (m、2H)、2.08 (s、3H)、1.27 - 1.23 (m、3H)。

【0544】

工程3: 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - ((3,5 - ジクロロフェニル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸 (化合物1 - 4)

THF : H₂O (1 : 1、4 mL) 中の化合物3 (100 mg) の攪拌した溶液に、室温でLiOH - 水和物 (35.6 mg、0.84 mmol) を加えた。反応混合物を12時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、揮発性の試薬および溶媒を、減圧下で除去した。残留物を、水 (20 mL) 中に溶解し、2 MのHCl溶液で酸性化してpH ~ 4に調節し、水層をEtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、30%のEtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、オフホワイト固形物として20 mgの化合物1 - 4を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆): 13.00 (br s、1H)、10.84 (s、1H)、7.67 - 7.61 (m、4H)、7.36 (t、J = 8.0 Hz、1H)、7.31 (s、1H)、7.20 - 7.16 (m、3H)、5.27 (s、2H)、2.48 (s、3H)。MS (ESI): m/z (M - H)⁺ 実測値 = 535.2。HPLC: 98.9%; (カラム: Acquity UPLC BEH C - 18 (2.1 × 50 mm、1.7 μ); RT 3.18分。ACN: 0.025%のTFA (aq); 0.5 mL / 分。

【0545】

実施例2: 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (フェニルアミノ)エチル) - 1H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸 (化合物1 - 3)

【0546】

10

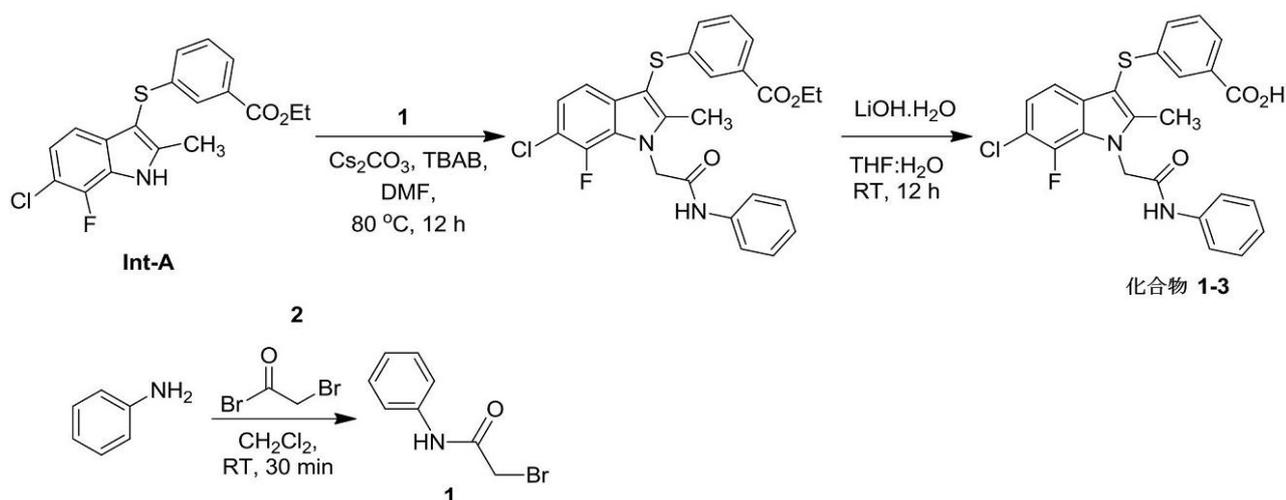
20

30

40

50

【化108】



10

【0547】

工程1：2-ブロモ-N-フェニルアセトアミド(1)

不活性雰囲気下での CH_2Cl_2 (15 mL) 中のアニリン (1.5 g、16.12 mmol) の攪拌した溶液に、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中のプロモアセチル・ブロミド (3.2 g、16.12 mmol) を室温で5分間滴下で加えた。反応混合物を30分間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、揮発性の試薬および溶媒を、減圧下で除去した。残留物を、 CH_2Cl_2 (2×15 mL) で粉砕し、薄茶色固形物として化合物1 (1.4 g、41%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz、 CDCl_3): 8.11 (br s、1H)、7.53 (d、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、2H)、7.37-7.34 (m、2H)、7.17 (t、 $J=7.5\text{ Hz}$ 、1H)、4.02 (s、2H)。LC-MS: 99%; $(\text{M}+2)^+$ 実測値 = 214.2; (カラム: X-Bridge C-18、50×3.0 mm、3.5 μm); RT 3.88分。5 mMの NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/分。

20

【0548】

工程2：エチル3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸塩(2)

不活性雰囲気下でのDMF (5 mL) 中のInt-A (100 mg、0.27 mmol) の攪拌した溶液に、室温で化合物1 (65 mg、0.30 mmol)、 Bu_4NBr (4.4 mg、0.013 mmol)、 Cs_2CO_3 (179 mg、0.55 mmol) を加えた。反応混合物を、80 に加熱し、12時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (15 mL) で希釈し、 EtOAc (2×20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、5%の EtOAc /ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、オフホワイト固形物として化合物2 (90 mg、66%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$): 10.48 (s、1H)、7.69-7.59 (m、4H)、7.39 (t、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、2H)、7.33 (t、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、2H)、7.23-7.20 (m、3H)、7.18-7.06 (m、1H)、5.26 (s、2H)、4.25 (q、2H)、1.28-1.23 (m、3H)。LC-MS: 93.7%; $(\text{M}-\text{H})^+$ 実測値 = 495.2; (カラム: X-Bridge C-18、50×3.0 mm、3.5 μm); RT 5.51分。5 mMの NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/分。

30

40

【0549】

工程3：3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-3)

50

)

THF : H₂O (1 : 1、4 mL) 中の化合物 2 (90 mg、0.18 mmol) の攪拌した溶液に、0 で LiOH-水和物 (30.4 mg、0.72 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、12 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、水 (10 mL) 中に溶解し、pH ~ 2 まで 2 N の HCl で酸性化した。水層を、EtOAc (2 x 15 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、n ペンタン (2 x 3 mL) で粉碎し、浅黄色固形物として化合物 1 - 3 (35 mg、42%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆)

:

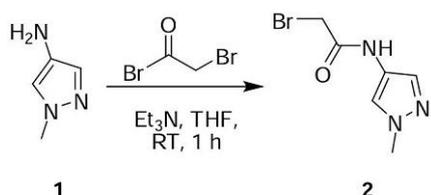
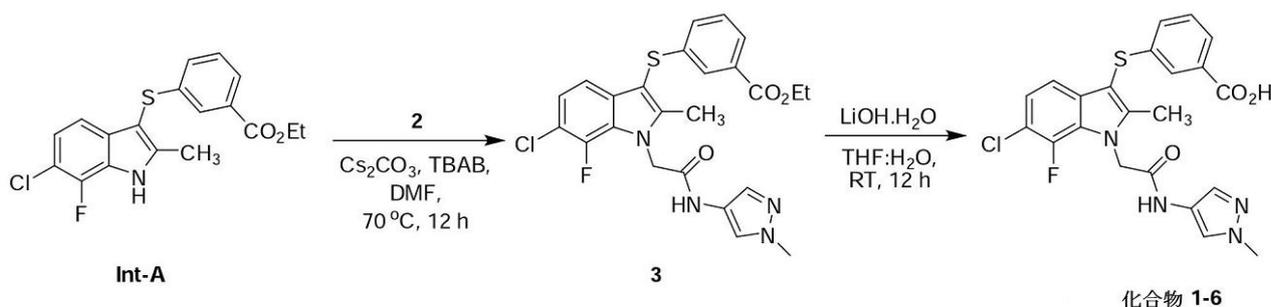
13.4 (bs、1H)、10.49 (s、1H)、7.67 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.63 - 7.59 (m、3H)、7.38 - 7.30 (m、3H)、7.22 - 7.16 (m、3H)、7.08 (t、J = 7.6 Hz、1H)、5.26 (s、2H)、2.50 (s、3H)。質量：(M+H)⁺ 実測値 = 469.4。HPLC (純度) : 95.5% ; (カラム : Acquity UPLC BEH C-18 (2.1 x 50 mm、1.7 μ) ; RT 2.78 分。ACN : 0.025% の TFA (aq) ; 0.5 mL / 分。

【0550】

実施例 3 : 3 - ((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸 (化合物 1-6)

【0551】

【化109】



【0552】

工程 1 : 2 - ブロモ - N (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アセトアミド (2)

THF (1 mL) 中の 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - アミン 1 (50 mg、0.51 mmol) の攪拌した溶液に、0 でブロモアセチル・ブロミド (0.05 mL、0.61 mmol)、TEA (0.1 mL、0.77 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、1 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (15 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、薄茶色半固形物として化合物 2 (90 mg、80%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 8.12 (br s、1H)、7.93 (s、1H)、7.50 (s、1H)、4.02 (s、2H)、3.90 (s、3H)。LC - MS : 90.0% ; (M+2)

+ 実測値 = 218.0 ; (カラム : X Select C - 18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 4.24分。5 mMのNH₄OAc : ACN ; 0.8 mL / 分。

【0553】

工程2 : エチル 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 2 - オキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸塩 (3)

不活性雰囲気下でのDMF (5 mL) 中のInt - A (100 mg、0.27 mmol) の攪拌した溶液に、室温で化合物2 (72.80 mg、0.33 mmol)、Bu₄NBr (4.4 mg、0.013 mmol) およびCs₂CO₃ (179 mg、0.55 mmol) を加えた。反応混合物を、70 °C に加熱し、12時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (15 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、1%のEtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、淡青色固形物として化合物3 (55 mg、40%) を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) : 8.17 (br s、1H)、8.07 (br s、1H)、7.73 - 7.72 (m、2H)、7.67 (br s、1H)、7.24 - 7.21 (m、2H)、7.15 - 7.14 (m、1H)、7.10 - 7.07 (m、1H)、5.14 (s、2H)、4.31 (q、2H)、3.95 (s、3H)、2.46 (s、3H)、1.36 - 1.33 (m、3H)。LC - MS : 97.9% ; (M+H)⁺ 実測値 = 180.5 ; (カラム : Eclipse XDB C - 18、150 × 4.6 mm、5 μm) ; RT 6.31分。5 mMのNH₄OAc : ACN ; 1.0 mL / 分。

10

20

【0554】

工程3 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 2 - オキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 6)

THF : H₂O (1 : 1、6 mL) 中の化合物3 (55 mg、0.11 mmol) の攪拌した溶液に、0 °C でLiOH - 水和物 (18.4 mg、0.44 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、8時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、水 (10 mL) 中に溶解し、pH ~ 4まで2 NのHClで酸性化した。水層を、EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、n - ペンタン (2 × 5 mL)、CH₂Cl₂ (2 × 5 mL) で粉碎し、オフホワイト固形物として化合物1 - 6 (29 mg、57%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 13.00 (br s、1H)、10.46 (s、1H)、7.84 (s、1H)、7.67 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.62 (s、1H)、7.43 (s、1H)、7.36 (t、J = 7.6 Hz、1H)、7.21 - 7.15 (m、3H)、5.19 (s、2H)、3.77 (s、3H)、2.50 (s、3H)。質量 : (M+H)⁺ 実測値 = 474.2。HPLC : 97.3% ; (カラム : Acquity UPLC BEH C - 18 (2.1 × 50 mm、1.7 μm) ; RT 2.40分。ACN : 0.025%のTFA (aq) ; 0.5 mL / 分。

30

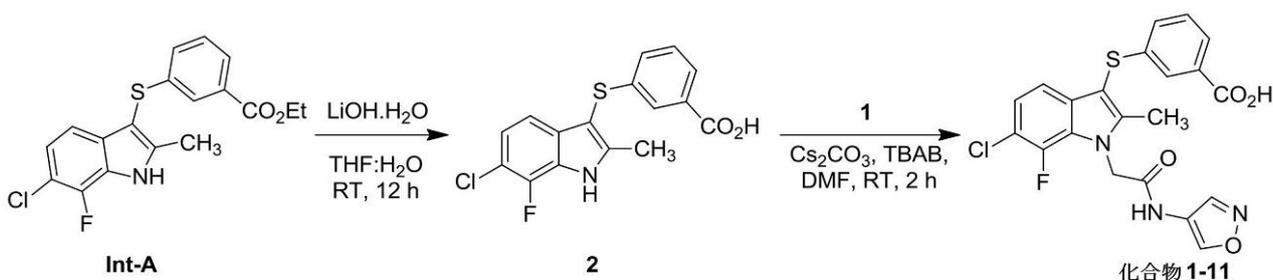
40

【0555】

実施例4 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (イソオキサゾール - 4 - イルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 11)

【0556】

【化 1 1 0】



10



【0 5 5 7】

工程 1：2 - ブロモ - N - (イソオキサゾール - 4 - イル) - アセトアミド (1)

不活性雰囲気下の CH_2Cl_2 (5 mL) 中のイソオキサゾール - 4 - アミン (200 mg、1.66 mmol) の攪拌した溶液に、0 で 2 N の Na_2CO_3 溶液 (2.6 mL)、飽和した NaHCO_3 溶液 (5.6 mL)、およびブロモアセチル・ブロミド (669 mg、3.33 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、1 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (15 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 25 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、25% の EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、オフホワイト固形物として化合物 1 (300 mg、88%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : 8.99 (s、1H)、8.43 (s、1H)、8.10 (br s、1H)、4.04 (s、2H)。LC-MS : 98.0%

20

(M + 2)⁺ 実測値 = 203.5 ; (カラム : X Select C - 18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 1.80 分。5 mM の NH_4OAc : ACN ; 0.8 mL / 分。

30

【0 5 5 8】

工程 2：3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸 (2)

$\text{THF} : \text{H}_2\text{O}$ (1 : 1、6 mL) 中の Int - A (200 mg、0.55 mmol) の攪拌した溶液に、0 で LiOH - 水和物 (92.8 mg、2.20 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、12 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、水 (15 mL) 中に溶解し、pH ~ 5 まで 2 N の HCl で酸性化した。水層を、 EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、n ペンタン (2 × 5 mL) で粉碎し、黄色の固形物として化合物 2 (150 mg、83%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : 12.98 (br s、1H)、12.42 (s、1H)、7.64 (d、 $J = 7.6$ Hz、1H)、7.48 (s、1H)、7.36 - 7.32 (m、1H)、7.24 - 7.21 (m、1H)、7.15 - 7.10 (m、2H)、2.50 (s、3H)。

40

【0 5 5 9】

工程 3：3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (イソオキサゾール - 4 - イルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸 (化合物 1 - 11) :

50

不活性雰囲気下でのDMF (5 mL) 中の化合物 2 (100 mg、0.29 mmol) の攪拌した溶液に、0 で化合物 1 (122 mg、0.59 mmol)、Bu₄NBr (4.8 mg、0.014 mmol)、Cs₂CO₃ (389 mg、1.09 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、2時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (15 mL) で希釈し、pH ~ 4まで2NのHClで酸性化した。水層を、EtOAc (2 x 25 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、分取HPLCによって精製し、オフホワイト固形物として化合物 1-11 (10 mg、7%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 9.02 (s、1H)、8.54 (s、1H)、7.73 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.30 (t、J = 7.6 Hz、1H)、7.22 - 7.20 (m、2H)、7.11 (t、J = 8.4 Hz、1H)、5.27 (s、2H)、2.52 (s、3H)。質量 : (M + H)⁺ 実測値 = 460.3。HPLC : 95.8% ; (カラム : Eclipse - XDB - C18 (150 x 4.6 mm、5 μm) ; RT 7.87分。ACN : 5 mMのNH₄OAc ; 1.0 mL / 分。

10

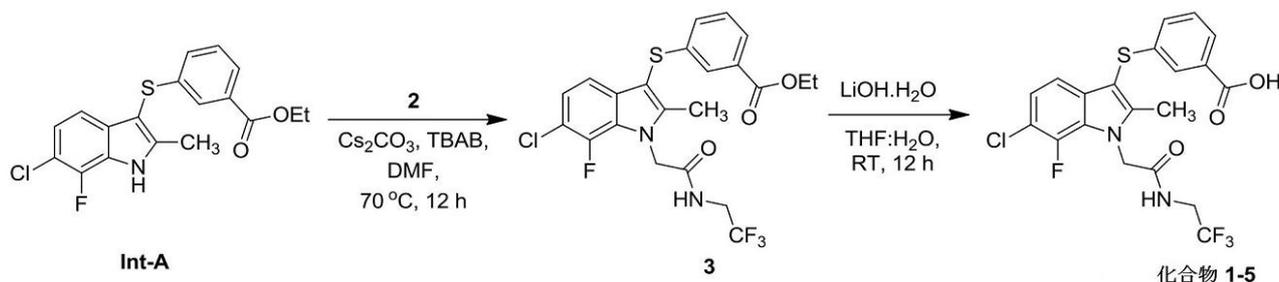
【0560】

実施例 5 : 2 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - プロピオニルフェニル) チオ) - 1H - インドール - 1 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アセトアミド (化合物 1 - 5)

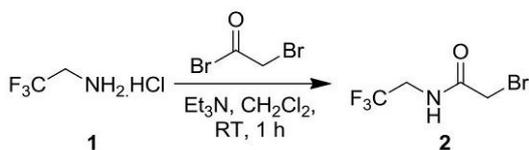
20

【0561】

【化111】



30



【0562】

工程 1 : 2 - ブロモ - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - アセトアミド (2)

不活性雰囲気下でのCH₂Cl₂ (10 mL) 中の2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - アミン塩酸塩 1 (471 mg、3.48 mmol) の攪拌した溶液に、0 で10分間CH₂Cl₂ (5 mL) 中のプロモアセチル・プロミド (700 mg、3.48 mmol) およびTEA (1 mL、6.96 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、1時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水性のNaHCO₃溶液 (15 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 x 30 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、10%のEtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、浅黄色固形物として化合物 2 (600 mg、78%) を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) : 6.73 (br s、1H)、4.11 (s、2H)、3.99 - 3.92 (m、2H)。LC - MS : 86.1% ; (M)⁺ 実測値 = 219.8 ; (カラム : X - Bridge C - 18、50 x 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 1.71分。5 mMのNH₄OAc ; ACN ; 0.8 mL / 分。

40

【0563】

50

工程 2 : 2 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - プロピオニルフェニル) チオ) - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アセトアミド (3)

不活性雰囲気下での DMF (5 mL) 中の Int - A (70 mg、0.19 mmol) の攪拌した溶液に、室温で化合物 2 (42.5 mg、0.19 mmol)、Bu₄NBr (3.1 mg、0.009 mmol)、Cs₂CO₃ (125 mg、0.38 mmol) を加えた。反応混合物を、80 に加熱し、12 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (15 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、10% の EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、オフホワイト固形物として化合物 3 (50 mg、52%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 9.05 (t、J = 6.4 Hz、1 H)、7.68 - 7.62 (m、2 H)、7.36 (t、J = 7.6 Hz、1 H)、7.17 (d、J = 4.0 Hz、3 H)、5.13 (s、2 H)、4.27 - 4.22 (m、2 H)、4.04 - 3.95 (m、2 H)、2.42 (s、3 H)、1.26 (t、J = 7.2 Hz、3 H)。LC - MS : 99.7% ; (M + H)⁺ 実測値 = 503.4 ; (カラム : X - Bridge C - 18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 4.40 分。5 mM の NH₄OAc : ACN ; 0.8 mL / 分。

10

【 0564 】

20

工程 3 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 5)

THF : H₂O (1 : 1、2 mL) 中の化合物 3 (50 mg、0.09 mmol) の攪拌した溶液に、0 で LiOH - 水和物 (16.7 mg、0.39 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、12 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、水 (3 mL) 中に溶解し、pH ~ 4 まで 2 N の HCl で酸性化し、EtOAc (2 × 15 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、n ペンタン (2 × 3 mL)、CH₂Cl₂ (2 × 3 mL) で粉碎し、オフホワイト固形物として化合物 1 - 5 (20 mg、43%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) : 13.00 (br s、1 H)、9.04 (t、J = 6.0 Hz、1 H)、7.64 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.59 (s、1 H)、7.33 (t、J = 7.5 Hz、1 H)、7.17 (t、J = 7.5 Hz、3 H)、5.11 (s、2 H)、3.99 - 3.96 (m、2 H)、2.41 (s、3 H)。質量 : (M + H)⁺ 実測値 = 475.6。HPLC : 98.8% ; (カラム : Acquity UPLC BEH C - 18 (2.1 × 50 mm、1.7 μ) ; RT 2.64 分。ACN : 0.025% の TFA (aq) ; 0.5 mL / 分。

30

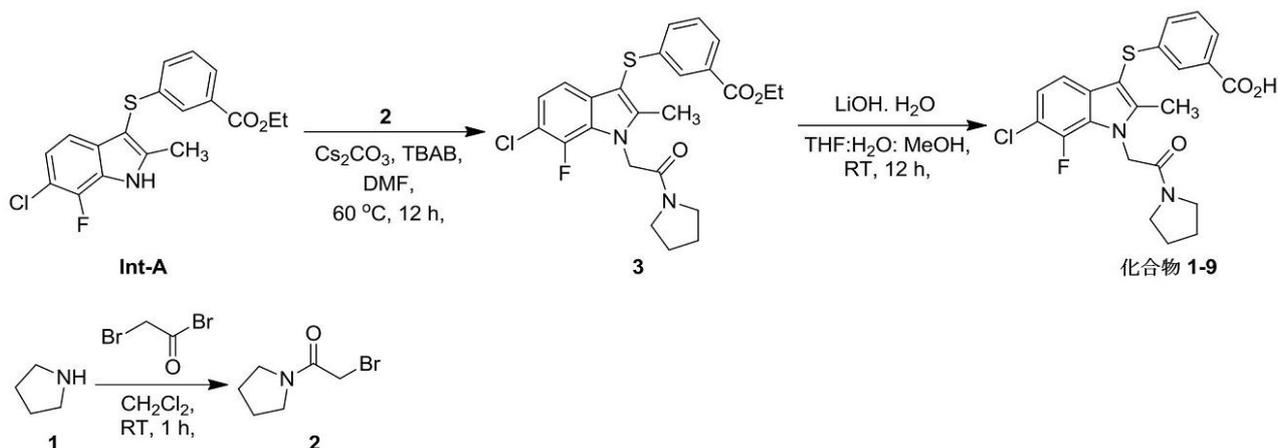
【 0565 】

実施例 6 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 9)

40

【 0566 】

【化 1 1 2】



10

【 0 5 6 7】

工程 1：2 - プロモ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル)エタノ - 1 - オン (2)

不活性雰囲気下での CH_2Cl_2 (20 mL) 中のプロモアセチル・プロミド (1 g、4.97 mmol) の攪拌した溶液に、0 でピロリジン (706 mg、9.95 mmol) を加え、10 分間攪拌した。反応混合物を、室温に暖め、1 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、20% の NaHCO_3 溶液 (10 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 10 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、5% の $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、無色油として化合物 2 (700 mg、74%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz、 CDCl_3) : 3.80 (s、2H)、3.54 - 3.48 (m、4H)、2.04 - 1.98 (m、2H)、1.92 - 1.87 (m、2H) ; LC-MS : 95.5% ; $(\text{M} + \text{H})^+$ 実測値 = 193.9 ; (カラム : X - Bridge C - 18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 1.93 分。5 mM の $\text{NH}_4\text{OAc} : \text{ACN}$; 0.8 mL / 分。

20

30

【 0 5 6 8】

工程 2：エチル 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキシ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル) - 1H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸塩 (3)

不活性雰囲気下での DMF (0.5 mL) 中の Int - A (70 mg、0.19 mmol) の攪拌した溶液に、室温で化合物 2 (37 mg、0.19 mmol)、 Cs_2CO_3 (125 mg、0.38 mmol) および Bu_4NBr (3.1 mg、0.009 mmol) を加えた。反応混合物を、60 に加熱し、12 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (10 mL) で希釈し、 EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、30% の $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}$ を使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、オフホワイト固形物として化合物 3 (60 mg、65%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : 7.84 (s、1H)、7.70 (d、 $J = 8.0\text{ Hz}$ 、1H)、7.21 - 7.17 (m、2H)、7.05 - 7.01 (m、2H)、5.04 (s、2H)、4.35 - 4.30 (q、2H)、3.60 - 3.52 (m、4H)、2.46 (s、3H)、2.13 - 2.06 (m、2H)、1.96 - 1.89 (m、2H)、1.37 - 1.34 (m、3H) ; LC-MS : 92.2% ; $(\text{M} + \text{H})^+$ 実測値 = 475.7 ; (カラム : X - Bridge C - 18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 5.38 分。5 mM の水性の (aq) $\text{NH}_4\text{OAc} : \text{ACN}$; 0.8 mL / 分。

40

50

【 0 5 6 9】

工程 3 :

3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 9)

不活性雰囲気下での THF : MeOH : H₂O (3 : 1 : 1, 5 mL) 中の化合物 3 (60 mg, 0.12 mmol) の攪拌した溶液に、0 で LiOH - 水和物 (25 mg, 0.63 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、12 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (10 mL) で希釈し、クエン酸溶液 (10 mL) で酸性化し、固形物を得て、これを、濾過し、減圧下で乾燥し、オフホワイト固形物として化合物 1 - 9 (30 mg, 53%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 13.05 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 3.61 - 3.58 (m, 2H), 3.37 - 3.31 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 2H); MS (ESI) : m/z (M + H)⁺ 実測値 = 447.5 ; HPLC : 97.3% ; (カラム : Acquity UPLC BEH - C - 18 (2.1 × 50 mm, 1.7 μ) ; RT 2.65 分。ACN : 0.025 % の水性の TFA ; 0.5 mL / 分。

10

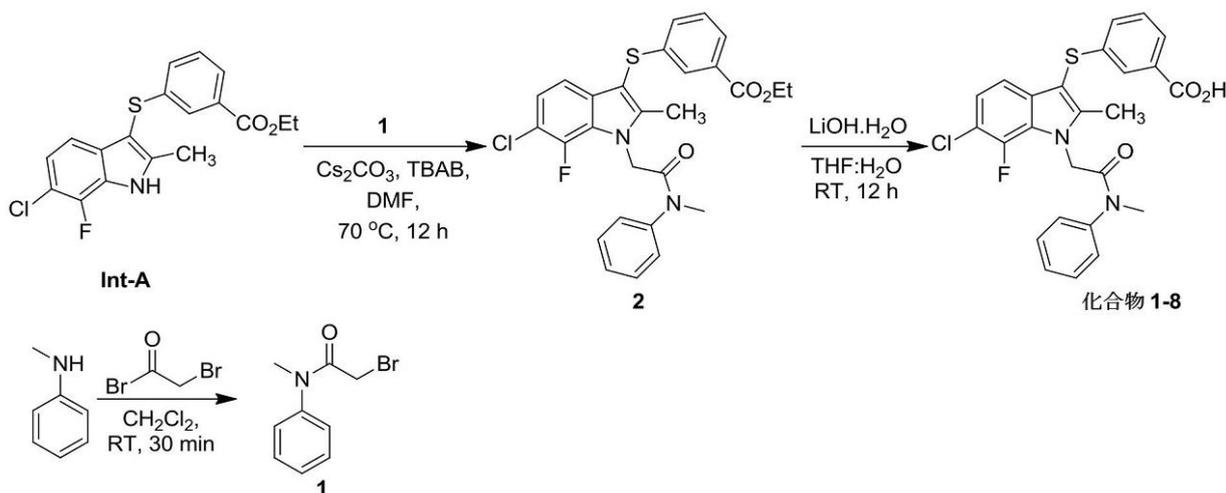
【 0570 】

実施例 7 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (メチル (フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 8)

20

【 0571 】

【 化 113 】



30

【 0572 】

工程 1 : 2 - ブロモ - N - メチル - N - フェニルアセトアミド (1)

不活性雰囲気下での CH₂Cl₂ (10 mL) 中の N - メチルアニリン (1 g, 9.34 mmol) の攪拌した溶液に、CH₂Cl₂ (5 mL) 中のプロモアセチル・ブロミド (2 g, 9.34 mmol) を室温で 5 分間滴下で加えた。反応混合物を 30 分間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 25 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、オフホワイト固形物として化合物 1 (1.5 g, 71%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.47 - 7.37 (m, 3H), 7.30 - 7.27 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.31 (s, 3H)。LC - MS : 99.1% ; (M + 2)⁺ 実測値 = 230 ; (カラム : X - Bridge C - 18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μ) ; RT 2.93 分。5 mM の NH₄OAc : ACN ; 0.8 mL / 分。

40

50

【0573】

工程2：エチル3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-(メチル(フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸塩(2)

不活性雰囲気下でのDMF(5mL)中のInt-A(100mg、0.27mmol)の攪拌した溶液に、室温で化合物1(63mg、0.27mmol)、Bu₄NBr(4.4mg、0.013mmol)、Cs₂CO₃(179mg、0.55mmol)を加えた。反応混合物を、70 に加熱し、12時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水(15mL)で希釈し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、10%のEtOAc/ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、オフホワイト固形物として化合物2(85mg、61%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): 7.81(s、1H)、7.69(d、J=7.2Hz、1H)、7.56-7.52(m、3H)、7.47-7.43(m、2H)、7.19-7.15(m、2H)、7.03-7.00(m、2H)、4.79(s、2H)、4.32(q、2H)、3.33(s、3H)、2.40(s、3H)、1.34(t、J=7.2Hz、3H)。

10

【0574】

工程3：3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-(メチル(フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-8)

20

THF:H₂O(1:1、6mL)中の化合物2(80mg、0.15mmol)の攪拌した溶液に、0 でLiOH-水和物(26mg、0.62mmol)を加えた。反応混合物を、室温に暖め、12時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、水(15mL)中に溶解し、pH~4まで2NのHClで酸性化した。水層を、EtOAc(2×15mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、n-ペンタン(2×3mL)、CH₂Cl₂(2×4mL)で粉碎し、薄茶色固形物として化合物1-8(30mg、40%)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆): 12.98(br s、1H)、7.63(d、J=7.5Hz、2H)、7.58-7.55(m、4H)、7.46(br s、1H)、7.32(t、J=7.5Hz、2H)、7.13(d、J=5.0Hz、2H)、4.87(br s、2H)、3.22(s、2H)、2.47-2.40(s、3H)。質量:(M+H)⁺ 実測値=483.8。HPLC:97.12%;(カラム:Acquity UPLC BEH C-18(2.1×50mm、1.7μ);RT 2.99分。ACN:0.025%のTFA(Aq);0.5mL/分。

30

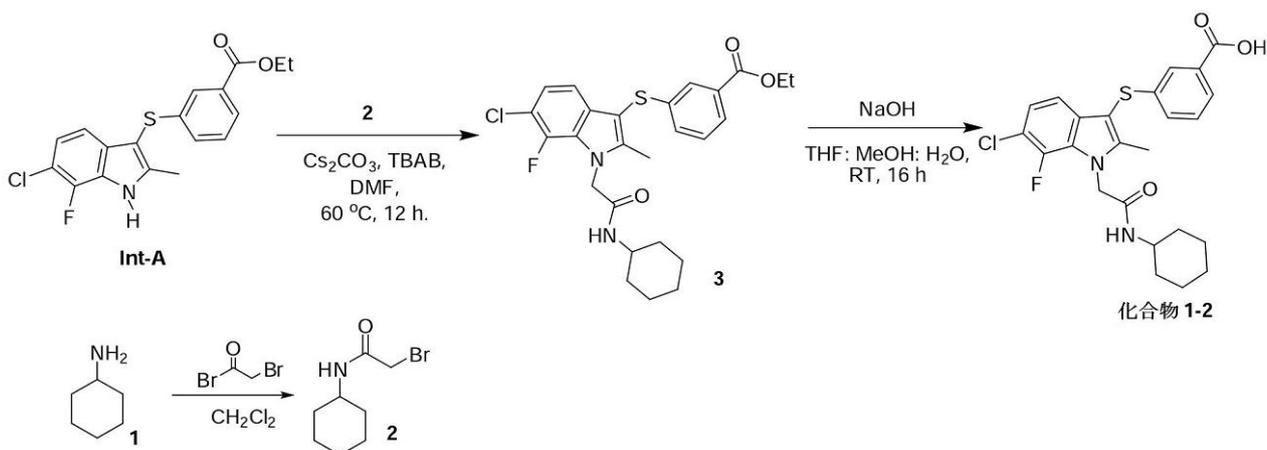
【0575】

実施例8：3-((6-クロロ-1-(2-(シクロヘキシルアミノ)-2-オキソエチル)-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-2)

40

【0576】

【化 1 1 4】



10

【 0 5 7 7】

工程 1：2 - ブロモ - N - シクロヘキシルアセトアミド (2)

不活性雰囲気下での CH₂Cl₂ (10 mL) 中のプロモアセチル・ブロミド (1 g、4.95 mmol) の攪拌した溶液に、シクロヘキシルアミン 1 (0.98 g、9.9 mmol) を 0 で 10 分間滴下で加えた。この反応混合物を、1 時間室温で攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 25 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、オフホワイト固形物として 2 (0.815 g、75.4%) を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) : 8.12 (d、J = 6.5 Hz、1 H)、3.79 (s、2 H)、3.50 - 3.48 (m、1 H)、1.71 - 1.65 (m、4 H)、1.55 - 1.52 (m、1 H)、1.29 - 1.18 (m、2 H)、1.17 - 1.11 (m、3 H) ; LC - MS : 99.8% ; (M + H)⁺ 実測値 = 219.9 ; (カラム : X - Bridge C - 18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 2.88 分。5 mM の NH₄OAc : ACN ; 0.8 mL / 分。

20

30

【 0 5 7 8】

工程 2：エチル - 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (シクロヘキサアミノ) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸塩 (3)

不活性雰囲気下での DMF (10 mL) 中の Int - A (0.1 g、0.27 mmol) の攪拌した溶液に、室温で 2 (0.061 g、0.27 mmol)、および Cs₂CO₃ (0.18 g、0.55 mmol)、続いて、TBAB (0.004 g、0.013 mmol) を加えた。この反応混合物を、12 時間 60 で攪拌した。TLC による反応完了後、反応混合物を、冷水 (15 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。混合した有機質層を、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、オフホワイト固形物として 3 (0.101 g、74.8%) を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) : 8.23 (d、J = 8 Hz、1 H)、7.66 (d、J = 8 Hz、1 H)、7.62 (s、1 H)、7.38 - 7.35 (m、1 H)、7.18 - 7.16 (m、2 H)、4.98 (s、2 H)、4.24 (q、J = 7 Hz、2 H)、3.57 - 3.54 (m、1 H)、2.42 (s、3 H)、1.77 - 1.53 (m、5 H)、1.35 - 1.12 (m、8 H) ; LC - MS : 88.4% ; (M + 2)⁺ 実測値 = 505 ; (カラム : X - Bridge C - 18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 5.70 分。5 mM の水性の NH₄OAc : ACN ; 0.8 mL / 分。

40

50

【0579】

工程3：3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (シクロヘキシルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 2)

THF : MeOH : H₂O (3 : 1 : 1、15 mL) 中の化合物 3 (0.09 g、0.18 mmol) の攪拌した溶液に、0 で NaOH (0.014 g、0.36 mmol) を加えた。反応混合物を、16 時間室温で攪拌した。TLC による反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、水 (10 mL) で希釈し、ジエチルエーテル (2 × 10 mL) で抽出した。水層を、0 に冷却し、pH を、1 N の HCl (aq) によって 3 に調節し、CH₂Cl₂ (2 × 15 mL) で抽出した。混合した有機質層を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、n ペンタンで粉碎し、オフホワイト固形物として化合物 1 - 2 (0.049 g、56.3%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) : 13.0 (br s、1 H)、8.23 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.66 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、7.60 (s、1 H)、7.35 - 7.32 (m、1 H)、7.17 (dd、J = 8.5 と 14.5 Hz、2 H)、4.98 (s、2 H)、3.56 - 3.55 (m、1 H)、2.42 (s、3 H)、1.77 - 1.67 (m、4 H)、1.56 - 1.53 (m、1 H)、1.27 - 1.14 (m、5 H) ; LC - MS : 97.7% ; (M + H)⁺ 実測値 = 475 ; (カラム : X - Bridge C - 18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 5.70 分。5 mM の水性の NH₄OAc : ACN ; 0.8 mL / 分。HPLC : 98.3% ; (カラム : Acquity UPLC BEH - C - 18 (2.1 × 50 mm、1.7 μm) ; RT 2.87 分。ACN : 0.025% の水性の TFA ; 0.5 mL / 分。

10

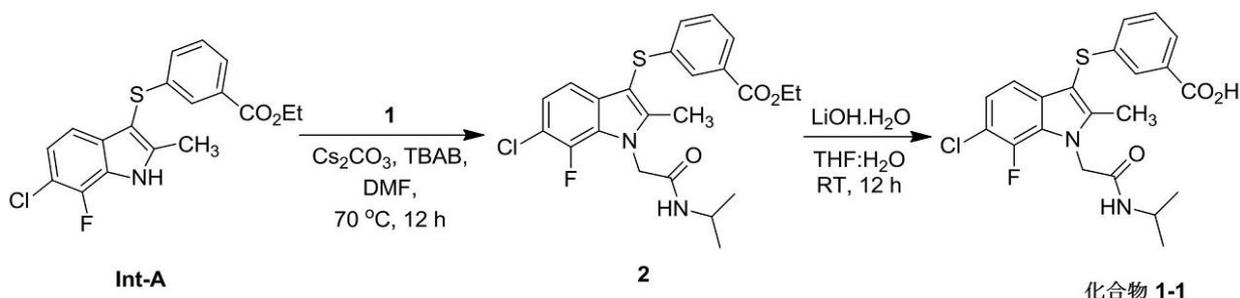
20

【0580】

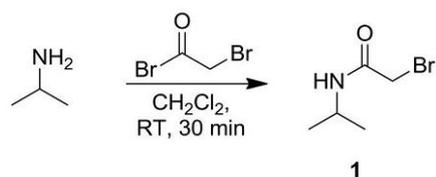
実施例 9：3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 1)

【0581】

【化115】



30



40

【0582】

工程1：2 - ブロモ - N - イソプロピルアセトアミド (1)

不活性雰囲気下での CH₂Cl₂ (10 mL) 中のプロパノ - 2 - アミン (587 mg、9.94 mmol) の攪拌した溶液に、CH₂Cl₂ (5 mL) 中のブロモアセチル・ブロミド (2 g、9.94 mmol) を室温で 5 分間滴下で加えた。反応混合物を 30 分間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 25 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、5% の EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマト

50

グラフィーによって精製し、オフホワイト固形物として化合物1 (530 mg、31%)を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃): 6.28 (bs、1H)、4.09 - 4.03 (m、1H)、3.85 (s、2H)、1.19 (d、J = 6.5 Hz、6H)。LC-MS: 97.0%; (M+H)⁺ 実測値 = 180.5; (カラム: Eclipse XDB C-18、150 × 4.6 mm、5 μm); RT 6.31分。5 mMのNH₄OAc: ACN; 1.0 mL/分。

【0583】

工程2: エチル3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸塩 (2)

不活性雰囲気下でのDMF (5 mL)中のInt-A (100 mg、0.27 mmol)の攪拌した溶液に、室温で化合物1 (50 mg、0.27 mmol)、Bu₄NBr (4.4 mg、0.013 mmol)、Cs₂CO₃ (179 mg、0.55 mmol)を加えた。反応混合物を、70 °Cに加熱し、12時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (15 mL)で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、15%のEtOAc/ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、薄茶色固形物として化合物2 (105 mg、83%)を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃): 7.78 (s、1H)、7.73 (d、J = 8.5 Hz、1H)、7.24 - 7.19 (m、2H)、7.12 - 7.07 (m、2H)、5.18 (d、J = 7.0 Hz、1H)、4.92 (s、2H)、4.34 - 4.30 (m、2H)、4.14 - 4.10 (m、1H)、2.48 (s、3H)、1.36 - 1.25 (m、2H)、1.19 (s、6H)。LC-MS: 98.6%; (M+H)⁺ 実測値 = 463.4; (カラム: X-Bridge C-18、50 × 3.0 mm、3.5 μm); RT 4.61分。5 mMのNH₄OAc: ACN; 0.8 mL/分。

【0584】

工程3: 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸 (化合物1 - 1)

THF: H₂O (1:1、4 mL)中の化合物2 (90 mg、0.19 mmol)の攪拌した溶液に、0 °CでLiOH-水和物 (32.7 mg、0.77 mmol)を加えた。反応混合物を、室温に暖め、12時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、水 (15 mL)中に溶解し、pH ~ 4まで1NのHClで酸性化した。水層を、EtOAc (2 × 15 mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、n-ペンタン (2 × 5 mL)で粉碎し、オフホワイト固形物として化合物1 - 1 (20 mg、24%)を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): 12.98 (br s、1H)、8.22 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.65 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.60 (s、1H)、7.34 (t、J = 7.6 Hz、1H)、7.19 - 7.14 (m、2H)、4.96 (s、2H)、3.90 - 3.82 (m、1H)、2.42 (s、3H)、1.10 (d、J = 6.8 Hz、6H)。質量: (M+H)⁺ 実測値 = 435.5。HPLC: 96.8%; (カラム: Acuity UPLC BEH C-18 (2.1 × 50 mm、1.7 μm)); RT 2.59分。ACN: 0.025%のTFA (aq); 0.5 mL/分。

【0585】

実施例10: 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸 (化合物1 - 7)

【0586】

10

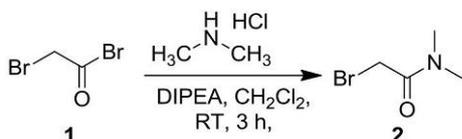
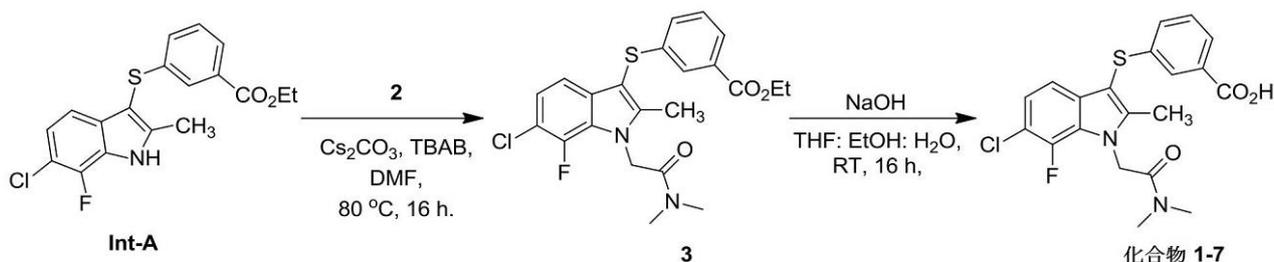
20

30

40

50

【化 1 1 6】



10

【0587】

工程 1：2 - ブロモ - N , N - ジメチルアセトアミド (2)

不活性雰囲気下での CH_2Cl_2 (20 mL) 中の N , N - ジメチルアミン・HCl (2 g、24.52 mmol) の攪拌した溶液に、0 で DIPEA (12.6 mL、73.55 mmol) およびブロモアセチル・ブロミド 1 (9.89 g、19.04 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、3 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (50 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2×50 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、30% の EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、茶色液体として化合物 2 (1.7 g、42%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : 3.86 (s、2 H)、3.10 (s、3 H)、2.99 (s、3 H) ; LC - MS : 71.2% ; $(\text{M} + 2)^+$ 実測値 = 168 ; (カラム : X - Bridge C - 18、 50×3.0 mm、 $3.5 \mu\text{m}$) ; RT 1.19 分。5 mM の $\text{NH}_4\text{OAc} : \text{ACN}$; 0.8 mL / 分。

20

【0588】

工程 2：エチル 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸塩 (3)

不活性雰囲気下での DMF (3 mL) 中の Int - A (50 g、0.13 mmol) の攪拌した溶液に、室温で化合物 5 (25 mg、0.15 mmol)、 Cs_2CO_3 (89 mg、0.27 mmol) および Bu_4NBr (2.2 mg、0.006 mmol) を加えた。反応混合物を、80 に加熱し、16 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、30% の EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、茶色シロップとして化合物 3 (50 mg、81%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : 7.84 - 7.83 (m、1 H)、7.70 (d、 $J = 7.6$ Hz、1 H)、7.21 - 7.17 (m、2 H)、7.05 - 7.01 (m、2 H)、5.12 (s、2 H)、4.34 (q、2 H)、3.18 (s、3 H)、3.03 (s、3 H)、2.44 (s、3 H)、1.37 (t、 $J = 7.2$ Hz、3 H) ; LC - MS : 93.2% ; $(\text{M} + \text{H})^+$ 実測値 = 449.4 ; (カラム : X - Bridge C - 18、 50×3.0 mm、 $3.5 \mu\text{m}$) ; RT 5.24 分。5 mM の水性の $\text{NH}_4\text{OAc} : \text{ACN}$; 0.8 mL / 分。

40

【0589】

工程 3：3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 7

50

-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-7)

不活性雰囲気下でのTHF:EtOH:H₂O(3:1:1、4mL)中の化合物3(50mg、0.11mmol)の撹拌した溶液に、室温でNaOH(13mg、0.33mmol)を加えた。反応混合物を16時間撹拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水(10mL)で希釈し、クエン酸溶液(10mL)で酸性化し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、ジエチルエーテル(2×10mL)で粉碎し、白色固形物として化合物1-7(20mg、43%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): 12.98(br s、1H)、7.64(d、J=7.6Hz、1H)、7.59(s、1H)、7.36-7.33(m、1H)、7.19-7.13(m、3H)、5.32(s、2H)、3.13(s、3H)、2.89(s、3H)、2.40(s、3H); MS(ESI): m/z(M+H)⁺ 実測値=421.5; HPLC: 97.6%; (カラム: Acquity UPLC BEH-C-18(2.1×50mm、1.7μ); RT 2.54分。ACN: 0.025%の水性のTFA; 0.5mL/分。

10

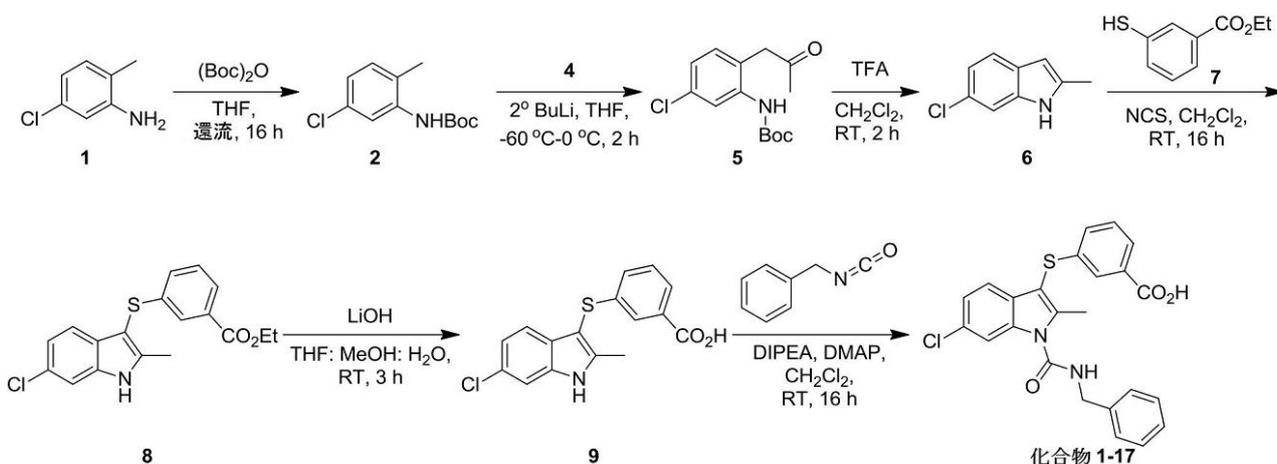
【0590】

実施例11: 3-(1-(ベンジルカルバモイル)-6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-17)

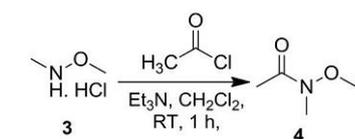
【0591】

20

【化117】



30



【0592】

工程1: tert-ブチル(5-クロロ-2-メチルフェニル)カルバマート(2)

40

不活性雰囲気下でのTHF(100mL)中の5-クロロ-2-メチルアニリン1(5g、35.31mmol)の撹拌した溶液に、室温でBoc-無水物(9.2g、42.37mmol)を加えた。反応混合物を、16時間還流温度で撹拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、揮発性の試薬および溶媒を、減圧下で濃縮した。残留物を、水(40mL)で希釈し、EtOAc(2×60mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、水(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、オフホワイト固形物として化合物2(8g、94%)を得た。この化合物を、さらなる精製なしで次の工程でも続けて使用した。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆): 8.63(br s、1H)、7.46(s、1H)、7.16(d、J=8.0Hz、1H)、7.06-7.04(m、1H)、2.17(s、3H)、1.

50

46 (s, 9H); LC-MS: 99.8%; (M-H)⁺ 実測値 = 240.2; (カラム: X-Bridge C-18、150 × 3.0 mm、3.5 μm); RT 4.86分。5 mMのNH₄OAc:ACN; 0.8 mL/分。

【0593】

工程2: N-メトキシ-N-メチルアセトアミド(4)

不活性雰囲気下でのCH₂Cl₂(400 mL)中のN,O-ジメチルヒドロキシルアミド塩酸塩3(25 g、256.4 mmol)の攪拌した溶液に、TEA(51.8 g、512.8 mmol)を加え、反応混合物を20分間攪拌した。塩化アセチル(22.5 g、282.0 mmol)を、室温で反応混合物に加え、反応混合物を1時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、飽和したNaHCO₃溶液(250 mL)でクエンチし、CH₂Cl₂(2 × 250 mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、1NのHCl溶液(100 mL)、水(100 mL)、ブライン溶液(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、50 で蒸留し、無色液体として4(11.5 g、56%)を得た。¹H NMR(500 MHz、CDCl₃): 3.68(s、3H)、3.17(s、3H)、2.11(s、3H); LC-MS: 97.3%; (M+H)⁺ 実測値 = 104.4; (カラム: X-Bridge C-18、50 × 3.0 mm、3.5 μm); RT 0.63分。5 mMのNH₄OAc:ACN; 0.8 mL/分。

10

【0594】

工程3: tert-ブチル(5-クロロ-2-(2-オキソプロピル)フェニル)カルバマート(5)

不活性雰囲気下でのTHF(40 mL)中の化合物2(5 g、20.69 mmol)の攪拌した溶液に、-40 でsec-BuLi(31.8 mL、41.4 mmol)を加えた。反応混合物を、15分間-20 で攪拌した。その後、THF(30 mL)中の化合物4(2.3 g、22.76 mmol)を、-60 で反応混合物に加え、反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を、室温に暖め、1時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、飽和したNH₄Cl溶液(100 mL)でクエンチし、EtOAc(2 × 100 mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、ブライン溶液(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、n-ヘキサンで再結晶化し、オフホワイト固形物として化合物5(2.3 g、39%)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆): 8.70(s、1H)、7.48(s、1H)、7.15-7.09(m、2H)、3.77(s、2H)、2.07(s、3H)、1.43(s、9H); LC-MS: 71.3%; (M+H)⁺ 実測値 = 282.2; (カラム: X-Bridge C-18、50 × 3.0 mm、3.5 μm); RT 3.92分。5 mMのNH₄OAc:ACN; 0.8 mL/分。

20

30

【0595】

工程4: 6-クロロ-2-メチル-1H-インドール(6)

不活性雰囲気下でのCH₂Cl₂(40 mL)中の化合物5(2.3 g、8.12 mmol)の攪拌した溶液に、室温でTFA(7.5 mL)を加えた。反応混合物を2時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水(40 mL)でクエンチし、CH₂Cl₂(2 × 50 mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、飽和したNaHCO₃溶液(40 mL)、ブライン溶液(40 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、5%のEtOAc/ヘキサンで再結晶化し、オフホワイト固形物として化合物6(1 g、77%)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆): 11.02(br s、1H)、7.36(d、J = 8.0 Hz、1H)、7.25(s、1H)、6.90(d、J = 8.5 Hz、1H)、6.11(s、1H)、2.34(s、3H); LC-MS: 93.5%; (M-H)⁺ 実測値 = 164; (カラム: X-Bridge C-18、50 × 3.0 mm、3.5 μm); RT 3.99分。5 mMのNH₄OAc:ACN

40

50

; 0.8 mL / 分。

【0596】

工程5：エチル3 - ((6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸塩 (8)

不活性雰囲気下でのCH₂Cl₂ (60 mL) 中の化合物6 (900 mg、5.45 mmol) の攪拌した溶液に、0 でNCS (750 mg、5.45 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、1時間攪拌した。その後、化合物7 (1 g、5.45 mmol) を、室温で反応混合物に加え、反応混合物を16時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (50 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、水 (50 mL) 、ブライン溶液 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、15%のEtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、無色油として化合物8 (700 mg、37%) を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) : 8.30 - 8.28 (m、1 H)、7.78 (s、1 H)、7.72 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.40 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.34 - 7.33 (m、1 H)、7.20 (t、J = 8.0 Hz、1 H)、7.12 - 6.98 (m、2 H)、4.33 - 4.28 (m、2 H)、2.53 (s、3 H)、1.37 (t、J = 6.00 Hz、3 H) ; LC - MS : 88.9% ; (M - H) ⁺ 実測値 = 344.2 ; (カラム : X - Bridge C - 18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 4.51分。5 mMのNH₄OAc : ACN ; 0.8 mL / 分。

10

20

【0597】

工程6：3 - ((6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (9)

THF : MeOH : H₂O (2 : 2 : 1、40 mL) 中の化合物8 (400 mg、1.15 mmol) の攪拌した溶液に、室温でLiOH - 水和物 (244 mg、5.79 mmol) を加え、反応混合物を3時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (10 mL) で希釈し、pH ~ 2まで1NのHClで酸性化し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、ブライン溶液 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、n - ペンタンで粉碎し、茶色固形物として化合物9 (300 mg、82%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) : 12.95 (b r s、1 H)、11.85 (s、1 H)、7.61 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、7.44 (d、J = 12.0 Hz、2 H)、7.33 - 7.27 (m、1 H)、7.20 (d、J = 8.5 Hz、2 H)、7.03 (d、J = 8.5 Hz、1 H)、2.43 (s、3 H) ; LC - MS : 97.7% ; (M) ⁺ 実測値 = 317.2 ; (カラム : X - Bridge C - 18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 3.43分。水中の5 mMのNH₄OAc : ACN ; 0.8 mL / 分。

30

【0598】

工程7：3 - ((1 - (ベンジルカルバモイル) - 6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 17)

不活性雰囲気下でのCH₂Cl₂ (5 mL) 中の化合物9 (50 mg、0.15 mmol) の攪拌した溶液に、室温でDIPEA (41 mg、0.31 mmol)、ベンジルイソシアネート (32 mg、0.23 mmol) およびDMAP (触媒量) を加え、反応混合物を16時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、ブライン溶液 (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、分取HPLCによって精製し、オフホワイト固形物として化合物1 - 17 (7.5 mg、10%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 12.99 (b r s、1 H)、9.24 - 9.2

40

50

1 (m, 1H)、7.69 - 7.65 (m, 2H)、7.60 (s, 1H)、7.45 - 7.19 (m, 9H)、4.56 - 4.55 (m, 2H)、2.59 (s, 3H); MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 実測値 = 468.3; HPLC: 94.1%; (カラム: Acquity UPLC BEH-C-18 (2.1mm x 50, 1.7 μ); RT 2.94分。ACN: 0.025%の水性のTFA; 0.50mL/分。

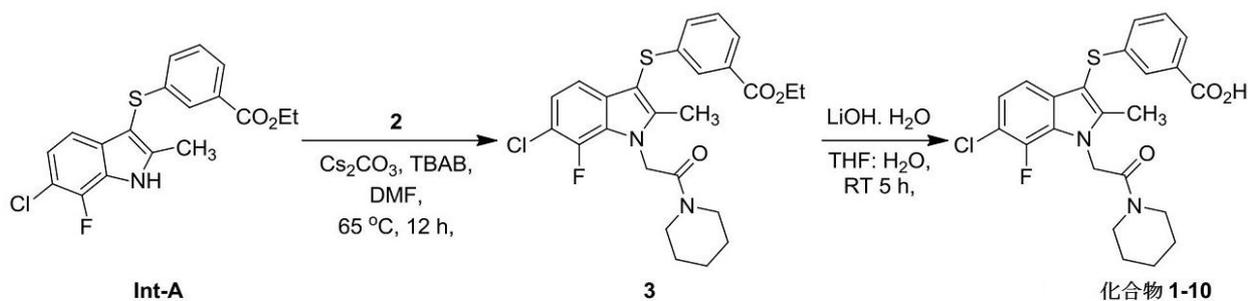
【0599】

実施例12: 3 - ((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-10)

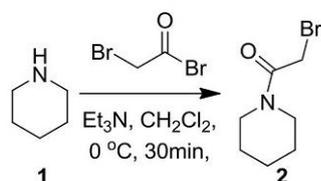
【0600】

【化118】

10



20



【0601】

工程1: 2-ブロモ-1-(ピペリジン-1-イル)エタノ-1-オン(2)

不活性雰囲気下でのCH₂Cl₂(20mL)中のピペリジン1(1g、11.76mmol)の攪拌した溶液に、0でプロモアセチル・プロミド(2.83g、14.11mmol)およびTEA(1.42g、14.11mmol)を加えた。反応混合物を30分間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、飽和したNaHCO₃溶液(10mL)で希釈し、CH₂Cl₂(2×10mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、2%のMeOH/CH₂Cl₂を使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、黄色油として化合物2(800mg、33%)を得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃): 3.88(s、2H)、3.54 - 3.44(m、4H)、1.66 - 1.62(m、6H); LC-MS: 97.0%; (M+H)⁺ 実測値 = 206; (カラム: X Select C-18、50×3.0mm、3.5 μ m); RT 2.69分。5mMのNH₄OAc: ACN; 0.8mL/分。

30

40

【0602】

工程2: エチル3 - ((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸塩(3)

不活性雰囲気下でのDMF(5mL)中のInt-A(75mg、0.20mmol)の攪拌した溶液に、室温で化合物2(51mg、0.24mmol)、Cs₂CO₃(134mg、0.41mmol)およびBu₄NBr(3.3mg、0.01mmol)を加えた。反応混合物を、60に加熱し、12時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水(10mL)で希釈し、EtOAc(2×15mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、

50

減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、20%のEtOAc/ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、無色油として化合物3(65mg、64%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃):

7.85(s、1H)、7.70(d、J=8.0Hz、1H)、7.21-7.17(m、2H)、7.05-7.01(m、2H)、5.12(s、2H)、4.35-4.30(m、2H)、3.59-3.52(m、4H)、2.43(s、3H)、1.77-1.75(m、3H)、1.72-1.62(m、3H)、1.37-1.34(m、3H); LC-MS: 96.4%; (M+H)⁺ 実測値=489.4; (カラム: X Select C-18、50×3.0mm、3.5μm); RT 4.78分。5mMのNH₄OAc:ACN; 0.8mL/分。

【0603】

工程3: 3-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキシ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-10)

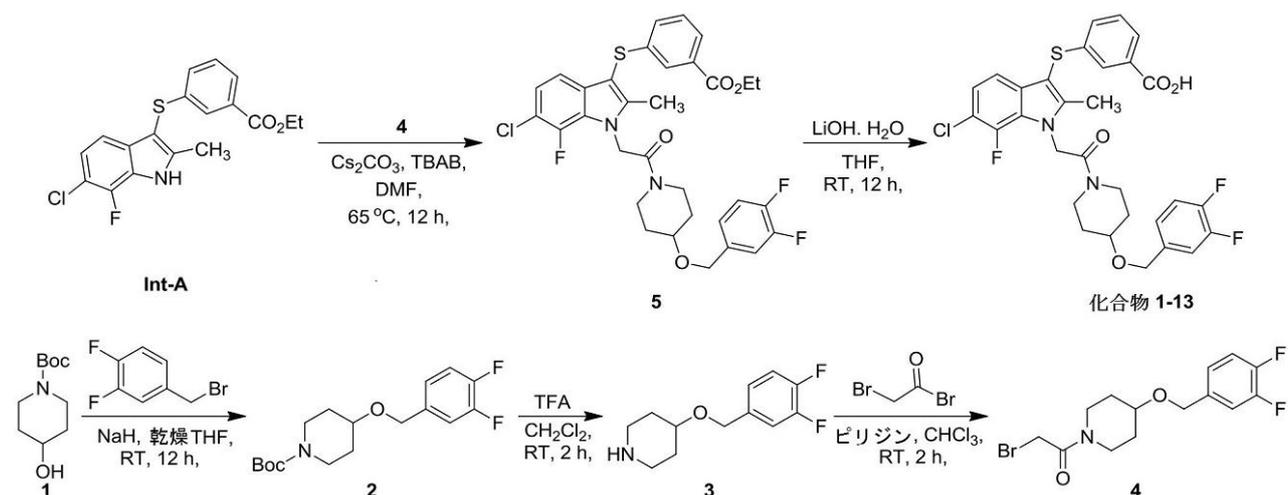
THF:H₂O(4:1、5mL)中の化合物3(65mg、0.13mmol)の攪拌した溶液に、0でLiOH·H₂O(21mg、0.53mmol)を加えた。反応混合物を、室温に暖め、5時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、水(10mL)で希釈し、クエン酸溶液(20mL)でpH~2まで酸性化し、固形物を得て、これを、濾過し、減圧下で乾燥し、オフホワイト固形物として化合物1-10(60mg、98%)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆): 12.98(br s、1H)、7.65(d、J=7.0Hz、1H)、7.59(s、1H)、7.36-7.33(m、1H)、7.18-7.13(m、3H)、5.33(s、2H)、3.54-3.45(m、4H)、2.39(s、3H)、1.64-1.62(m、4H)、1.48-1.46(m、2H); LC-MS: 97.4%; (M+H)⁺ 実測値=461; (カラム: X Select C-18、50×3.0mm、3.5μm); RT 3.14分。5mMのNH₄OAc:ACN; 0.8mL/分; HPLC: 97.61%; (カラム: Acquity UPLC BEH-C-18(2.1×50mm、1.7μm); RT 2.82分。ACN: 0.025%の水性のTFA; 0.5mL/分。

【0604】

実施例13: 3-(6-クロロ-1-(2-(4-(3,4-ジフルオロベンジル)オキシ)ピペリジン-1-イル)-2-オキシエチル)-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-13)

【0605】

【化119】



【0606】

50

工程 1 : tert - ブチル 4 - ((3 , 4 - ジフルオロベンジル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート (2)

不活性雰囲気下での乾燥した THF (50 mL) 中の tert - ブチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシラート 1 (500 mg、2.48 mmol) の攪拌した溶液に、0 で NaH (89 mg、3.73 mmol) を加えた。反応混合物を 5 分間攪拌した。その後、4 - (プロモメチル) - 1, 2 - ジフルオロベンゼン (566 mg、2.73 mmol) を、反応混合物に加えた。反応混合物を、室温に暖め、12 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、5 % の EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、黄色油として化合物 2 (517 mg、63 %) を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) : 7.19 - 7.09 (m、2 H)、7.04 - 7.03 (m、1 H)、4.49 (s、2 H)、3.79 - 3.74 (m、2 H)、3.57 - 3.52 (m、1 H)、3.13 - 3.08 (m、2 H)、1.87 - 1.84 (m、2 H)、1.62 - 1.54 (m、2 H)、1.45 (s、9 H) ; LC - MS : 83.9 % ; (M - Boc)⁺ 実測値 = 228.2 ; (カラム : X Select C - 18、50 x 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 4.52 分。5 mM の NH₄OAc : ACN ; 0.8 mL / 分。

10

20

【 0607 】

工程 2 : 4 - ((3 , 4 - ジフルオロベンジル) オキシ) ピペリジン (3)

不活性雰囲気下での CH₂Cl₂ (20 mL) 中の化合物 2 (517 mg、1.58 mmol) の攪拌した溶液に、0 で TFA (0.5 mL) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、2 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、飽和した NaHCO₃ 溶液 (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、茶色油として粗製化合物 3 を得た。

【 0608 】

工程 3 : 2 - プロモ - 1 - (4 - ((3 , 4 - ジフルオロベンジル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) エタノ - 1 - オン (4)

不活性雰囲気下での CHCl₃ (25 mL) 中の化合物 3 (300 mg) の攪拌した溶液に、0 でピリジン (156 mg、1.98 mmol) およびプロモアセチル・プロミド (398 mg、1.98 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、2 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、70 % の EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、無色油として化合物 4 (200 mg、44 %) を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) : 7.19 - 7.04 (m、3 H)、4.51 - 4.47 (m、2 H)、3.87 (s、2 H)、3.70 - 3.66 (m、3 H)、3.51 - 3.47 (m、1 H)、3.38 - 3.36 (m、1 H)、1.94 - 1.85 (m、2 H)、1.79 - 1.54 (m、2 H) ; LC - MS : 95.4 % ; (M + 2)⁺ 実測値 = 350.2 ; (カラム : X Select CSH C - 18、50 x 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 3.58 分。5 mM の水性の NH₄OAc : ACN ; 0.8 mL / 分。

30

40

【 0609 】

工程 4 : エチル 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (4 - ((3 , 4 - ジフルオロベンジル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸塩 (5)

不活性雰囲気下での DMF (5 mL) 中の Int - A (75 mg、0.20 mmol)

50

の攪拌した溶液に、室温で化合物 4 (79 mg、0.22 mmol)、Cs₂CO₃ (135 mg、0.41 mmol) および Bu₄NBr (3.3 mg、0.01 mmol) を加えた。反応混合物を、65 に加熱し、12 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、20% の EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、無色油として化合物 5 (65 mg、50%) を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃): 7.83 (s、1H)、7.71 - 7.69 (m、1H)、7.25 - 7.18 (m、4H)、7.07 - 7.02 (m、3H)、5.55 - 5.07 (m、2H)、4.57 - 4.50 (m、2H)、4.35 - 4.30 (m、2H)、3.92 - 3.81 (m、2H)、3.80 - 3.78 (m、1H)、3.56 - 3.51 (m、1H)、3.49 - 3.42 (m、1H)、2.44 (s、3H)、2.09 - 2.01 (m、1H)、1.98 - 1.91 (m、1H)、1.84 - 1.65 (m、1H)、1.33 (m、3H); LC-MS: 94.9%; (M+H)⁺ 実測値 = 631.5; (カラム: X Select C-18、50 × 3.0 mm、3.5 μm); RT 4.82 分。5 mM の水性の NH₄OAc:ACN; 0.8 mL / 分。

10

【0610】

工程 5: 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (4 - ((3, 4 - ジフルオロベンジル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 13)

20

不活性雰囲気下での THF (5 mL) 中の化合物 5 (65 mg、0.10 mmol) の攪拌した溶液に、0 で LiOH-水和物 (12 mg、0.30 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、12 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、クエン酸溶液 (10 mL) で酸性化し、固形物を得て、それを、濾過し、減圧下で乾燥し、オフホワイト固形物として化合物 1 - 13 (15 mg、19%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD): 7.73 - 7.68 (m、2H)、7.31 - 7.19 (m、4H)、7.15 - 7.13 (m、3H)、7.12 - 7.05 (m、1H)、5.36 (s、2H)、4.59 (s、2H)、3.92 - 3.81 (m、2H)、3.80 - 3.78 (m、1H)、3.56 - 3.51 (m、1H)、3.49 - 3.42 (m、1H)、2.44 (s、3H)、2.09 - 2.01 (m、1H)、1.98 - 1.91 (m、1H)、1.84 - 1.65 (m、1H); LC-MS: 93.4%; (M+H)⁺ 実測値 = 603.5; (カラム: X Select C-18、50 × 3.0 mm、3.5 μm); RT 3.55 分。5 mM の NH₄OAc:ACN; 0.8 mL / 分; HPLC: 95.7%; (カラム: Eclipse XDB C-18、150 × 4.6 mm、5 μm); RT 9.64 分。5 mM の水性の NH₄OAc:ACN; 1.0 mL / 分。

30

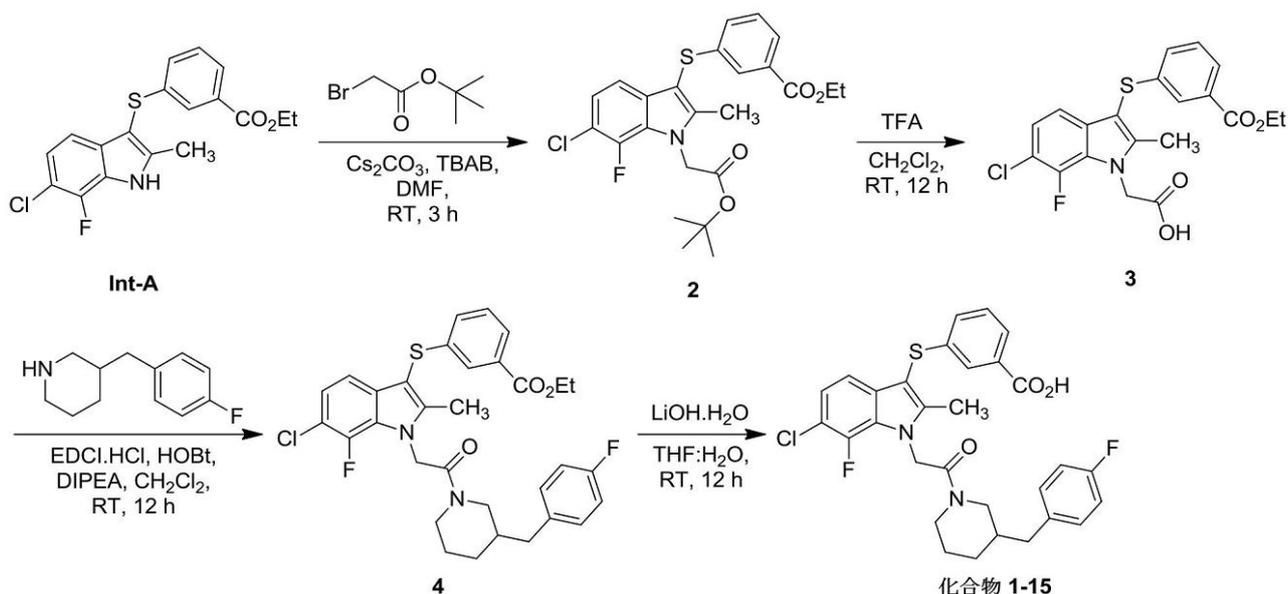
【0611】

実施例 14: 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 15)

40

【0612】

【化 1 2 0】



10

【 0 6 1 3】

工程 1：エチル 3 - ((1 - (2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸塩 (2)

20

不活性雰囲気下での DMF (12 mL) 中の Int - A (500 mg、1.38 mmol) の攪拌した溶液に、室温で tert - ブチルプロモ酢酸塩 (0.33 mL、2.07 mmol)、Bu₄NBr (22.2 mg、0.06 mmol)、Cs₂CO₃ (897 mg、2.76 mmol) を加えた。反応混合物を 3 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、氷水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、薄緑色半固形物として化合物 2 (55 mg、83%) を得た。

¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) : 7.84 (s、1 H)、7.74 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、7.24 - 7.19 (m、2 H)、7.10 - 7.04 (m、2 H)、4.97 (s、2 H)、4.34 (q、2 H)、2.47 (s、3 H)、1.49 (s、9 H)、1.39 - 1.36 (m、3 H)。

30

【 0 6 1 4】

工程 2：2 - (6 - クロロ - 3 - ((3 - (エトキシカルボニル) フェニル) チオ) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸 (3)

不活性雰囲気下での CH₂Cl₂ (15 mL) 中の化合物 2 (547 mg、1.14 mmol) の攪拌した溶液に、室温で TFA (2 mL) を加えた。反応混合物を 12 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、揮発性の試薬および溶媒を、減圧下で除去した。残留物を、水 (25 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 25 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、薄茶色固形物として化合物 3 (450 mg、94%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 13.51 (br s、1 H)、7.67 - 7.65 (m、1 H)、7.61 - 7.60 (m、1 H)、7.36 (t、J = 8.0 Hz、1 H)、7.20 - 7.17 (m、3 H)、5.11 (s、2 H)、4.24 (q、2 H)、2.50 (s、3 H)、1.25 (t、J = 7.2 Hz、3 H)。

40

【 0 6 1 5】

工程 3：エチル 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロペンジル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸塩 (4)

50

不活性雰囲気下での CH_2Cl_2 (4 mL)中の化合物3 (80 mg、0.19 mmol)の攪拌した溶液に、室温でEDCI·HCl (54 mg、0.28 mmol)、HOBt (38 mg、0.28 mmol)、3-(4-フルオロベンジル)ピペリジン (52.5 mg、0.22 mmol)、およびDIPEA (0.1 mL、0.57 mmol)を加えた。反応混合物を12時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (20 mL)でクエンチし、 CH_2Cl_2 (2×25 mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、10%のEtOAc/ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、オフホワイト固形物として化合物4 (70 mg、62%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz、 CDCl_3): 7.87 - 7.72 (m、2H)、7.23 - 7.19 (m、2H)、7.10 - 7.04 (m、5H)、6.98 - 6.95 (m、1H)、5.17 - 5.10 (m、2H)、5.03 - 4.94 (m、2H)、4.41 - 4.36 (m、2H)、2.53 - 2.31 (m、4H)、2.16 - 1.88 (m、2H)、1.44 - 1.24 (m、4H)、0.97 - 0.87 (m、4H)。LC-MS: 97.4%; (M)⁺ 実測値 = 597.6; (カラム: X Select C-18、50×3.0 mm、3.5 μm); RT 5.14分。5 mMの NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/分。

【0616】

工程4: 3-((6-クロロ-7-フルオロ-1-(2-(3-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸 (化合物1-15)

THF:H₂O (1:1、6 mL)中の化合物4 (70 mg、0.11 mmol)の攪拌した溶液に、0 でLiOH-水和物 (19.6 mg、0.46 mmol)を加えた。反応混合物を、室温に暖め、12時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、水 (10 mL)中に溶解し、pH~4まで2NのHClで酸性化した。水層を、EtOAc (2×20 mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、nペンタン (2×5 mL)、 CH_2Cl_2 (2×5 mL)で粉砕し、白色固形物として化合物1-15 (30 mg、45%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO-d₆): 13.00 (br s、1H)、7.65 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.58 (s、1H)、7.35 - 7.27 (m、2H)、7.22 - 7.05 (m、6H)、5.38 - 5.27 (m、2H)、4.06 (d、J = 13.6 Hz、1H)、3.86 (d、J = 13.6 Hz、1H)、3.16 (t、J = 12.0 Hz、1H)、2.96 (t、J = 12.0 Hz、1H)、2.76 - 2.71 (m、1H)、2.50 - 2.49 (m、1H)、2.38 (s、3H)、1.84 - 1.50 (m、3H)、1.27 - 1.19 (m、2H)。質量: (M+H)⁺ 実測値 = 571.6。HPLC: 96.9%; (カラム: Acquity BEH C-18 (50×2.1 mm、1.7 μm); RT 3.15分。ACN: 0.025%のTFA (aq); 0.5 mL/分。

【0617】

実施例15: 3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-(2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカノ-8-イル)アセチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸 (化合物1-12)

【0618】

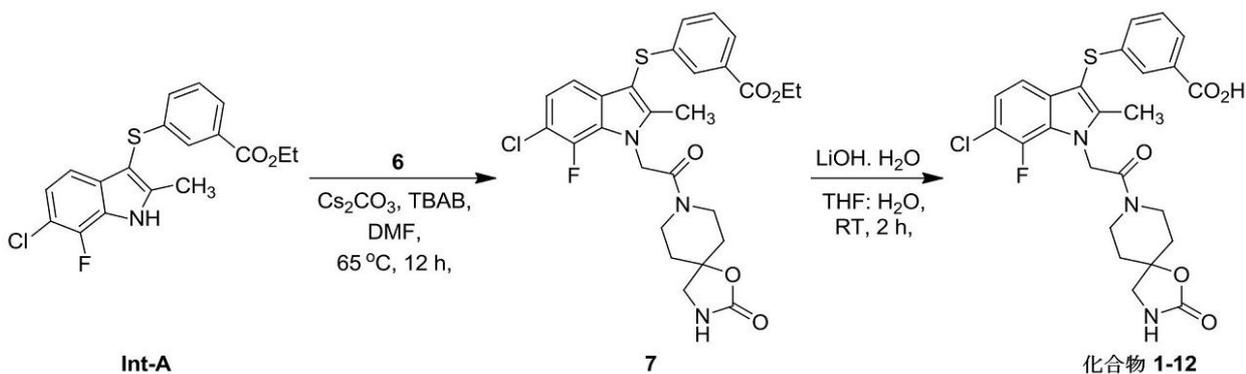
10

20

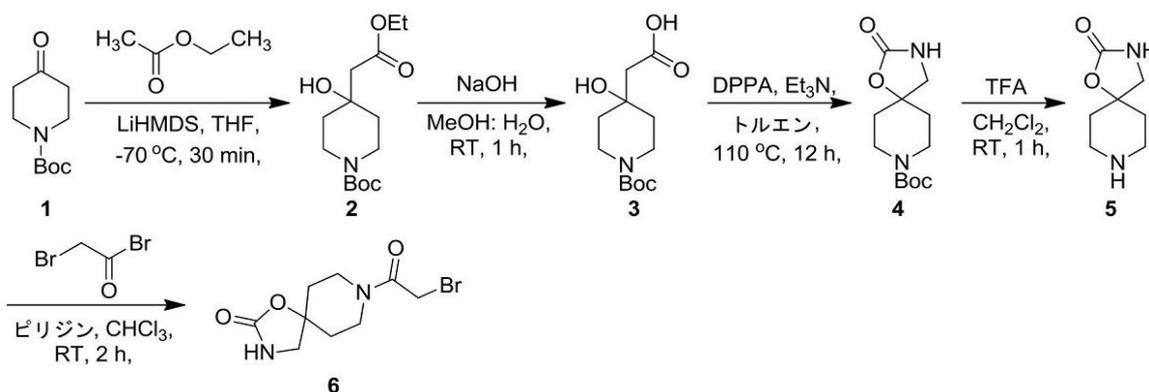
30

40

【化 1 2 1】



10



20

【 0 6 1 9】

工程 1 : tert - ブチル 4 - (2 - エトキシル - 2 - オキシエチル) - 4 - ヒドロキシ
ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2)

不活性雰囲気下での THF (10 mL) 中の LiHMDS (1 . 81 g、10 . 85 mmol) の攪拌した溶液に、EtOAc (955 mg、10 . 85 mmol) を - 70 で 10 分間滴下で加えた。反応混合物をは 15 分間攪拌した。その後、THF (10 mL) 中の tert - ブチル 4 - オキシピペリジン - 1 - カルボキシレート 1 (2 g、10 . 85 mmol) を、反応混合物に加えた。反応混合物を 30 分間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、無色油として化合物 2 (2 . 4 g、83 %) を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) : 4 . 20 - 4 . 16 (m、2 H)、3 . 83 - 3 . 80 (m、2 H)、3 . 23 - 3 . 18 (m、2 H)、2 . 46 (s、2 H)、1 . 67 - 1 . 65 (m、2 H)、1 . 57 - 1 . 48 (m、2 H)、1 . 47 (m、9 H)、1 . 29 - 1 . 26 (m、3 H) ; LC - MS : 96 . 5 % ; (M - Boc)⁺ 実測値 = 188 . 2 ; (カラム : X Select CSH C - 18、50 × 3 . 0 mm、3 . 5 μm) ; RT 3 . 82 分。5 mM の水性の NH₄OAc : ACN ; 0 . 8 mL / 分。

30

40

【 0 6 2 0】

工程 2 : 2 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) 酢酸 (3)

不活性雰囲気下での MeOH : H₂O (4 : 1、20 mL) 中の化合物 2 (2 . 4 g、8 . 36 mmol) の攪拌した溶液に、0 で NaOH (400 mg、10 . 03 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、1 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、水 (50 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、クエン酸溶液 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、無色油と

50

して化合物 3 (2 . 1 g、97%) を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) : 3 . 84 - 3 . 81 (m、2 H)、3 . 23 - 3 . 18 (m、2 H)、2 . 53 (s、2 H)、1 . 72 - 1 . 70 (m、2 H)、1 . 55 - 1 . 52 (m、2 H)、1 . 45 (s、9 H) ; LC - MS : 95 . 9 % ; (M + H)⁺ 実測値 = 258 . 2 ; (カラム : X Select C - 18、50 × 3 . 0 mm、3 . 5 μm) ; RT 2 . 21 分。5 mM の NH₄ OAc : ACN ; 0 . 8 mL / 分。

【 0621 】

工程 3 : tert - ブチル 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボキシラート (4)

不活性雰囲気下でのトルエン (50 mL) 中の化合物 3 (2 . 1 g、8 . 10 mmol) の攪拌した溶液に、室温で TEA (884 mg、8 . 75 mmol) および DPPA (3 g、10 . 94 mmol) を加えた。反応混合物を、110 に加熱し、12 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、EtOAc で溶出するシリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、オフホワイト固形物として化合物 4 (1 . 3 g、63%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) : 7 . 50 (s、1 H)、3 . 55 - 3 . 51 (m、2 H)、3 . 30 - 3 . 23 (m、4 H)、2 . 50 - 1 . 70 (m、2 H)、1 . 67 - 1 . 62 (m、2 H)、1 . 39 (s、9 H) ; LC - MS : 88 . 4 % ; (M - Boc)⁺ 実測値 = 157 . 3 ; (カラム : X Select CSH C - 18、50 × 3 . 0 mm、3 . 5 μm) ; RT 3 . 28 分。水中の 5 mM の NH₄ OAc : ACN ; 0 . 8 mL / 分。

10

20

【 0622 】

工程 4 : 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカノ - 2 - オン (5)

不活性雰囲気下での CH₂Cl₂ (5 mL) 中の化合物 4 (50 mg、0 . 19 mmol) の攪拌した溶液に、0 で TFA (2 mL) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、1 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、揮発性の試薬および溶媒を、減圧下で濃縮し、無色油として化合物 5 (60 mg、粗製) を得た。この化合物を、さらなる精製なしで次の工程でも続けて使用した。

30

【 0623 】

工程 5 : 8 - (2 - プロモアセチル) - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカノ - 2 - オン (6)

不活性雰囲気下での CHCl₃ (10 mL) 中の化合物 5 (200 mg、1 . 27 mmol) の攪拌した溶液に、0 でプロモアセチル・プロミド (307 mg、1 . 52 mmol) およびピリジン (151 mg、1 . 91 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、2 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、8% の MeOH / CH₂Cl₂ を使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、黄色油として化合物 6 (50 mg、14%) を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) : 4 . 99 (br s、1 H)、4 . 43 - 4 . 40 (m、1 H)、3 . 98 - 3 . 93 (m、1 H)、3 . 84 - 3 . 81 (m、1 H)、3 . 77 - 3 . 74 (m、1 H)、3 . 57 (t、J = 12 Hz、1 H)、3 . 38 (s、2 H)、3 . 17 (t、J = 12 Hz、1 H)、2 . 100 - 2 . 02 (m、2 H)、1 . 90 - 1 . 84 (m、1 H)、1 . 74 - 1 . 68 (m、1 H) ; LC - MS : 79 . 6 % ; (M + 2)⁺ 実測値 = 279 . 1 ; (カラム : X Select C - 18、50 × 3 . 0 mm、3 . 5 μm) ; RT 2 . 23 分。5 mM の NH₄ OAc : ACN ; 0 . 8 mL / 分。

40

【 0624 】

50

工程 6 : エチル 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカノ - 8 - イル) アセチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸塩 (7)

不活性雰囲気下での DMF (2 mL) 中の Int - A (60 mg、0.16 mmol) の攪拌した溶液に、室温で化合物 6 (55 mg、0.19 mmol)、 Cs_2CO_3 (107 mg、0.33 mmol) および Bu_4NBr (2.66 mg、0.05 mmol) を加えた。反応混合物を、65 に加熱し、12 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、80% の EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、茶色固形物として化合物 7 (30 mg、32%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz、 $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) : 7.95 (s、1H)、7.67 - 7.66 (m、1H)、7.62 (s、1H)、7.57 (s、1H)、7.38 - 7.35 (m、1H)、7.19 - 7.14 (m、2H)、5.40 - 5.34 (m、2H)、4.27 - 4.22 (m、2H)、3.58 - 3.56 (m、2H)、3.34 - 3.30 (m、2H)、2.88 (s、2H)、2.40 (s、3H)、1.96 - 1.87 (m、2H)、1.89 - 1.85 (m、2H)、1.32 - 1.28 (m、3H) ; LC - MS : 91.4% ; (M + H₂O)⁺ 実測値 = 577.7 ; (カラム : X Select CSH C - 18、50 x 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 4.83 分。5 mM の水性の $\text{NH}_4\text{OAc} : \text{ACN}$; 0.8 mL / 分。

【 0625 】

工程 7 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカノ - 8 - イル) アセチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 12)

THF : H₂O (1 : 1、2 mL) 中の化合物 7 (25 mg、0.04 mmol) の攪拌した溶液に、0 で LiOH - 水和物 (5.3 mg、0.13 mmol) を加え、室温に暖めた。反応混合物を、2 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、クエン酸溶液 (10 mL) で酸性化し、 CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、オフホワイト固形物として化合物 1 - 12 (7 mg、29%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD) : 7.70 (s、1H)、7.69 - 7.67 (m、1H)、7.24 - 7.19 (m、2H)、7.12 - 7.04 (m、2H)、5.43 - 5.31 (m、2H)、4.20 - 4.16 (m、1H)、3.96 - 3.92 (m、1H)、3.69 - 3.64 (m、1H)、3.47 - 3.42 (m、3H)、2.44 (s、3H)、2.14 - 2.07 (m、1H)、2.00 - 1.94 (m、2H)、1.85 - 1.78 (m、1H) ; LC - MS : 89.3% ; (M + H)⁺ 実測値 = 530.8 ; (カラム : X Select C - 18、50 x 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 3.04 分。5 mM の水性の $\text{NH}_4\text{OAc} : \text{ACN}$; 0.8 mL / 分 ; HPLC : 90.3% ; (カラム : Eclipse - XDB - C - 18 (150 x 4.6 mm、5 μm) ; RT 7.67 分。ACN : 5 mM の NH_4OAc ; 1.0 mL / 分。

【 0626 】

実施例 16 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (3 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) プロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 16)

【 0627 】

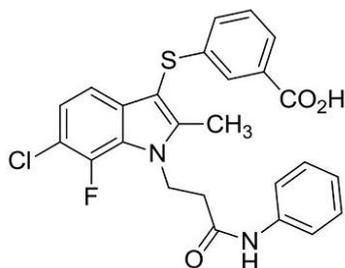
10

20

30

40

【化 1 2 2】



【 0 6 2 8】

表題化合物 (1 - 1 6) を、工程 3 の *tert* - ブチル 3 - プロモプロピオネートおよび工程 1 のアニリンを用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。質量：(M + H) ⁺ 実測値 = 4 8 1 . 5 。

10

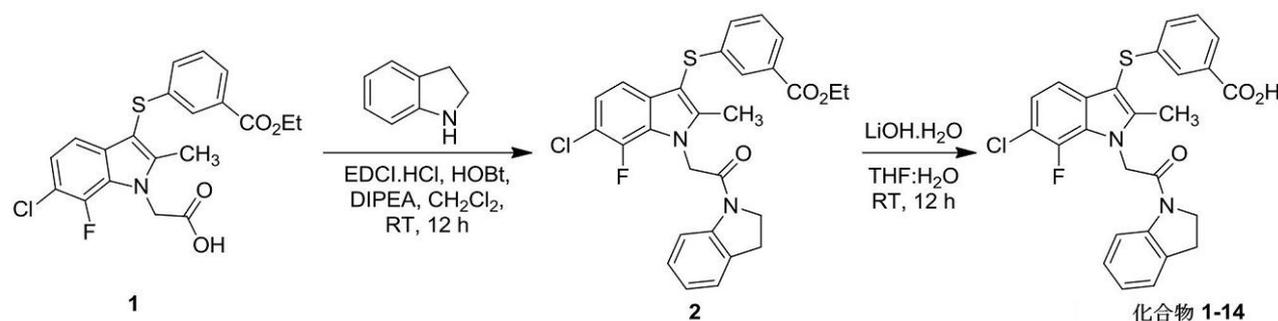
【 0 6 2 9】

実施例 1 7 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (インドリン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 1 4)

【 0 6 3 0】

【化 1 2 3】

20



【 0 6 3 1】

工程 1 : エチル 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (インドリン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸塩 (2)

30

不活性雰囲気下での CH_2Cl_2 (5 mL) 中の 1 (実施例 1 4 、工程 2 ; 1 0 0 mg 、 0 . 2 3 mmol) の攪拌した溶液に、室温で EDCI . HCl (5 4 . 7 mg 、 0 . 2 8 mmol) 、 HOBT (3 8 mg 、 0 . 2 8 mmol) 、 インドリン (0 . 3 2 mL 、 0 . 2 8 mmol) 、 および DIPEA (0 . 1 3 mL 、 0 . 7 1 mmol) を加えた。反応混合物を、5 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (2 0 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 2 5 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、1 0 % の EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、薄ピンク色固形物として化合物 2 (5 5 mg 、 4 4 %) を得た。¹H NMR (5 0 0 MHz 、 CDCl_3) : 8 . 1 4 (d 、 J = 7 . 5 Hz 、 1 H) 、 7 . 8 4 (s 、 1 H) 、 7 . 7 2 (d 、 J = 7 . 5 Hz 、 1 H) 、 7 . 2 5 - 7 . 1 8 (m 、 4 H) 、 7 . 1 0 - 7 . 0 4 (m 、 3 H) 、 5 . 1 9 (s 、 2 H) 、 4 . 3 5 - 4 . 3 1 (m 、 2 H) 、 4 . 2 5 (t 、 J = 8 . 0 Hz 、 2 H) 、 3 . 3 6 (t 、 J = 8 . 0 Hz 、 2 H) 、 2 . 4 9 (s 、 3 H) 、 1 . 3 6 (t 、 J = 7 . 0 Hz 、 3 H) 。

40

【 0 6 3 2】

工程 2 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (インドリン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物

50

1 - 14 を合成)

THF : H₂O (1 : 1、4 mL) 中の化合物 2 (55 mg、0.10 mmol) の攪拌した溶液に、0 で LiOH-水和物 (17.7 mg、0.42 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、12 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、水 (10 mL) 中に溶解し、pH ~ 5 まで 2 N の HCl で酸性化した。水層を、EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、n ペンタン (2 x 5 mL) で粉碎し、オフホワイト固形物として化合物 1 - 14 (30 mg、58%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 13.02 (br s、1H)、7.96 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.67 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.61 (s、1H)、7.37 (t、J = 8.0 Hz、1H)、7.30 (d、J = 7.2 Hz、1H)、7.23 - 7.13 (m、4H)、7.04 (t、J = 7.2 Hz、1H)、5.44 (s、2H)、4.32 (t、J = 8.4 Hz、2H)、3.28 (t、J = 8.4 Hz、2H)、2.49 (s、3H)。質量 : (M + H)⁺ 実測値 = 495.4。HPLC : 94.4% ; (カラム : Acquity BEH C-18 (50 x 2.1 mm、1.7 μ) ; RT 2.94 分。ACN : 0.025% の TFA (aq) ; 0.5 mL / 分。

10

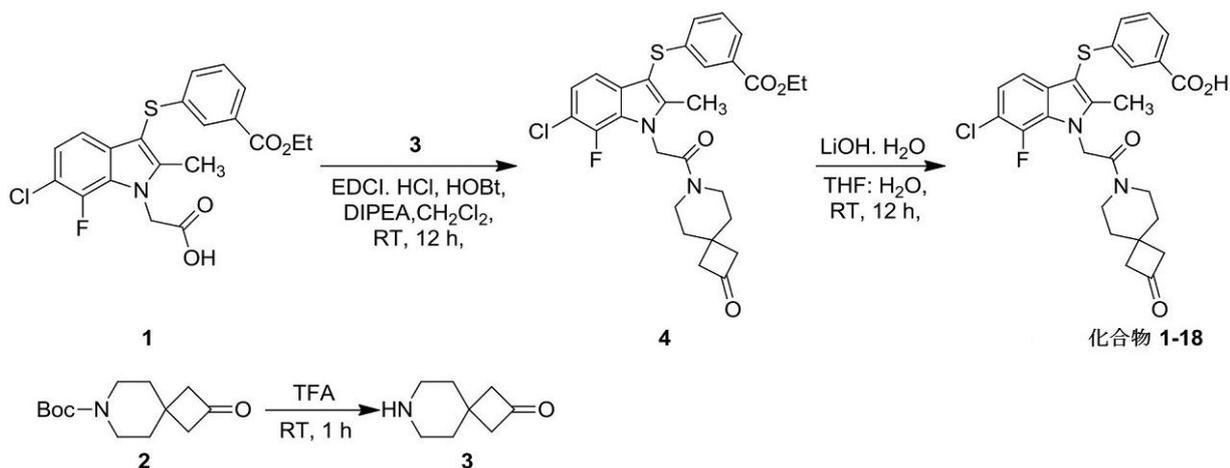
【0633】

実施例 18 : 3 - ((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸 (化合物 1-18)

20

【0634】

【化124】



30

【0635】

工程 1 : 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - オン (3)

不活性雰囲気下での TFA (0.5 mL) 中の tert - ブチル 2 - オキソ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレート 2 (100 mg、0.41 mmol) の溶液を、1 時間室温で攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、混合物を減圧下で濃縮し、黄色油として粗製化合物 3 (58 mg) を得た。この化合物を、さらなる精製なしで次の工程でも続けて使用した。

40

【0636】

工程 2 : エチル 3 - ((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸塩 (4)

不活性雰囲気下での CH₂Cl₂ (20 mL) 中の化合物 1 (実施例 14、工程 2 ; 88 mg、0.21 mmol) の攪拌した溶液に、0 で化合物 3 (58 mg、0.41 mmol)、EDCI . HCl (119 mg、0.62 mmol)、HOBT (84 mg、

50

0.62 mmol) および DIPEA (107 mg、0.83 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、12時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水(10 mL)で希釈し、CH₂Cl₂(2×10 mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、20%のEtOAc/ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、オフホワイト固形物として化合物4(70 mg、31%)を得た。¹H NMR(500 MHz、CDCl₃): 7.83(s、1H)、7.71(d、J=7.5 Hz、1H)、7.22-7.18(m、2H)、7.06-7.03(m、2H)、5.15(s、2H)、4.35-4.31(m、2H)、3.65-3.58(m、4H)、2.92(s、4H)、2.44(s、3H)、1.92-1.81(m、4H)、1.37-1.31(m、3H); LC-MS: 81.6%; (M+H)⁺ 実測値=543.6; (カラム: X Select C-18、50×3.0 mm、3.5 μm); RT 4.51分。5 mMのNH₄OAc: ACN; 0.8 mL/分。

10

【0637】

工程3: 3-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナノ-7-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-18)

不活性雰囲気下でのTHF:H₂O(1:1、10 mL)中の化合物4(70 mg、0.12 mmol)の攪拌した溶液に、0 でLiOH-水和物(15.4 mg、0.38 mmol)を加えた。反応混合物を、室温に暖め、12時間攪拌した。反応進行を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水(5 mL)で希釈し、クエン酸溶液(5 mL)で酸性化し、固形物を得て、それを、濾過し、減圧下で乾燥し、オフホワイト固形物として化合物1-18(25 mg、38%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CD₃OD): 7.73-7.69(m、2H)、7.27-7.19(m、2H)、7.16-7.13(m、1H)、7.09-7.05(m、1H)、5.38(s、2H)、3.70-3.68(m、4H)、2.93(s、4H)、2.45(s、3H)、1.95-1.92(m、2H)、1.81-1.78(m、2H); MS(ESI): m/z (M+H)⁺ 実測値=515.5; HPLC: 95.8%; (カラム: Acquity-BEH-C-18(50×2.1 mm、1.7 μm); RT 2.58分。ACN: 0.025%の水性のTFA; 0.50 mL/分。

20

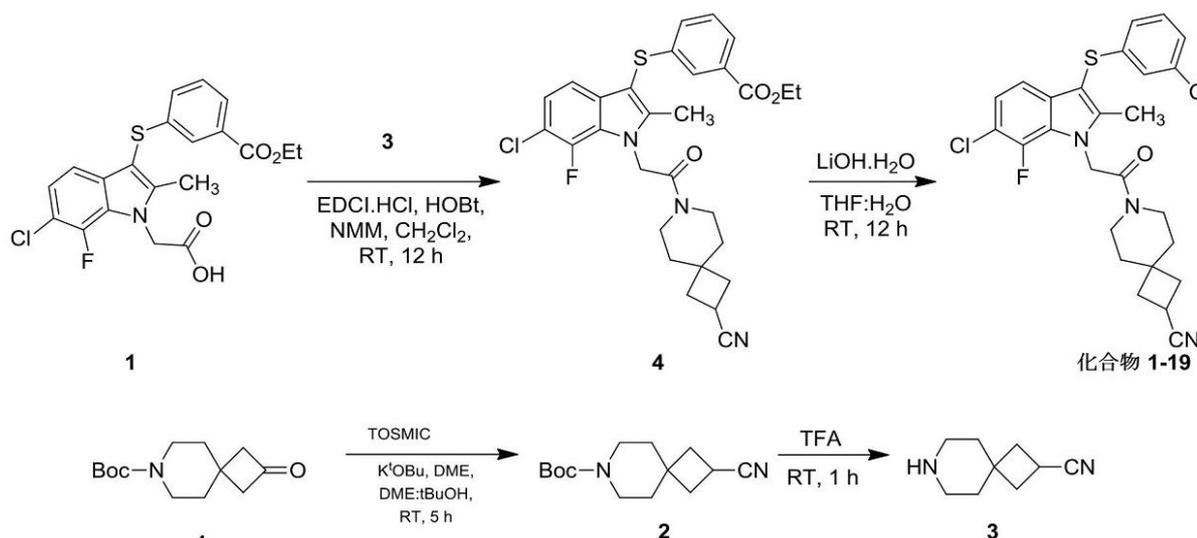
30

【0638】

実施例19: 3-(6-クロロ-1-(2-(2-シアノ-7-アザスピロ[3.5]ノナノ-7-イル)-2-オキソエチル)-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-19)

【0639】

【化 1 2 5】



10

【0640】

工程 1 : tert - ブチル 2 - シアノ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシラート (2)

不活性雰囲気下での DME (4 mL) 中の tert - ブチル 2 - オキシ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシラート 1 (実施例 1 4 、 工程 2 ; 4 0 0 mg 、 1 . 6 7 mmol) の攪拌した溶液に、10 で、DME : t - BuOH (1 : 1 、 4 mL) 中の p - トシルメチルイソシアニド (3 6 6 mg 、 1 . 8 7 mmol) 、 K^tOBu (3 7 6 mg 、 3 . 3 4 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、5 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (2 0 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 2 5 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、10 % の EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグラフィーによって精製し、無色油として化合物 2 (6 0 mg 、 1 4 %) を得た。¹H NMR (5 0 0 MHz 、 CDCl₃) : 3 . 3 3 - 3 . 2 9 (m 、 4 H) 、 3 . 1 0 - 3 . 0 6 (m 、 1 H) 、 2 . 4 3 - 2 . 1 8 (m 、 4 H) 、 1 . 6 4 - 1 . 6 2 (m 、 2 H) 、 1 . 5 5 - 1 . 5 4 (m 、 2 H) 、 1 . 4 3 (s 、 9 H) 。

20

30

【0641】

工程 2 : 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボニトリル (3)

不活性雰囲気下での TFA (0 . 5 mL) 中の化合物 2 (6 0 mg 、 0 . 2 4 mmol) の溶液を、1 時間室温で攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、揮発性の試薬および溶媒を、減圧下で除去して、粗製物質を得た。粗製物質を、さらなる精製なしで次の工程でも続けて使用した。

【0642】

工程 3 : エチル 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (2 - シアノ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) - 2 - オキシエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸塩 (4)

不活性雰囲気下での CH₂Cl₂ (1 0 mL) 中の化合物 3 (3 6 mg 、 0 . 2 4 mmol) の攪拌した溶液に、0 で 1 (5 0 mg 、 0 . 1 2 mmol) 、 EDCI . HCl (6 9 mg 、 0 . 3 6 mmol) 、 HOBT (4 9 mg 、 0 . 3 6 mmol) 、 および NMM (7 3 mg 、 0 . 7 2 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、1 2 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (1 0 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 2 0 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、2 5 % の EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル・フラッシュカラム・クロマトグ

40

50

ラフィーによって精製し、無色油として化合物 4 (30 mg、23%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 7.82 (s、1H)、7.70 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.22 - 7.17 (m、2H)、7.05 - 6.99 (m、2H)、5.11 (s、2H)、4.32 (q、2H)、3.56 - 3.49 (m、4H)、3.11 - 3.10 (m、1H)、2.44 (s、3H)、2.38 - 2.25 (m、4H)、1.91 - 1.87 (m、2H)、1.81 - 1.75 (m、2H)、1.41 - 1.29 (m、2H)。LC-MS : 78.2% ; (M+H)⁺ 実測値 = 554.5 ; (カラム : X-Select C-18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 4.58 分。5 mM の NH₄OAc : ACN ; 0.8 mL / 分。

【0643】

工程 4 : 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (2 - シアノ - 7 - アザスピロ [3.5] ノノ - 7 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 19)

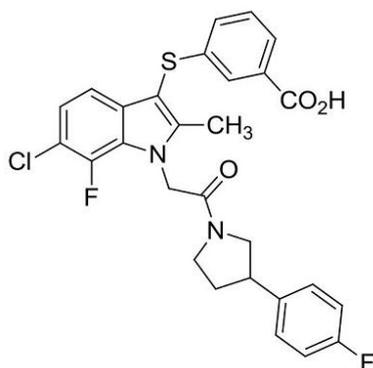
THF : H₂O (1 : 1、5 mL) 中の化合物 4 (30 mg、0.05 mmol) の攪拌した溶液に、0 で LiOH-水和物 (4.33 mg、0.10 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、12 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、揮発性の試薬および溶媒を、減圧下で除去した。残留物を、水 (10 mL) 中に溶解し、クエン酸で酸性化した。水層を、CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、分取 HPLC によって精製し、オフホワイト固形物として化合物 1 - 19 (30 mg、35%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 13.00 (br s、1H)、7.64 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.58 (s、1H)、7.31 (t、J = 8.0 Hz、1H)、7.19 - 7.12 (m、3H)、5.33 (s、2H)、3.50 - 3.40 (m、2H)、3.38 - 3.31 (m、3H)、2.17 (s、3H)、2.13 - 2.11 (m、2H)、2.09 - 2.08 (m、2H)、1.73 - 1.69 (m、2H)、1.58 - 1.52 (m、2H)。質量 : (M+H)⁺ 実測値 = 527.5。HPLC (純度) : 93.5% ; (カラム : Eclipse XDB C-18 (150 × 4.6 mm、5 μm) ; RT 8.46 分。5 mM の NH₄OAc : ACN ; 1.0 mL / 分。

【0644】

実施例 20 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 20)

【0645】

【化 126】



【0646】

表題化合物 (1 - 20) を、工程 3 の 3 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジンを用いて、実施例 14 のための手順を使用して調製した。[M+H]⁺ 実測値 = 542.2

【0647】

実施例 21 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロベン

10

20

30

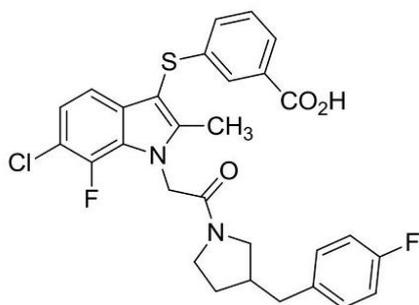
40

50

ジル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-21)

【0648】

【化127】



10

【0649】

表題化合物(1-21)を、工程3の3-(4-フルオロベンジル)ピロリジンを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M+H]⁺ 実測値=555.7

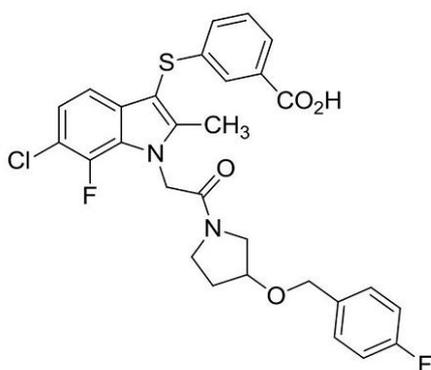
【0650】

実施例22: 3-(6-クロロ-7-フルオロ-1-(2-(3-(4-フルオロベンジル)オキシ)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-22)

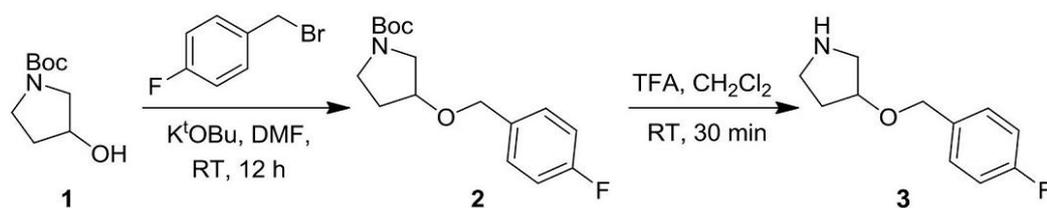
20

【0651】

【化128】



30



【0652】

工程1: tert-ブチル3-(4-フルオロベンジル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(2)

40

不活性雰囲気下のDMF(5mL)中のtert-ブチル3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート1(200mg、1.06mmol)の攪拌した溶液に、室温で1-(プロモメチル)-4-フルオロベンゼン(222mg、1.17mmol)、KOBu^t(131.7mg、1.17mmol)を加え、12時間攪拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水(25mL)で希釈し、EtOAc(2×30mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、10%のEtOAc/ヘキサンを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色油性液として化合物2(270mg、85%)を得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃): 7

50

. 36 - 7.27 (m, 2H)、7.07 - 7.02 (m, 2H)、4.48 (s, 2H)、4.12 - 4.11 (m, 1H)、3.46 - 3.43 (m, 2H)、2.05 - 1.93 (m, 2H)、1.63 - 1.61 (m, 1H)、1.46 (s, 9H)、0.89 - 0.84 (m, 1H)。

【0653】

工程2：3 - ((4 - フルオロベンジル) オキシ) ピロリジン (3)

不活性雰囲気下でのCH₂Cl₂ (5 mL) 中の化合物2 (270 mg、0.91 mmol) の攪拌した溶液に、室温でTFA (1 mL) を加え、30分間攪拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、揮発性物質を、減圧下で除去し、粗製物を得た。粗製物を、トルエン (2 x 5 mL) とともに蒸留し (co-distilled)、茶色液体として粗製物3の化合物100 mgを得た。¹H NMR (400 MHz、DM SO - d₆) : 8.98 (bs, 1H)、7.41 - 7.38 (m, 2H)、7.20 - 7.15 (m, 2H)、4.47 (d, J = 6.8 Hz, 2H)、4.29 - 4.27 (m, 1H)、3.34 - 3.16 (m, 4H)、2.14 - 2.08 (m, 1H)、2.02 - 1.92 (m, 1H); LC - MS : 83.19%; (M + H)⁺ 実測値 = 196.1; (カラム : X Select CSH C - 18、50 x 3.0 mm、3.5 μm); RT 2.07分。5 mMのNH₄OAc : ACN; 0.8 mL / 分。

10

【0654】

工程3：3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ((4 - フルオロベンジル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物1 - 22)

20

表題化合物 (1 - 22) を、工程3の3 - ((4 - フルオロベンジル) オキシ) ピロリジン3を用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD - d₄) : 7.73 - 7.69 (m, 2H)、7.43 - 7.36 (m, 2H)、7.27 - 7.15 (m, 2H)、7.13 - 7.00 (m, 4H)、5.27 - 5.22 (m, 2H)、4.61 - 4.59 (m, 2H)、4.40 - 4.27 (m, 1H)、3.85 - 3.75 (m, 2H)、3.68 - 3.47 (m, 2H)、2.49 (s, 3H)、2.33 - 2.17 (m, 2H)、2.09 - 2.04 (m, 1H); 質量 : (M)⁺ 実測値 = 571.6。

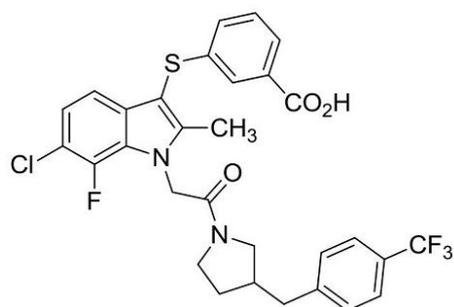
30

【0655】

実施例23：3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ((4 - トリフルオロメチルベンジル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物1 - 23)

【0656】

【化129】



40

【0657】

表題化合物 (1 - 23) を、工程3の3 - ((4 - トリフルオロメチルベンジル) ピロリジン) を用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。

【0658】

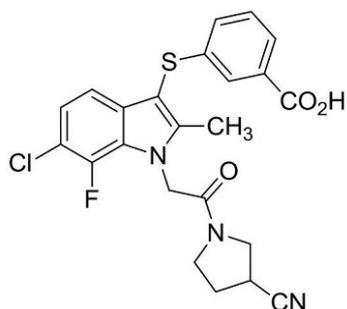
実施例24：3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - シアノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) チオ) 安

50

息香酸 (化合物 1 - 2 4)

【 0 6 5 9 】

【 化 1 3 0 】



10

【 0 6 6 0 】

表題化合物 (1 - 2 4) を、工程 3 の 3 - シアノピロリジンを用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。¹H NMR (5 0 0 MHz、DMSO - d₆) : 1 3 . 0 1 (b r s、1 H)、7 . 6 6 (d、J = 8 . 0 Hz、1 H)、7 . 6 0 (s、1 H)、7 . 3 5 - 7 . 3 2 (m、1 H)、7 . 1 4 - 7 . 0 8 (m、3 H)、5 . 2 8 - 5 . 2 2 (m、2 H)、4 . 0 2 - 3 . 9 7 (m、1 H)、3 . 8 4 - 3 . 4 4 (m、4 H)、2 . 3 8 (s、3 H)、2 . 2 0 - 2 . 1 6 (m、1 H)、2 . 0 8 - 2 . 0 2 (m、1 H) ; 質量 : (M + H)⁺ 実測値 = 4 7 0 . 2 。

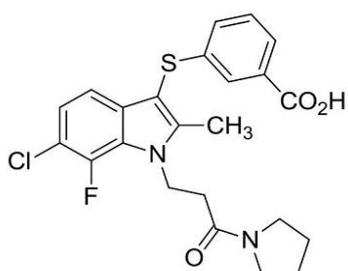
20

【 0 6 6 1 】

実施例 2 5 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (3 - オキソ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 2 5)

【 0 6 6 2 】

【 化 1 3 1 】



30

【 0 6 6 3 】

表題化合物 (1 - 2 5) を、工程 1 の tert - ブチル 3 - プロモプロピオネートおよび工程 3 のピロリジンを用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。¹H NMR (4 0 0 MHz、DMSO - d₆) : 1 3 . 0 4 (b r s、1 H)、7 . 6 5 (d、J = 8 . 0 Hz、1 H)、7 . 5 5 (s、1 H)、7 . 3 3 (t、J = 8 . 0 Hz、1 H)、7 . 2 0 - 7 . 1 7 (m、3 H)、4 . 5 6 (t、J = 7 . 2 Hz、2 H)、3 . 3 0 - 3 . 2 5 (m、4 H)、2 . 7 8 (t、J = 7 . 2 Hz、2 H)、2 . 5 4 (s、3 H)、1 . 8 1 - 1 . 6 8 (m、4 H) ; 質量 : (M + H)⁺ 実測値 = 4 6 1 . 3 。

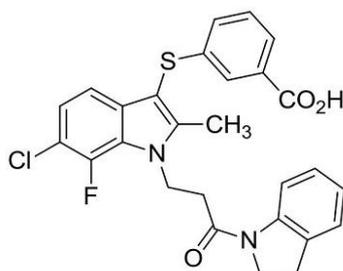
40

【 0 6 6 4 】

実施例 2 6 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (3 - (インドリン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 2 6)

【 0 6 6 5 】

【化 1 3 2】



【0 6 6 6】

10

表題化合物(1-26)を、工程1のtert-ブチル3-プロモプロピオネートおよび工程3のインドリンを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): 13.04(br s、1H)、8.08(d、J=8.0Hz、1H)、7.65(d、J=8.0Hz、1H)、7.57(s、1H)、7.31(t、J=7.6Hz、1H)、7.23-7.14(m、5H)、6.99(t、J=7.2Hz、1H)、4.66(t、J=7.2Hz、2H)、4.04(t、J=8.4Hz、2H)、3.16-3.01(m、4H)、2.58(s、3H); 質量:(M+H)⁺ 実測値=509.5。

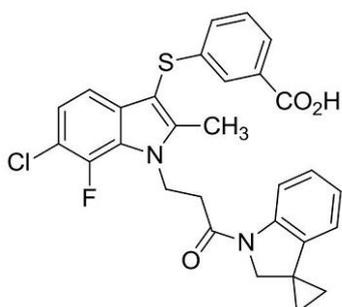
【0 6 6 7】

20

実施例27: 3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(3-オキソ-3-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)プロピル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-27)

【0 6 6 8】

【化 1 3 3】



30

【0 6 6 9】

表題化合物(1-27)を、工程1のtert-ブチル3-プロモプロピオネートおよび工程3のスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]を用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。

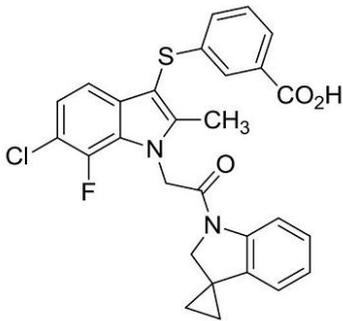
【0 6 7 0】

40

実施例28: 3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-31)

【0 6 7 1】

【化 1 3 4】



10

【0 6 7 2】

表題化合物(1-31)を、工程3のスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]を用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。 $[M + Na]^+$ 実測値 = 542.85

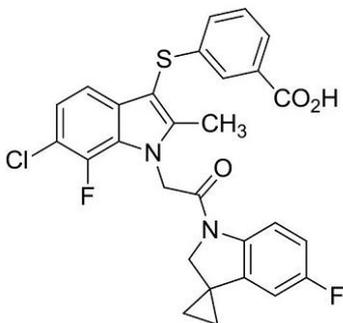
【0 6 7 3】

実施例29: 3-((6-クロロ-7-フルオロ-1-(2-(5'-フルオロスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-32)

【0 6 7 4】

【化 1 3 5】

20



【0 6 7 5】

30

表題化合物(1-32)を、工程3の5'-フルオロスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]を用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。 $[M + Na]^+$ 実測値 = 560.80

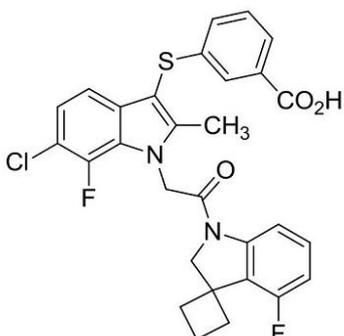
【0 6 7 6】

実施例30: 3-((6-クロロ-7-フルオロ-1-(2-(4'-フルオロスピロ[シクロブタン-1,3'-インドリン]-1'-イル)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-33)

【0 6 7 7】

【化 1 3 6】

40



【0 6 7 8】

50

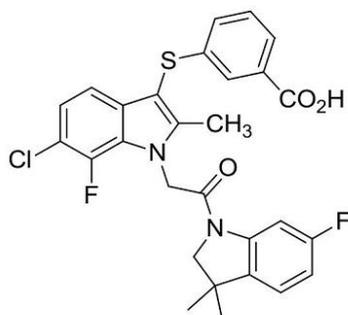
表題化合物 (1 - 3 3) を、工程 3 の 4' - フルオロスピロ [シクロブタン - 1 , 3' - インドリン] を用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。[M + N a] ⁺ 実測値 = 5 7 4 . 8

【 0 6 7 9 】

実施例 3 1 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (6 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチルインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 3 4)

【 0 6 8 0 】

【 化 1 3 7 】



10

【 0 6 8 1 】

表題化合物 (1 - 3 4) を、工程 3 の 6 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチルインドリンを用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。[M + N a] ⁺ 実測値 = 5 6 2 . 8 5

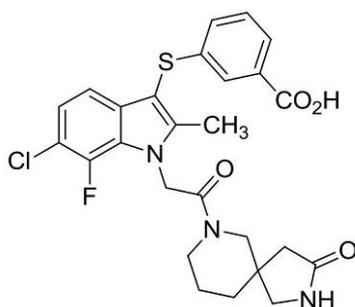
20

【 0 6 8 2 】

実施例 3 2 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (3 - オキソ - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカノ - 7 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 3 5)

【 0 6 8 3 】

【 化 1 3 8 】



30

【 0 6 8 4 】

表題化合物 (1 - 3 5) を、工程 3 の 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカノ - 3 - オンを用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。[M + N a] ⁺ 実測値 = 5 5 1 . 8 0

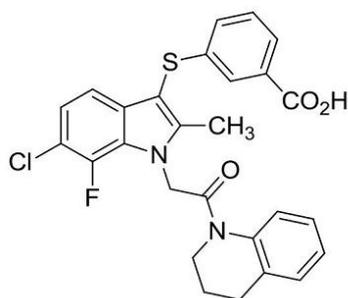
40

【 0 6 8 5 】

実施例 3 3 : 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 3 6)

【 0 6 8 6 】

【化 1 3 9】



【 0 6 8 7】

表題化合物 (1 - 3 6) を、工程 3 の 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリンを用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。[M + Na] ⁺ 実測値 = 5 3 0 . 8 5

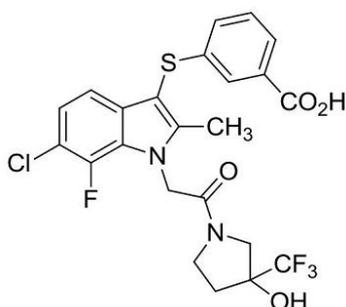
10

【 0 6 8 8】

実施例 3 4 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 3 7)

【 0 6 8 9】

【化 1 4 0】



20

【 0 6 9 0】

表題化合物 (1 - 3 7) を、工程 3 の 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 3 - オールを用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。[M + H] ⁺ 実測値 = 5 3 0 . 8

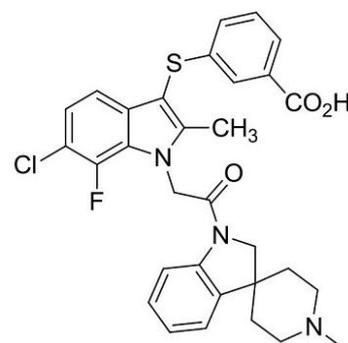
30

【 0 6 9 1】

実施例 3 5 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (1 ' - メチルスピロ [インドリン - 3 , 4 ' - ピペリジン] - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 3 8)

【 0 6 9 2】

【化 1 4 1】



40

【 0 6 9 3】

表題化合物 (1 - 3 8) を、工程 3 の 1 ' - メチルスピロ [インドリン - 3 , 4 ' - ピペリジン] を用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。[M + Na] ⁺ 実

50

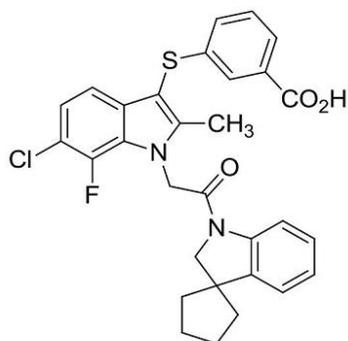
測値 = 577.9

【0694】

実施例36：3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(スピロ[シクロペンタン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-39)

【0695】

【化142】



10

【0696】

表題化合物(1-39)を、工程3のスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドリン]を用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M+Na]⁺ 実測値 = 570.95

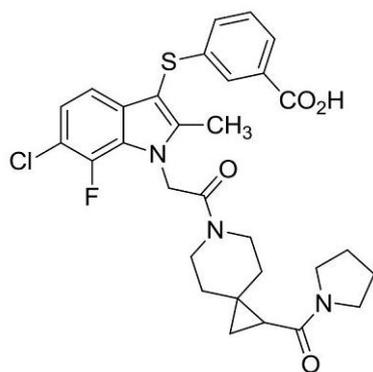
20

【0697】

実施例37：3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(1-(ピロリジン-1-カルボニル)-6-アザスピロ[2.5]オクタノ-6-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-40)

【0698】

【化143】



30

【0699】

表題化合物(1-40)を、工程3のピロリジン-1-イル(6-アザスピロ[2.5]オクタノ-1-イル)メタノンを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M+Na]⁺ 実測値 = 583.9

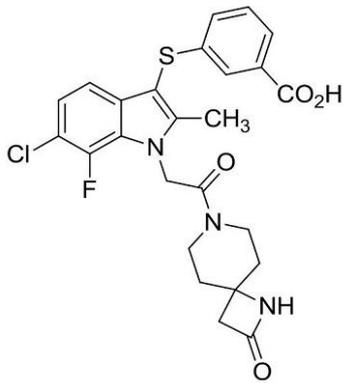
40

【0700】

実施例38：3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(2-オキソ-1,7-ジアザスピロ[3.5]ノナノ-7-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-41)

【0701】

【化 1 4 4】



10

【0702】

表題化合物(1-41)を、工程3の1,7-ジアザスピロ[3.5]ノナノ-2-オンを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M+Na]⁺ 実測値=537.9

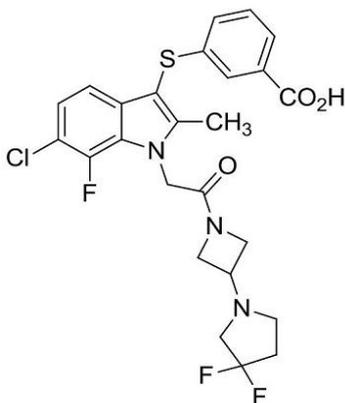
【0703】

実施例39: 3-((6-クロロ-1-(2-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-42)

20

【0704】

【化 1 4 5】



30

【0705】

表題化合物(1-42)を、工程3の1-(アゼチジン-3-イル)-3,3-ジフルオロピロリジンを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M+Na]⁺ 実測値=559.85

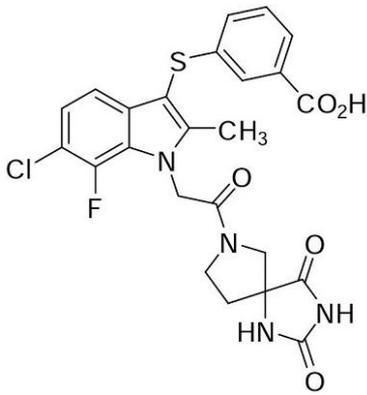
【0706】

実施例40: 3-((6-クロロ-1-(2-(2,4-ジオキソ-1,3,7-トリアザスピロ[4.4]ノナノ-7-イル)-2-オキソエチル)-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-43)

40

【0707】

【化 1 4 6】



10

【0708】

表題化合物(1-43)を、工程3の1, 3, 7-トリアザスピロ[4.4]ノナン-2, 4-ジオンを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。

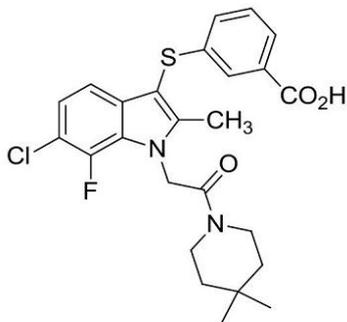
【0709】

実施例41: 3-((6-クロロ-1-(2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-44)

【0710】

20

【化 1 4 7】



30

【0711】

表題化合物(1-44)を、工程3の4,4-ジメチルピペリジンを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M + Na]⁺ 実測値 = 510.95

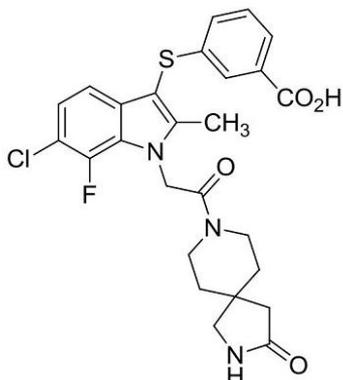
【0712】

実施例42: 3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカノ-8-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-45)

【0713】

【化 1 4 8】

40



50

【0714】

表題化合物(1-45)を、工程3の2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカノ-3-オンを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M+Na]⁺ 実測値 = 551.9

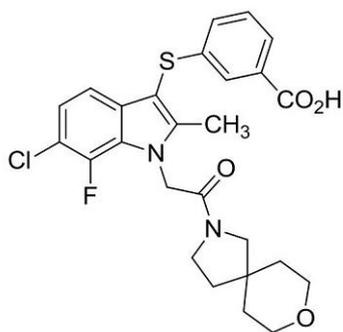
【0715】

実施例43: 3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカノ-2-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-46)

【0716】

【化149】

10



【0717】

表題化合物(1-46)を、工程3の8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカンを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M+Na]⁺ 実測値 = 538.9

20

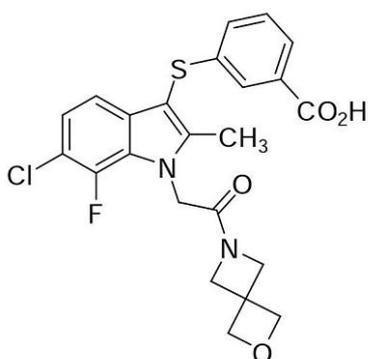
【0718】

実施例44: 3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタノ-6-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-47)

【0719】

【化150】

30



【0720】

表題化合物(1-47)を、工程3の2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。

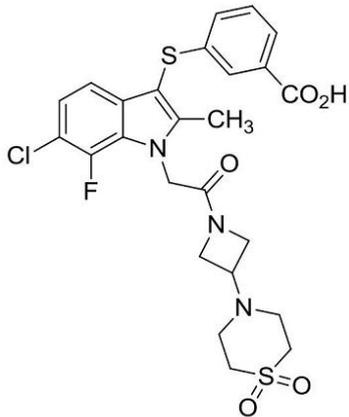
40

【0721】

実施例45: 3-((6-クロロ-1-(2-(3-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-48)

【0722】

【化 1 5 1】



10

【0 7 2 3】

表題化合物 (1 - 4 8) を、工程 3 の 4 - (アゼチジン - 3 - イル) チオモルホリン 1 , 1 - ジオキシドを用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。[M + H] ⁺ 実測値 = 5 6 5 . 9 5

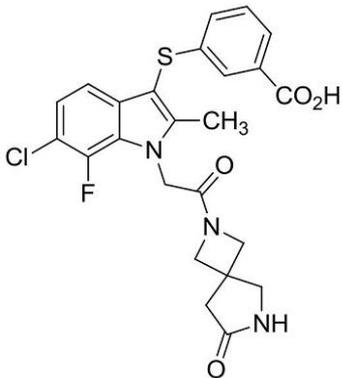
【0 7 2 4】

実施例 4 6 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (7 - オキソ - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタノ - 2 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 4 9)

20

【0 7 2 5】

【化 1 5 2】



30

【0 7 2 6】

表題化合物 (1 - 4 9) を、工程 3 の 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタノ - 7 - オンを用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。[M + N a] ⁺ 実測値 = 5 2 3 . 9

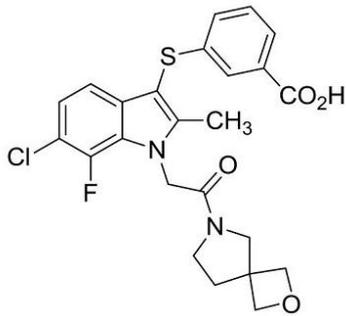
【0 7 2 7】

実施例 4 7 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタノ - 6 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 5 0)

40

【0 7 2 8】

【化 1 5 3】



10

【0 7 2 9】

表題化合物(1-50)を、工程3の2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタンを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。 $[M+H]^+$ 実測値 = 510.9

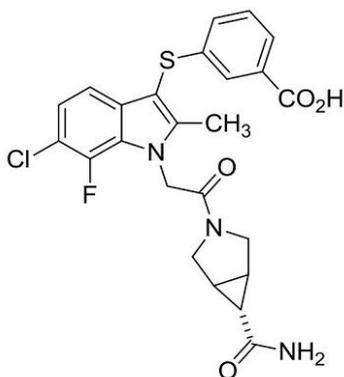
【0 7 3 0】

実施例48: 3-((1-(2-(1R,5S,6R)-6-カルバモイル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサノ-3-イル)-2-オキソエチル)-6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-51)

20

【0 7 3 1】

【化 1 5 4】



30

【0 7 3 2】

表題化合物(1-51)を、工程3の(1R,5S,6R)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミドを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。 $[M+Na]^+$ 実測値 = 523.9

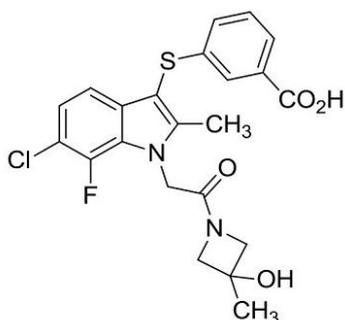
【0 7 3 3】

実施例49: 3-((6-クロロ-7-フルオロ-1-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-52)

40

【0 7 3 4】

【化 1 5 5】



10

【0 7 3 5】

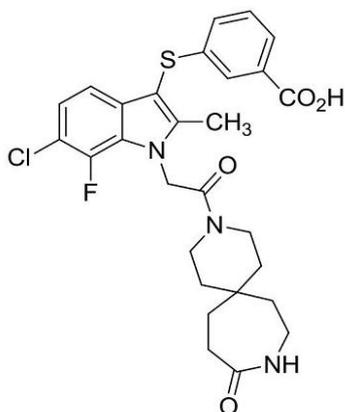
表題化合物(1-52)を、工程3の3-メチルアゼチジン-3-オールを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M+Na]⁺ 実測値=484.80

【0 7 3 6】

実施例50: 3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(10-オキソ-3,9-ジアザスピロ[5.6]ドデカノ-3-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-53)

【0 7 3 7】

【化 1 5 6】



20

30

【0 7 3 8】

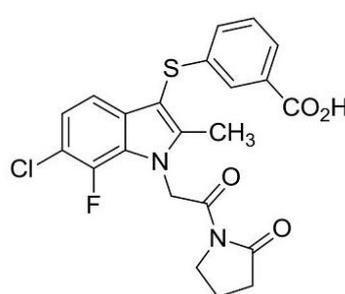
表題化合物(1-53)を、工程3の3,9-ジアザスピロ[5.6]ドデカノ-10-オンを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M+Na]⁺ 実測値=579.95

【0 7 3 9】

実施例51: 3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-59)

【0 7 4 0】

【化 1 5 7】



40

【0 7 4 1】

表題化合物(1-59)を、工程1のピロリン-2-オンおよびピリジンを用いて、実

50

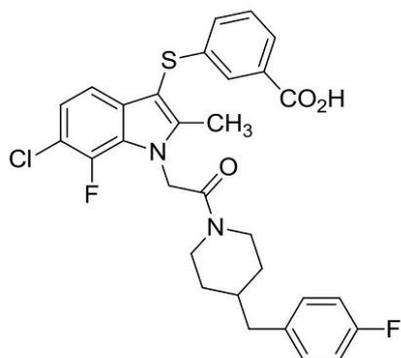
施例 1 のための手順を使用して調製した。[M + H] ⁺ 実測値 = 461.4

【0742】

実施例 52 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (4 - (4 - フルオロベン
ジル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール -
3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 60)

【0743】

【化158】



10

【0744】

表題化合物 (1 - 60) を、工程 3 の 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] ピペリ
ジンをういて、実施例 14 のための手順を使用して調製した。 ¹ H NMR (400 MHz
z、CD₃OD - d₄) : 7.70 (s、1 H)、7.63 (d、J = 8.0 Hz、1
H)、7.23 - 7.12 (m、3 H)、7.06 - 7.02 (m、1 H)、7.00 -
6.98 (m、4 H)、5.30 (q、2 H)、4.45 (d、J = 13.2 Hz、1 H)、
4.07 (d、J = 13.2 Hz、1 H)、3.31 - 3.28 (m、1 H)、2.
73 - 2.70 (m、1 H)、2.67 - 2.60 (m、2 H)、2.43 (s、3 H)
、2.21 - 2.17 (m、2 H)、2.04 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、1.91
- 1.86 (m、2 H) ; LC - MS : 98.2 % ; (M + H) ⁺ 実測値 = 569.6

20

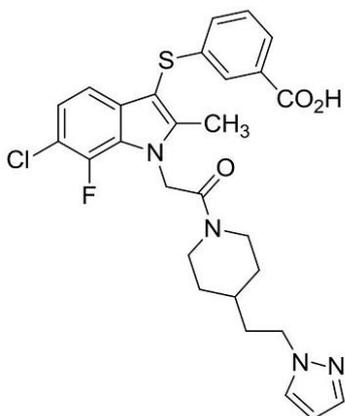
【0745】

実施例 53 : 3 - ((1 - (2 - (4 - (2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル)
ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル
- 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 61)

30

【0746】

【化159】



40

【0747】

表題化合物 (1 - 61) を、工程 3 の 4 - (2 - ピラゾロ - 1 - イルエチル) ピペリジ
ンを用いて、実施例 14 のための手順を使用して調製した。 ¹ H NMR (400 MHz
z、DMSO - d₆) : 12.99 (br s、1 H)、7.75 (s、1 H)、7.6

50

5 (d、J = 7.6 Hz、1 H)、7.59 (s、1 H)、7.42 (s、1 H)、7.34 (t、J = 7.6 Hz、1 H)、7.19 - 7.13 (m、3 H)、6.22 (s、1 H)、5.33 (q、2 H)、4.28 - 4.25 (m、1 H)、4.17 (t、J = 7.2 Hz、2 H)、3.98 - 3.95 (m、1 H)、3.12 - 3.06 (m、1 H)、2.64 - 2.58 (m、1 H)、2.39 (s、3 H)、1.81 - 1.74 (m、4 H)、1.51 - 1.49 (m、1 H)、1.24 - 1.22 (m、1 H)、1.06 - 1.02 (m、1 H)；質量：(M + H)⁺ 実測値 = 555.6。

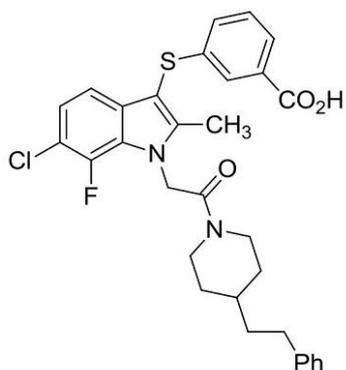
【0748】

実施例 54：3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (4 - フェネチルピペリジン - 1 - イル)エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸 (化合物 1 - 62)

10

【0749】

【化160】



20

【0750】

表題化合物 (1 - 62) を、工程 3 の 4 - フェネチルピペリジンを用いて、実施例 14 のための手順を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆)：12.99 (br s、1 H)、7.64 (d、J = 7.6 Hz、1 H)、7.59 (s、1 H)、7.36 - 7.30 (m、3 H)、7.28 - 7.15 (m、6 H)、5.33 (q、2 H)、4.30 (d、J = 12.8 Hz、1 H)、3.98 (d、J = 12.8 Hz、1 H)、3.11 (t、J = 12.4 Hz、1 H)、2.65 - 2.61 (m、3 H)、2.40 - 2.38 (m、3 H)、1.85 (dd、J = 12.8 Hz、2 H)、1.57 - 1.54 (m、3 H)、1.27 - 1.22 (m、1 H)、1.07 - 1.02 (m、1 H)；質量：(M + H)⁺ 実測値 = 565.6。

30

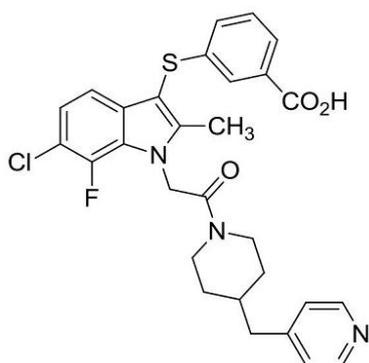
【0751】

実施例 55：3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (ピリジン - 4 - イルメチル)ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ)安息香酸 (化合物 1 - 63)

【0752】

【化161】

40



【0753】

50

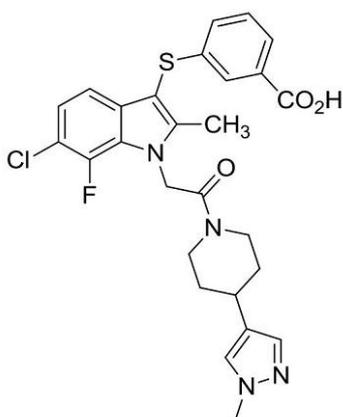
表題化合物(1-63)を、工程3の4-(4-ピペリジルメチル)ピリジンを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): 12.50(br s、1H)、8.47(d、J=5.6Hz、2H)、7.60(t、J=7.6Hz、2H)、7.27-7.24(m、3H)、7.19-7.12(m、2H)、7.06(d、J=7.6Hz、1H)、5.32(q、2H)、4.30-4.26(m、1H)、4.03-3.96(m、1H)、3.16-3.07(m、1H)、2.66-2.62(m、3H)、2.58(s、3H)、1.98-1.90(m、2H)、1.70-1.67(m、1H)、1.61-1.58(m、1H)、1.29-1.26(m、2H); 質量:(M+H)⁺ 実測値=552.6。

【0754】

実施例56: 3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-64)

【0755】

【化162】



【0756】

表題化合物(1-64)を、工程3の4-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピペリジンを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆): 7.55(t、J=6.0Hz、3H)、7.32(s、1H)、7.19-7.09(m、3H)、6.88(d、J=7.5Hz、1H)、5.35(q、2H)、4.34-4.32(m、1H)、4.03-4.01(m、1H)、3.78(s、3H)、3.25-3.23(m、1H)、2.80-2.75(m、2H)、2.40(s、3H)、2.00-1.98(m、1H)、1.89-1.88(m、1H)、1.54-1.52(m、1H)、1.10-1.07(m、1H); 質量:(M+H)⁺ 実測値=541.7。

【0757】

実施例57: 3-((6-クロロ-7-フルオロ-1-(2-(3-(4-フルオロベンジル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸エナンチオマーA(化合物1-65を合成する)および実施例58: 3-((6-クロロ-7-フルオロ-1-(2-(3-(4-フルオロベンジル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸エナンチオマーB(化合物1-66)

【0758】

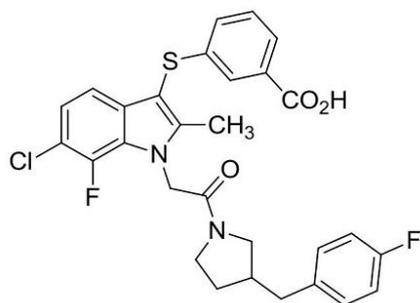
10

20

30

40

【化 1 6 3】



【 0 7 5 9】

ラセミの 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロベンジル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 2 1 ; 実施例 2 1) を、キラル相 H P L C (C h i r a l c e l - O D - H ; 2 5 0 x 4 . 6 m m , 5 μ m ; 移動相 (A) n - ヘキサン中に 0 . 1 % の T F A (B) I P A (A : B : 8 7 : 1 3) ; 流量 : 1 . 0 m L / 分) を使用して分離した。溶出された最初の化合物は、3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロベンジル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸エナンチオマー A (1 - 6 5) を与えた。キラル H P L C : 1 0 0 % $R_t = 25.46$ 分 MS (E S I) : m/z 541.5 [M + 1] ⁺。溶出された第 2 の化合物は、3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロベンジル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸エナンチオマー B (1 - 6 6) を与えた。キラル H P L C : 99.4 % $R_t = 30.58$ 分 MS (E S I) : m/z (M + H) ⁺ 実測値 = 541.5。

10

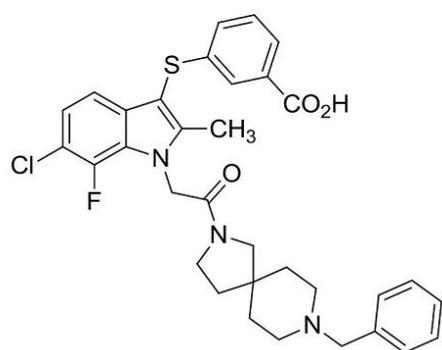
20

【 0 7 6 0】

実施例 5 9 : 3 - ((1 - (2 - (8 - ベンジル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカノ - 2 - イル) - 2 - オキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 6 7)

【 0 7 6 1】

【化 1 6 4】



30

40

【 0 7 6 2】

表題化合物 (1 - 6 7) を、工程 3 の 8 - ベンジル - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカンを用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D ₃ O D - d ₄) : 7 . 6 9 - 7 . 6 4 (m , 2 H) , 7 . 4 6 - 7 . 3 9 (m , 5 H) , 7 . 2 3 - 7 . 1 4 (m , 4 H) , 5 . 2 3 (s , 2 H) , 4 . 0 0 - 3 . 9 9 (m , 2 H) , 3 . 7 8 (t , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 3 . 6 4 - 3 . 5 8 (m , 2 H) , 3 . 5 0 - 3 . 4 9 (m , 1 H) , 3 . 4 1 - 3 . 3 9 (m , 1 H) , 3 . 0 4 - 2 . 8 4 (m , 3 H) , 2 . 5 0 (s , 3 H) , 2 . 4 9 - 2 . 4 6 (m , 1 H) , 2 . 0 5 - 2 . 0 1 (m , 1 H) および 1 . 9 6 - 1 . 7 7 (m , 4 H) ; 質量 : (M + H) ⁺ 実測値 = 607.1。

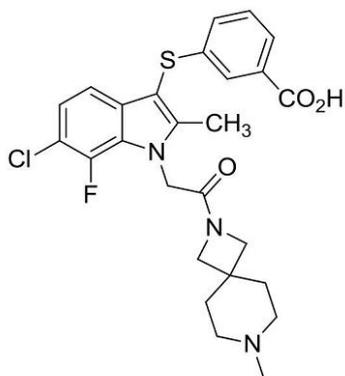
50

【 0 7 6 3 】

実施例 60 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (7 - メチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナノ - 2 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 6 8)

【 0 7 6 4 】

【 化 1 6 5 】



10

【 0 7 6 5 】

表題化合物 (1 - 6 8) を、工程 3 の 7 - メチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナンを用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。[M + N a] ⁺ 実測値 = 5 1 5 . 5

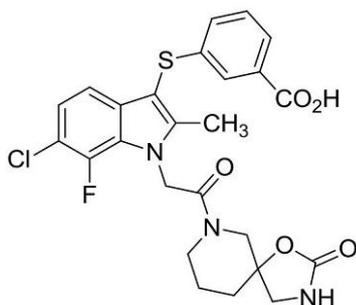
20

【 0 7 6 6 】

実施例 61 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカノ - 7 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 6 9)

【 0 7 6 7 】

【 化 1 6 6 】



30

【 0 7 6 8 】

表題化合物 (1 - 6 9) を、工程 3 の 4 - オキサ - 2 , 9 - ジアザスピロ [4 . 5] デカノ - 3 - オンを用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。[M + N a] ⁺ 実測値 = 5 5 3 . 8 5

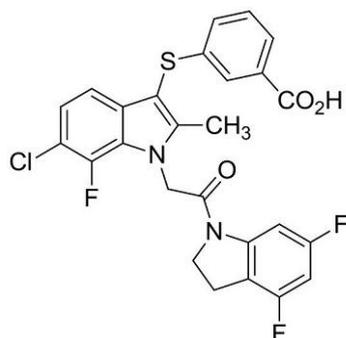
40

【 0 7 6 9 】

実施例 62 : 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (4 , 6 - ジフルオロインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 7 0)

【 0 7 7 0 】

【化 1 6 7】



10

【0 7 7 1】

表題化合物(1-70)を、工程3の4、6-ジフルオロインドリンを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M + Na]⁺ 実測値 = 552.8

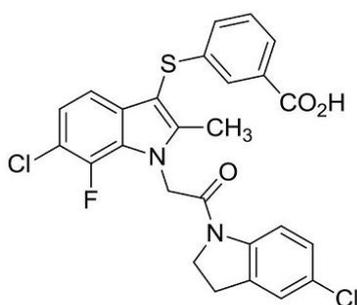
【0 7 7 2】

実施例63：3-(6-クロロ-1-(2-(5-クロロインドリン-1-イル)-2-オキシエチル)-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-71)

【0 7 7 3】

【化 1 6 8】

20



【0 7 7 4】

30

表題化合物(1-71)を、工程3の5-クロロインドリンを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M + Na]⁺ 実測値 = 550.8

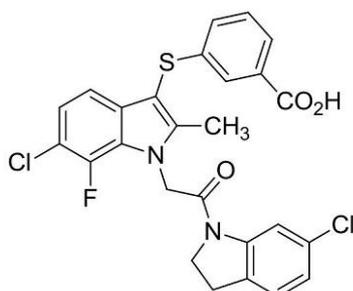
【0 7 7 5】

実施例64：3-(6-クロロ-1-(2-(6-クロロインドリン-1-イル)-2-オキシエチル)-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-73)

【0 7 7 6】

【化 1 6 9】

40



【0 7 7 7】

表題化合物(1-73)を、工程3の6-クロロインドリンを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M + Na]⁺ 実測値 = 550.8

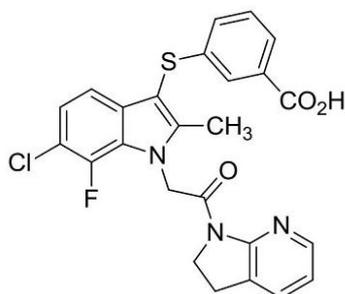
【0 7 7 8】

50

実施例 65 : 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 7 2)

【 0 7 7 9 】

【 化 1 7 0 】



10

【 0 7 8 0 】

表題化合物 (1 - 7 2) を、工程 3 の 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンを用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。[M + N a] ⁺ 実測値 = 5 1 7 . 8 5

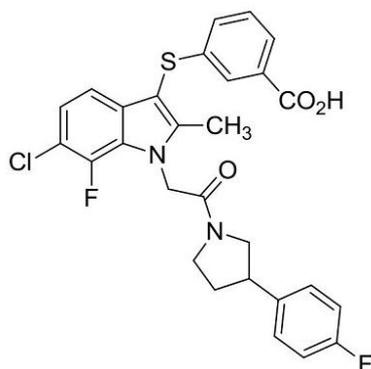
【 0 7 8 1 】

実施例 66 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) (チオ) 安息香酸エナンチオマー A (化合物 1 - 7 4) および実施例 67 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸エナンチオマー B (化合物 1 - 7 5)

20

【 0 7 8 2 】

【 化 1 7 1 】



30

【 0 7 8 3 】

ラセミの 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (実施例 1 - 2 0) を、キラル相 H P L C (C h i r a l c e l O D - H) を使用して分離した。溶出された最初の化合物は、3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸エナンチオマー A (1 - 7 4) を与えた。[M + H] 実測値 = 5 4 1 . 5。溶出された第 2 の化合物は、3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸エナンチオマー B (1 - 7 5) を与えた。[M + H] ⁺ 実測値 = 5 1 5 . 5。

40

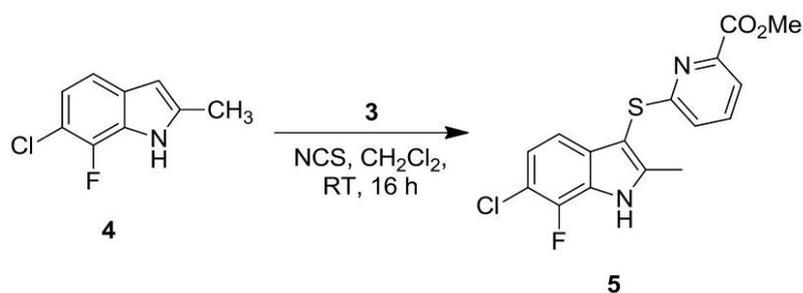
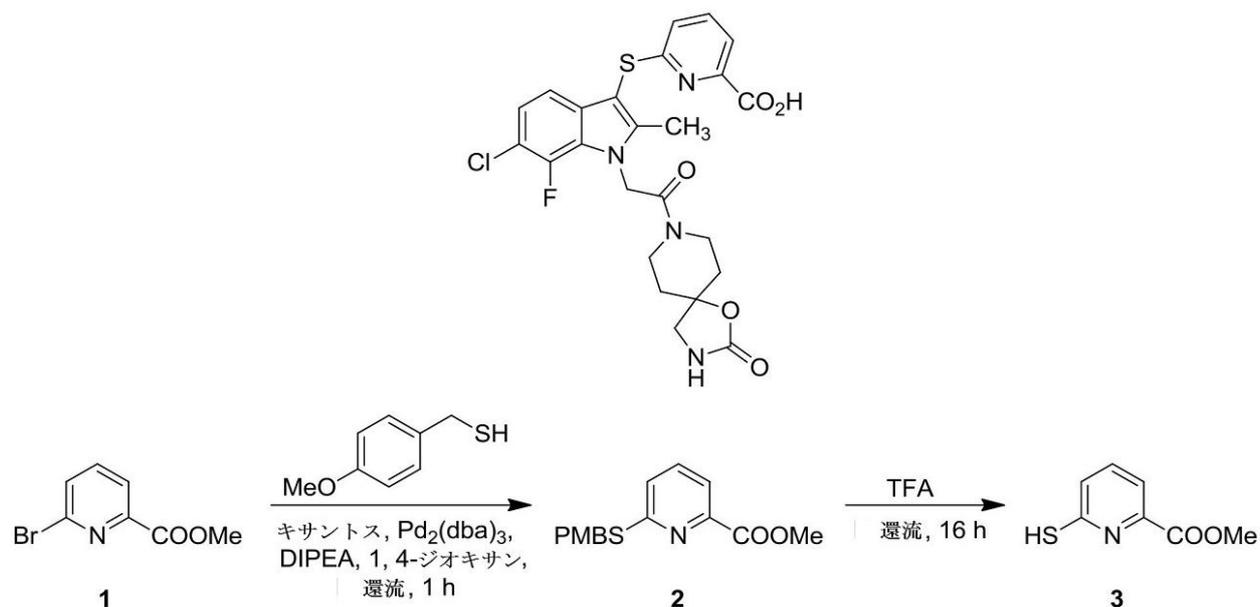
【 0 7 8 4 】

50

実施例 68 : 6 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカノ - 8 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) ピコリン酸 (化合物 2 - 1)

【 0 7 8 5 】

【 化 1 7 2 】



【 0 7 8 6 】

工程 1 : メチル 6 - ((4 - メトキシベンジル) チオ) ピコリン酸塩 (2)

不活性雰囲気下での 1 , 4 - ジオキサン (1 5 m L) 中のメチル 6 - プロモピコリン酸塩 1 (6 0 0 m g 、 2 . 7 7 m m o l) の攪拌した溶液に、室温で (4 - メトキシフェニル) メタンチオール (4 2 7 m g 、 2 . 7 7 m m o l) 、キサントホス (8 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l) 、ジイソプロピルエチルアミン (7 1 4 . 6 m g 、 5 . 5 4 m m o l) 、 Pd₂ (dba)₃ (6 3 m g 、 0 . 0 6 9 m m o l) を加え、15 分間アルゴン下で脱気し、還流まで加熱し、1 時間攪拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (2 5 m L) で希釈し、EtOAc (3 × 3 0 m L) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、7 % の EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色シロップとして化合物 2 (7 0 0 m g 、 8 7 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l₃) : 7 . 7 8 (d 、 J = 7 . 6 H z 、 1 H) 、 7 . 5 7 (t 、 J = 8 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 4 2 - 7 . 4 0 (m 、 2 H) 、 7 . 2 9 - 7 . 2 5 (m 、 1 H) 、 6 . 8 2 (d 、 J = 8 . 4 H z 、 2 H) 、 4 . 4 4 (s 、 2 H) 、 4 . 0 0 (s 、 3 H) 、 3 . 7 7 (s 、 3 H) ;

40

【 0 7 8 7 】

工程 2 : メチル 6 - メルカプトピコリン酸塩 (3)

不活性雰囲気下でのトリフルオロ酢酸 (5 m L) 中の化合物 2 (1 g 、 3 . 4 6 m m o l) の攪拌した溶液を、還流まで加熱し、1 6 時間攪拌した。反応を、TLC によってモニ

50

タリングし、反応完了後、揮発性物質を減圧下で除去した。残留物を、水(20 mL)で希釈し、EtOAc(2 x 30 mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、水性のNaHCO₃溶液(25 mL)、水性のNaCl溶液(25 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、薄茶色固形物として化合物2(900 mg、粗製)を得た。LC-MS: 61.1%; (M+H)⁺ 実測値 = 170。

【0788】

工程3: メチル6-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)ピコリン酸塩(5)

不活性雰囲気下でのCH₂Cl₂(10 mL)中のメチル6-メルカプトピコリン酸塩2(900 mg、5.42 mmol)の攪拌した溶液に、N-クロロスクシンイミド(711 mg、5.32 mmol)を加え、30分間攪拌した。これに、化合物6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール4(973 mg、5.32 mmol)を加え、16時間攪拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水(30 mL)で希釈し、CH₂Cl₂(2 x 30 mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、水(25 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、20%のEtOAc/nヘキサンを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ピンク色固形物として化合物5(500 mg、30%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): 8.80(br s、1H)、7.78(d、J = 7.6 Hz、1H)、7.46(t、J = 8.0 Hz、1H)、7.19(d、J = 8.4 Hz、1H)、7.11-7.07(m、1H)、6.72(d、J = 8.0 Hz、1H)、4.00(s、3H)、2.54(s、3H); 質量: (M+H)⁺ 実測値 = 351.4。

【0789】

工程4: 6-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカノ-8-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)ピコリン酸(化合物2-1)

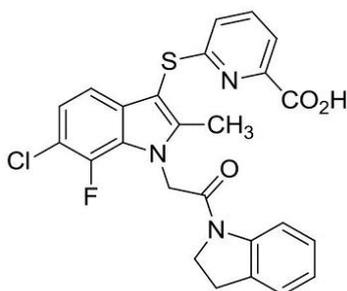
表題化合物(2-1)を、工程6のメチル6-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)ピコリン酸塩5を用いて、実施例15のための手順を使用して調製した。¹H NMR(400 MHz、CD₃OD-d₄): 7.82(d、J = 6.0 Hz、1H)、7.75-7.54(m、1H)、7.34-7.30(m、1H)、7.21-7.19(m、1H)、6.98-6.85(m、1H)、5.55-5.44(m、2H)、4.44-4.43(m、1H)、4.01-3.98(m、1H)、3.54-3.53(m、2H)、3.43-3.42(m、1H)、2.43(s、3H)、2.98-2.86(m、1H)、1.98-1.88(m、2H); 質量: (M+H)⁺ 実測値 = 534.1。

【0790】

実施例69: メチル6-(6-クロロ-7-フルオロ-1-(2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)ピコリン酸塩(化合物2-3)

【0791】

【化173】



【0792】

10

20

30

40

50

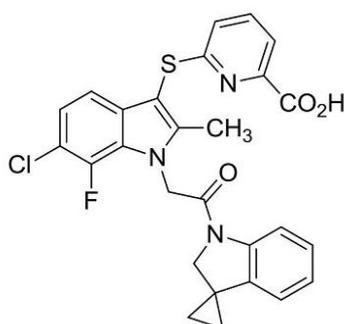
表題化合物(2-3)を、工程6のメチル6-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)ピコリン酸塩を用いて、実施例17のための手順を使用して調製した。¹H NMR(400 MHz、CD₃OD-d₄): 8.04(d、J = 8.0 Hz、1H)、7.76(d、J = 8.0 Hz、1H)、7.63(t、J = 8.0 Hz、1H)、7.30-7.23(m、2H)、7.18-7.05(m、3H)、6.87(d、J = 8.0 Hz、1H)、5.43(s、2H)、4.35(t、J = 8.0 Hz、2H) 3.37-3.35(m、2H)、2.49(s、3H); 質量:(M+H)⁺ 実測値 = 496.6

【0793】

実施例70: 6-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)ピコリン酸(化合物2-54)

【0794】

【化174】



【0795】

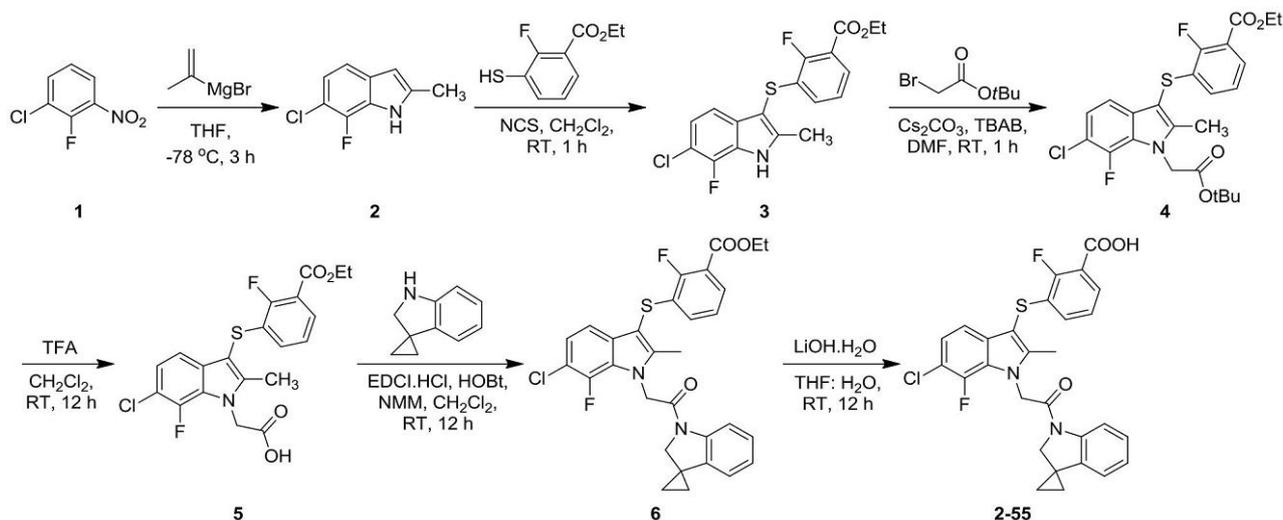
表題化合物(2-54)を、工程1のメチル6-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)ピコリン酸塩および工程3のスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]を用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M+Na]⁺ 実測値 = 543.9

【0796】

実施例71: 3-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)-2-フルオロ安息香酸(化合物2-55)

【0797】

【化175】



【0798】

工程1: 6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール(2)

10

20

30

40

50

不活性雰囲気下でのTHF (50 mL)中のイソプロペニル臭化マグネシウム (200 mL、99.99 mmol)の撹拌した溶液に、-78 でTHF (20 mL)中の1-クロロ-2-フルオロ-3-ニトロベンゼン1 (5 g、28.57 mmol)を加え、3時間撹拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、飽和したNH₄Cl溶液 (40 mL)でクエンチし、EtOAc (2×45 mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、1%のEtOAc/ヘキサンを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、茶色油として化合物2 (1.5 g、29%)を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) : 11.57 (s、1H)、7.21 (d、J = 8.5 Hz、1H)、6.99 - 6.96 (m、1H)、6.22 (s、1H)、2.35 (s、3H) ; LC-MS : 87.8% ; (M)⁺ 実測値 = 182 ; (カラム : X Select CSH C-18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 3.98分。5 mMのNH₄OAc : ACN ; 0.8 mL / 分。

【0799】

工程2 : エチル3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (3)

不活性雰囲気下でのCH₂Cl₂ (32 mL)中の化合物エチル2-フルオロ-3-メルカプト安息香酸塩 (2.3 g、11.50 mmol)の撹拌した溶液に、室温でN-クロロスクシンイミド (1.69 g、12.65 mmol)を加え、1時間撹拌した。これに、CH₂Cl₂ (10 mL)中の2 (2.10 g、11.50 mmol)を加え、12時間撹拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (20 mL)で希釈し、CH₂Cl₂ (2×40 mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、2%のEtOAc/ヘキサンを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、オフホワイト固形物として化合物3 (2.5 g、57%)を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) : 12.50 (s、1H)、7.58 (t、J = 7.0 Hz、1H)、7.14 (s、1H)、7.09 (t、J = 8.0 Hz、2H)、6.79 (t、J = 8.0 Hz、1H)、4.32 (q、2H)、2.45 (s、3H)、1.31 (t、J = 7.5 Hz、3H) ; 質量 : (M + H)⁺ 実測値 = 383.2。

【0800】

工程3 : エチル3 - ((1 - (2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) - 6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (4)

不活性雰囲気下でのDMF (3 mL)中の化合物3 (140 mg、0.36 mmol)の撹拌した溶液に、室温でtert-ブチル2-プロモ酢酸 (0.08 mL、0.54 mmol)、炭酸セシウム (238 mg、0.73 mmol)、Bu₄NBr (5.9 mg、0.018 mmol)を加え、1時間撹拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (20 mL)で希釈し、EtOAc (2×20 mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、水 (15 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、薄緑色半固形物として粗製化合物4 (200 mg)を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) : 7.61 (t、J = 7.0 Hz、1H)、7.21 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.09 (t、J = 8.5 Hz、1H)、6.90 (t、J = 8.5 Hz、1H)、6.74 (t、J = 6.5 Hz、1H)、4.95 (s、2H)、4.40 (q、2H)、2.44 (s、3H)、1.52 (s、9H)、1.42 (t、J = 7.5 Hz、3H) ; LC-MS : 96.7% ; 513.6 (M + H₂O)⁺ ; (カラム : X Select CSH C-18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 4.72分。5 mMのNH₄OAc : ACN ; 0.8 mL / 分。

【0801】

工程4 : 2 - (6 - クロロ - 3 - ((3 - (エトキシカルボニル) - 2 - フルオロフェニル)チオ) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル)酢酸 (5)

不活性雰囲気下での CH_2Cl_2 (10 mL) 中の化合物 4 (200 mg、0.40 mmol) の攪拌した溶液に、0 でトリフルオロ酢酸 (0.8 mL) を加え、室温に暖め、12 時間攪拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、揮発性物質を減圧下で除去した。残留物を、水 (20 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 30 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、水 (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、*n*-ペンタン (2 × 5 mL) で粉碎し、オフホワイト固形物として化合物 5 (149 mg、81%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : 7.59 - 7.55 (m、1H)、7.19 - 7.06 (m、3H)、6.79 - 6.75 (m、1H)、4.93 (s、2H)、4.32 (q、2H)、2.40 (s、3H)、1.31 (t、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、3H) ; LC-MS : 98.7% ; $(\text{M} + \text{H})^+$ 実測値 = 440.3 ; (カラム : X Select CSH C - 18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 2.90 分。5 mM の $\text{NH}_4\text{OAc} : \text{ACN}$; 0.8 mL / 分。

【0802】

工程 5 : エチル 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロプロパン - 1, 3'] - インドリン] - 1' - イル) エチル) - 1H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (6)

不活性雰囲気下での CH_2Cl_2 (10 mL) 中の化合物 5 (150 mg、0.34 mmol) の攪拌した溶液に、室温で EDCI · HCl (97.8 mg、0.51 mmol)、HOBT (69 mg、0.51 mmol)、スピロ [シクロプロパン - 1, 3'] - インドリン (99 mg、0.68 mmol)、*N*-メチルモルホリン (0.11 mL、1.02 mmol) を加え、12 時間攪拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 30 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、飽和した NaHCO_3 溶液 (25 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、10% の EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、オフホワイト固形物として化合物 6 (108 mg、56%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz、 CDCl_3) : 8.14 (d、 $J = 7.5 \text{ Hz}$ 、1H)、7.62 (t、 $J = 7.0 \text{ Hz}$ 、1H)、7.24 (d、 $J = 8.5 \text{ Hz}$ 、1H)、7.17 (t、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1H)、7.10 - 7.04 (m、1H)、6.96 (t、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1H)、6.85 (t、 $J = 7.5 \text{ Hz}$ 、1H)、6.73 (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1H)、5.14 (s、2H)、4.43 - 4.40 (m、2H)、4.24 (s、2H)、2.48 (s、3H)、1.41 (t、 $J = 7.0 \text{ Hz}$ 、3H)、1.22 - 1.17 (m、4H) ; LC-MS : 98.6% ; $(\text{M} + \text{H})^+$ 実測値 = 584.5 ; (カラム : X Select CSH C - 18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 6.23 分。5 mM の $\text{NH}_4\text{OAc} : \text{ACN}$; 0.8 mL / 分。

【0803】

工程 6 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロプロパン - 1, 3'] - インドリン] - 1' - イル) エチル) - 1H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (2 - 55)

不活性雰囲気下での THF : H_2O (1 : 1、4 mL) 中の化合物 6 (100 mg、0.17 mmol) の攪拌した溶液に、室温で LiOH · H_2O (30 mg、0.70 mmol) を加え、12 時間攪拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、揮発性物質を減圧下で除去した。残留物を、水 (20 mL) で希釈し、1 N の HCl で酸性化し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、*n*-ペンタン (2 × 5 mL) で粉碎し、オフホワイト固形物として表題化合物 2 - 55 (65 mg、68%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : 13.31 (br s、1H)、7.96 (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1H)、7.60 (t、 $J = 6.4 \text{ Hz}$ 、1H)、7.24 - 7.17 (m、2H)、7.13 - 7.00 (m、2H)、6.86 (t、

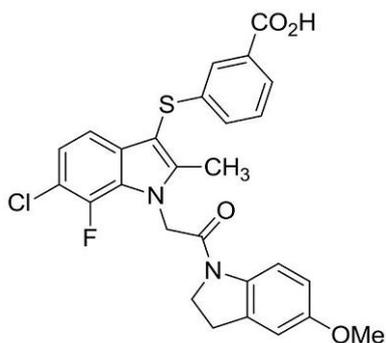
J = 7.6 Hz、1 H)、6.82 - 6.80 (m、2 H)、5.39 (s、2 H)、4.35 (s、2 H)、2.49 (s、3 H)、1.23 - 1.14 (m、4 H) ; 質量 : (M + H)⁺ 実測値 = 539.6。

【0804】

実施例 72 : 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (5 - メトキシインドリン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 58)

【0805】

【化 176】



10

【0806】

表題化合物 (1 - 58) を、工程 3 の 5 - メトキシインドリンを用いて、実施例 14 のための手順を使用して調製した。[M + Na]⁺ 実測値 = 546.8

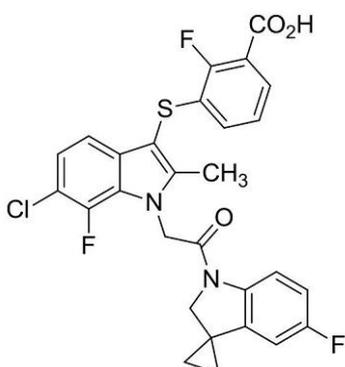
20

【0807】

実施例 73 : 3 - [6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - [2 - (5 ' - フルオロスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) - 2 - オキシ - エチル] - 2 - メチル - インドール - 3 - イル] スルファニル - 2 - フルオロ - 安息香酸 (化合物 3 - 23)

【0808】

【化 177】



30

【0809】

表題化合物 (3 - 23) を、工程 1 のメチル 3 - [(6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール、3 - イル) スルファニル] - 2 - フルオロ - 安息香酸および工程 3 の 5 ' - フルオロスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - インドリン] を用いて、実施例 14 のための手順を使用して調製した。[M + Na]⁺ 実測値 = 578.8

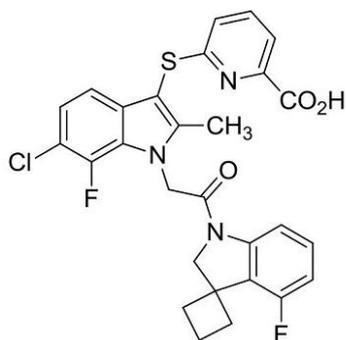
40

【0810】

実施例 74 : 6 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (4 ' - フルオロスピロ [シクロブタン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) ピコリン酸 (化合物 3 - 104)

【0811】

【化 178】



10

【0812】

表題化合物(3-104)を、工程1のメチル3-[(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)スルファニル]ピリジン-2-カルボン酸および工程3の4'-フルオロスピロ[シクロブタン-1,3'-インドリン]を用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M+Na]⁺ 実測値=575.85

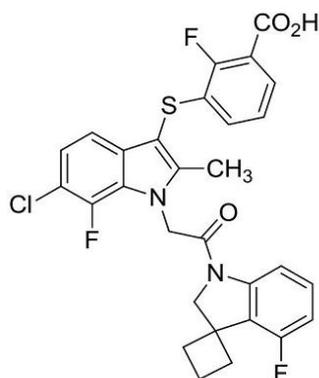
【0813】

実施例75:3-((6-クロロ-7-フルオロ-1-(2-(4'-フルオロスピロ[シクロブタン-1,3'-インドリン]-1'-イル)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)-2-フルオロ安息香酸(化合物3-96)

20

【0814】

【化 179】



30

【0815】

表題化合物(3-96)を、工程1のメチル3-[(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)スルファニル]2-フルオロ-安息香酸および工程3の4'-フルオロスピロ[シクロブタン-1,3'-インドリン]を用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M+Na]⁺ 実測値=592.80

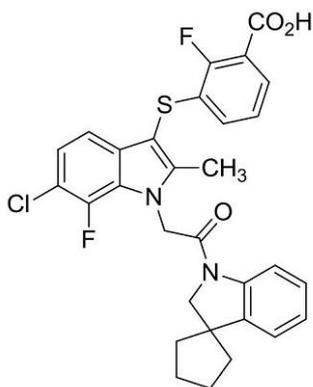
【0816】

実施例76:3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(スピロ[シクロペンタン-1および3'-インドリン]-1'-yl)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)-2-フルオロ安息香酸(化合物3-221)

40

【0817】

【化 1 8 0】



10

【 0 8 1 8】

表題化合物 (3 - 2 2 1) を、工程 1 のメチル 3 - [(6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) スルファニル] 2 - フルオロ - 安息香酸および工程 3 のスピロ [シクロペンタン - 1 , 3 ' - インドリン] を用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。[M + Na] ⁺ 実測値 = 5 8 8 . 8 5

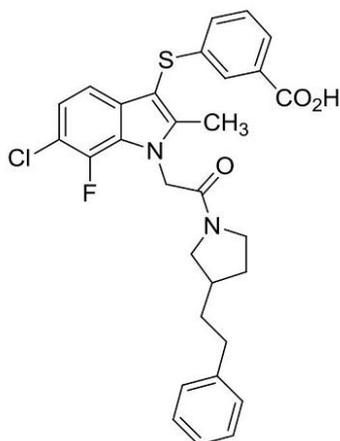
【 0 8 1 9】

実施例 7 7 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (3 - フェネチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 7 6)

20

【 0 8 2 0】

【化 1 8 1】



30

【 0 8 2 1】

表題化合物 (1 - 7 6) を、工程 1 のメチル 3 - [(6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) スルファニル] - 2 - フルオロ - 安息香酸および工程 3 の 3 - フェネチルピロリジンを用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D ₃ O D - d ₄) : 7 . 7 2 (s , 1 H) , 7 . 6 8 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 9 - 7 . 1 4 (m , 9 H) , 5 . 2 2 (q , 2 H) , 3 . 8 8 - 3 . 6 4 (m , 3 H) , 3 . 4 2 - 3 . 4 0 (m , 1 H) , 3 . 2 2 - 3 . 2 0 (m , 1 H) , 3 . 0 8 (t , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 2 . 7 6 - 2 . 6 8 (m , 2 H) , 2 . 5 0 (s , 2 H) , 2 . 2 2 - 2 . 1 2 (m , 2 H) , 1 . 8 8 - 1 . 7 6 (m , 2 H) , 1 . 6 4 - 1 . 5 8 (m , 1 H) ; 質量 : (M - H) ⁺ 実測値 = 5 4 9 . 3 。

40

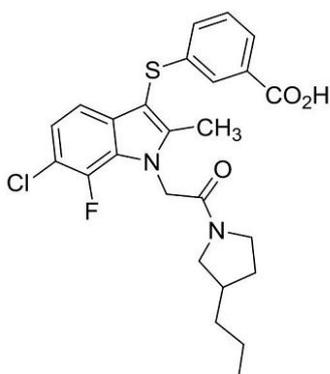
【 0 8 2 2】

実施例 7 8 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (3 - プロピルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 7 7)

50

【 0 8 2 3 】

【 化 1 8 2 】



10

【 0 8 2 4 】

表題化合物 (1 - 7 7) を、工程 1 のメチル 3 - [(6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) スルファニル] 2 - フルオロ - 安息香酸および工程 3 の 3 - プロピルピロリジンを用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 $\text{CD}_3\text{OD} - d_4$) : 7 . 7 4 (s 、 1 H) 、 7 . 7 0 (d 、 $J = 8 . 0 \text{ H z}$ 、 1 H) 、 7 . 2 8 - 7 . 2 0 (m 、 2 H) 、 7 . 1 4 - 7 . 0 6 (m 、 2 H) 、 5 . 2 0 (q 、 2 H) 、 3 . 9 0 - 3 . 6 4 (m 、 3 H) 、 3 . 4 0 - 3 . 3 8 (m 、 1 H) 、 3 . 2 2 (t 、 $J = 9 . 6 \text{ H z}$ 、 1 H) 、 3 . 0 1 (t 、 $J = 9 . 6 \text{ H z}$ 、 1 H) 、 2 . 5 0 (s 、 3 H) 、 2 . 4 1 - 2 . 3 9 (m 、 1 H) 、 2 . 2 8 - 2 . 2 5 (m 、 1 H) 、 2 . 1 2 - 2 . 0 9 (m 、 1 H) 、 1 . 8 4 - 1 . 8 2 (m 、 1 H) 、 1 . 6 0 - 1 . 4 2 (m 、 3 H) 、 1 . 0 2 - 0 . 9 6 (m 、 1 H) ; 質量 : (M + H) $^+$ 実測値 = 4 8 9 . 4 。

20

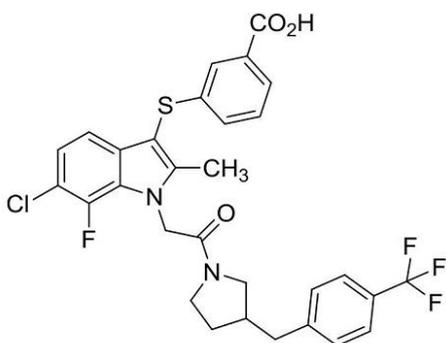
【 0 8 2 5 】

実施例 7 9 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 7 8)

【 0 8 2 6 】

30

【 化 1 8 3 】



40

【 0 8 2 7 】

表題化合物 (1 - 7 8) を、工程 1 のメチル 3 - [(6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) スルファニル] 2 - フルオロ - 安息香酸および工程 3 の 3 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジンを用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 $\text{DMSO} - d_6$) : 1 2 . 0 6 (b r s 、 1 H) 、 7 . 6 8 - 7 . 6 4 (m 、 2 H) 、 7 . 5 8 - 7 . 5 2 (m 、 4 H) 、 7 . 2 2 - 7 . 1 4 (m 、 3 H) 、 7 . 0 0 (d 、 $J = 8 . 0 \text{ H z}$ 、 1 H) 、 5 . 2 2 (q 、 2 H) 、 3 . 7 8 - 3 . 7 4 (m 、 1 H) 、 3 . 6 0 - 3 . 5 6 (m 、 3 H) 、 3 . 0 6 - 3 . 0 4 (m 、 1 H) 、 2 . 8 8 - 2 . 7 8 (m 、 2 H) 、 2 . 6 4

50

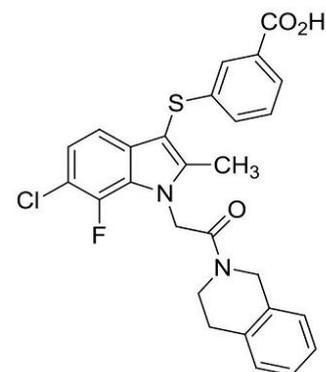
- 2.62 (m, 1H)、2.44 - 2.42 (m, 4H)、2.18 - 1.88 (m, 1H)、1.78 - 1.58 (m, 1H); LC-MS: 95.4%; (M+H)⁺ 実測値 = 605.7。

【0828】

実施例 80: 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 79)

【0829】

【化184】



10

【0830】

表題化合物 (1 - 79) を、工程 3 の 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンを用いて、実施例 14 のための手順を使用して調製した。[M+H]⁺ 実測値 = 509。

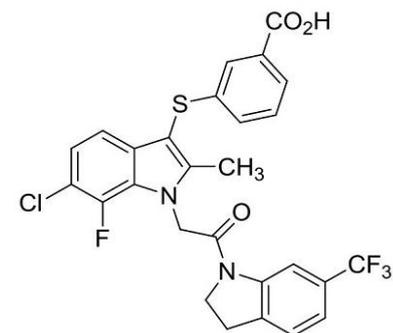
20

【0831】

実施例 81: 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) インドリン - 1 - イル) エチル) - 1H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 80)

【0832】

【化185】



30

【0833】

表題化合物 (1 - 80) を、工程 3 の 6 - (トリフルオロメチル) インドリンを用いて、実施例 14 のための手順を使用して調製した。[M+H]⁺ 実測値 = 589。

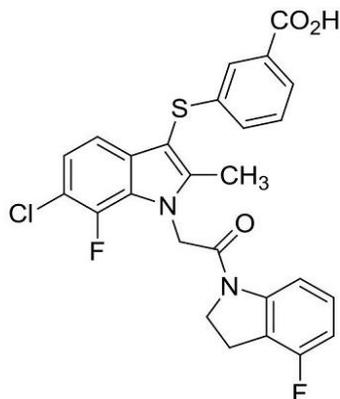
40

【0834】

実施例 82: 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (4 - フルオロインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 81)

【0835】

【化 1 8 6】



10

【 0 8 3 6】

表題化合物 (1 - 8 1) を、工程 3 のベンジルアミンの代わりに 4 - フルオロインドリンを用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。[M + H] ⁺ 実測値 = 5 5 3。

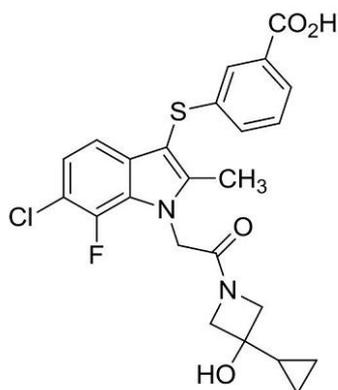
【 0 8 3 7】

実施例 8 3 : 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (3 - シクロプロピル - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 8 2)

20

【 0 8 3 8】

【化 1 8 7】



30

【 0 8 3 9】

表題化合物 (1 - 8 2) を、工程 3 の代わりに 3 - シクロプロピルアゼチジン - 3 - オール塩酸塩を用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。[M + H] ⁺ 実測値 = 4 8 9。

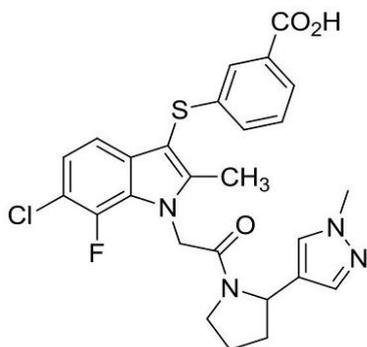
【 0 8 4 0】

実施例 8 4 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 8 3)

40

【 0 8 4 1】

【化 1 9 0】



10

【 0 8 4 8】

表題化合物 (1 - 8 5) を、工程 3 の 1 - メチル - 4 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾールを用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。[M + N a] ⁺ 実測値 = 5 4 9 。

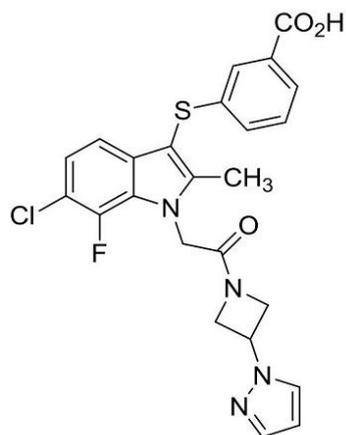
【 0 8 4 9】

実施例 8 7 : 3 - ((1 - (2 - (3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 8 6)

【 0 8 5 0】

20

【化 1 9 1】



30

【 0 8 5 1】

表題化合物 (1 - 8 6) を、工程 3 の代わりに 1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾールを用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。[M + N a] ⁺ 実測値 = 5 2 1 。

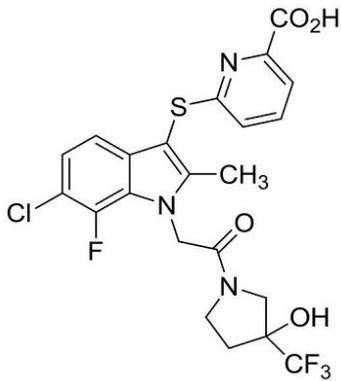
【 0 8 5 2】

実施例 8 8 : 6 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) ピコリン酸 (化合物 2 - 5 6)

40

【 0 8 5 3】

【化 1 9 2】



10

【 0 8 5 4】

表題化合物 (2 - 5 6) を、工程 1 のメチル 3 - [(6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) スルファニル] ピリジン - 2 - カルボン酸および工程 3 の 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 3 - オール塩酸塩を用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。[M + N a] ⁺ 実測値 = 5 5 5。

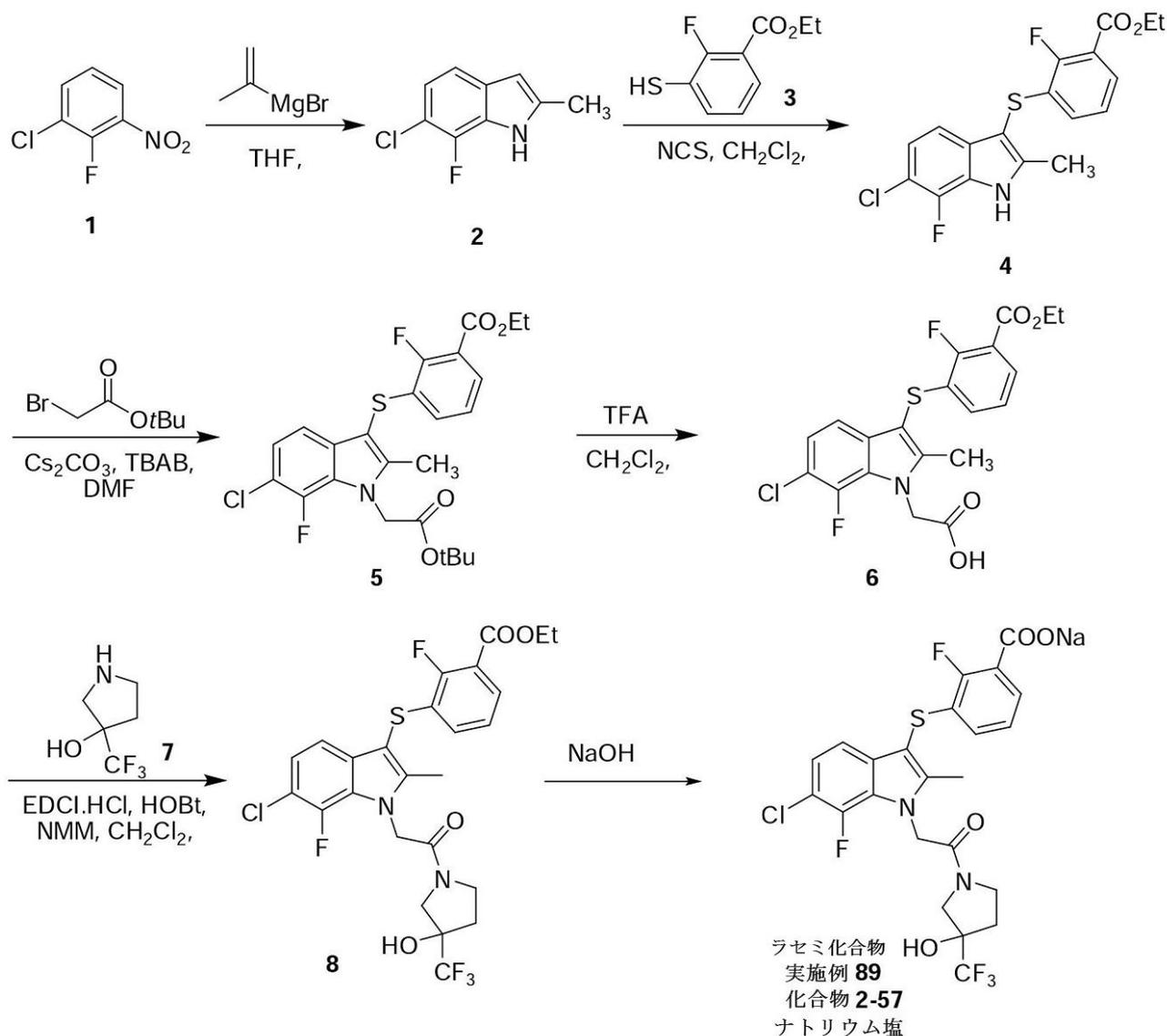
【 0 8 5 5】

実施例 8 9 : ナトリウム 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (化合物 2 - 5 7 ナトリウム塩)

20

【 0 8 5 6】

【化 1 9 3】



10

20

30

40

50

【0857】

工程 1：6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール(2)

不活性雰囲気下での THF (50 mL) 中のイソプロペニル臭化マグネシウム (200 mL、99.99 mmol) の攪拌した溶液に、-78 で THF (20 mL) 中の 1-クロロ-2-フルオロ-3-ニトロベンゼン 1 (5 g、28.57 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、飽和した NH₄Cl 溶液 (40 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 45 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、1%の EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、茶色油として化合物 2 (1.5 g、29%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆)： 11.57 (s、1H)、7.21 (d、J = 8.5 Hz、1H)、6.99 - 6.96 (m、1H)、6.22 (s、1H)、2.35 (s、3H)；LC-MS：87.8%；(M+H)⁺ 実測値 = 182；(カラム：X Select CSH C-18、50 × 3.0 mm、3.5 μm)；RT 3.98 分。5 mM の NH₄OAc：ACN；0.8 mL / 分。

40

【0858】

工程 2：エチル 3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)-2-フルオロ安息香酸塩(4)

不活性雰囲気下での CH₂Cl₂ (32 mL) 中の化合物エチル 2-フルオロ-3-メ

50

ルカプト安息香酸塩 3 (実施例 2、工程 7 ; 2.3 g、11.50 mmol) の攪拌した溶液に、室温で NCS (1.69 g、12.65 mmol) を加え、1 時間攪拌した。これに、CH₂Cl₂ (10 mL) 中の 2 (2.10 g、11.50 mmol) を加え、12 時間攪拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 40 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、2% の EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、オフホワイト固形物として化合物 4 (2.5 g、57%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) : 12.50 (s、1H)、7.58 (t、J = 7.0 Hz、1H)、7.14 (s、1H)、7.09 (t、J = 8.0 Hz、2H)、6.79 (t、J = 8.0 Hz、1H)、4.32 (q、2H)、2.45 (s、3H)、1.31 (t、J = 7.5 Hz、3H) ; 質量 : (M + H)⁺ 実測値 = 383.2。

10

【0859】

工程 3 : エチル 3 - ((1 - (2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (5)

不活性雰囲気下での DMF (3 mL) 中の化合物 4 (140 mg、0.36 mmol) の攪拌した溶液に、室温で tert - ブチル 2 - プロモ酢酸 (0.08 mL、0.54 mmol)、Cs₂CO₃ (238 mg、0.73 mmol)、Bu₄NBr (5.9 mg、0.018 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、水 (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、薄緑色半固形物として粗製化合物 5 (200 mg) を得た。

20

¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) : 7.61 (t、J = 7.0 Hz、1H)、7.21 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.09 (t、J = 8.5 Hz、1H)、6.90 (t、J = 8.5 Hz、1H)、6.74 (t、J = 6.5 Hz、1H)、4.95 (s、2H)、4.40 (q、2H)、2.44 (s、3H)、1.52 (s、9H)、1.42 (t、J = 7.5 Hz、3H) ; LC - MS : 96.7% ; (M + H₂O)⁺ 実測値 = 513.6 ; (カラム : X Select CSH C - 18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 4.72 分。5 mM の NH₄OAc : ACN ; 0.8 mL / 分。

30

【0860】

工程 4 : 2 - (6 - クロロ - 3 - ((3 - (エトキシカルボニル) - 2 - フルオロフェニル) チオ) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 1 - イル) 酢酸 (6)

不活性雰囲気下での CH₂Cl₂ (10 mL) 中の化合物 5 (200 mg、0.40 mmol) の攪拌した溶液に、0 で TFA (0.8 mL) を加え、室温に暖め、12 時間攪拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、揮発性物質を減圧下で除去した。残留物を、水 (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 30 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、水 (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、n ペンタン (2 × 5 mL) で粉碎し、オフホワイト固形物として化合物 6 (149 mg、81%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 7.59 - 7.55 (m、1H)、7.19 - 7.06 (m、3H)、6.79 - 6.75 (m、1H)、4.93 (s、2H)、4.32 (q、2H)、2.40 (s、3H)、1.31 (t、J = 7.2 Hz、3H) ; LC - MS : 98.7% ; (M + H)⁺ 実測値 = 440.3 ; (カラム : X Select CSH C - 18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 2.90 分。5 mM の NH₄OAc : ACN ; 0.8 mL / 分。

40

【0861】

工程 5 : エチル 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1

50

H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (8)

CH₂Cl₂ (65 mL) 中の化合物 6 (5.69 g、12.9 mmol) の攪拌した懸濁液に、室温で HATU (7.38 g、19.4 mmol) および DIEA (2.25 mL、12.9 mmol) を加え、5 分間攪拌した。その後、化合物 7 (2.97 g、15.5 mmol) および DIEA (7.85 mL、38.7 mmol) を加え、反応物を 1 時間室温で攪拌した。反応完了後、混合物を水で洗浄した。水層を、逆抽出し (2 x DCM)、すべての有機質層を組み合わせた。混合した有機質層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物を、0 - 50 % の EtOAc / DCM およびその後 0 - 50 % の EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、濃い橙色固形物としてラセミ化合物 (6.6 g、88 %) としてのエステル 8 を得た。LC - MS : (M + H] ⁺ 実測値 = 577。

10

【 0862 】

工程 6 : ナトリウム 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (化合物 2 - 57 ナトリウム塩 ; ラセミ化合物 実施例 89)

THF : 水 (3 : 1) (3.0 mL) 中の化合物 8 (0.063 g、0.10 mmol) の溶液に、1 M の水性の NaOH 溶液 (0.10 mL、0.10 mmol) を加え、混合物を、72 時間 60 に加熱した。反応完了後、溶媒を、除去し、白色固形物として化合物 2 - 57 ナトリウム塩 (0.060 g、100 %) を得た。LCMS : (M + H] ⁺ 実測値 = 549

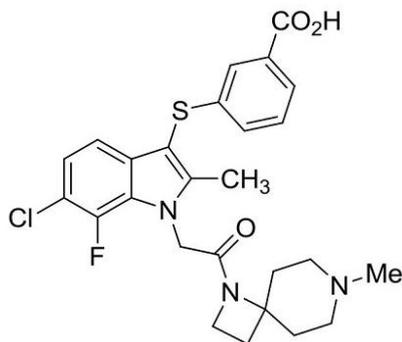
20

【 0863 】

実施例 90 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (7 - メチル - 1 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナノ - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 87)

【 0864 】

【 化 194 】



30

【 0865 】

表題化合物 (1 - 87) を、工程 3 の 7 - メチル - 1 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン二塩酸塩を用いて、実施例 14 のための手順を使用して調製した。[M + H] ⁺ 実測値 = 516

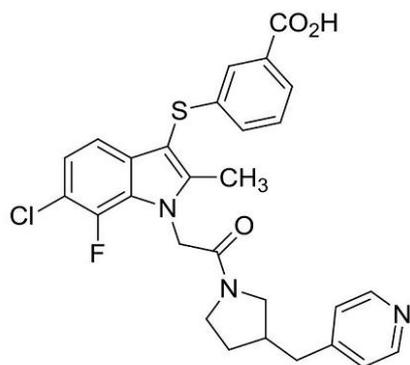
40

【 0866 】

実施例 91 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキシ - 2 - (3 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 88)

【 0867 】

【化 1 9 5】



10

【 0 8 6 8】

表題化合物 (1 - 8 8) を、工程 3 の 4 - (ピロリジン - 3 - イルメチル) ピリジンを用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。[M + H] ⁺ 実測値 = 5 3 8 。

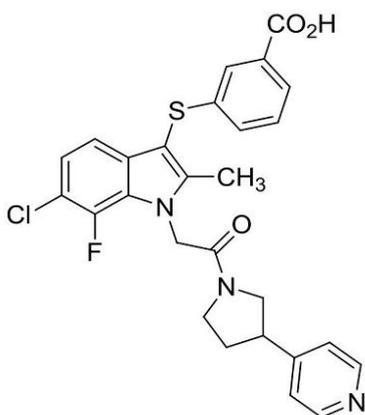
【 0 8 6 9】

実施例 9 2 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 8 9)

【 0 8 7 0】

【化 1 9 6】

20



30

【 0 8 7 1】

表題化合物 (1 - 8 9) を、工程 3 の 4 - (ピロリジン - 3 - イル) ピリジンを用いて、実施例 1 4 のための手順を使用して調製した。[M + H] ⁺ 実測値 = 5 2 4 。

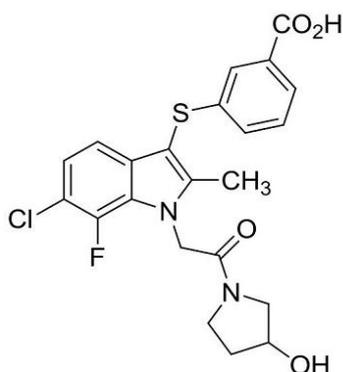
【 0 8 7 2】

実施例 9 3 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) 安息香酸 (化合物 1 - 9 0)

【 0 8 7 3】

【化 1 9 7】

40



50

【0874】

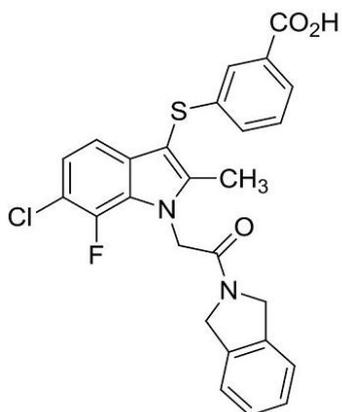
表題化合物(1-90)を、工程3のヒドロキシピロリジン塩酸塩を用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。 $[M+H]^+$ 実測値 = 463。

【0875】

実施例94：3-(6-クロロ-7-フルオロ-1-(2-(イソインドリン-2-イル)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ安息香酸(化合物1-91)

【0876】

【化198】



10

20

【0877】

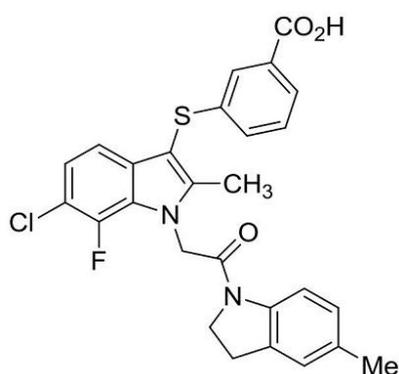
表題化合物(1-91)を、工程3のイソインドリンを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。 $[M+Na]^+$ 実測値 = 517。

【0878】

実施例95：3-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-(5-メチルインドリン-1-イル)-2-オキソエチル)-1H-インドール-3-イル)チオ安息香酸(化合物1-92)

【0879】

【化199】



30

40

【0880】

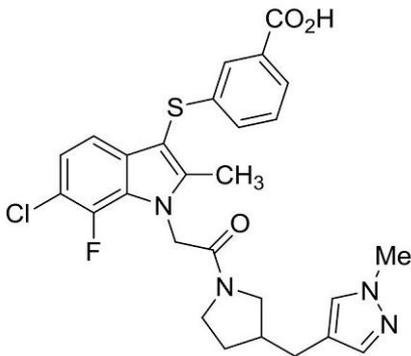
表題化合物(1-92)を、工程3の5-メチルインドリンを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。 $[M+Na]^+$ 実測値 = 531。

【0881】

実施例96：3-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-1H-インドール-3-イル)チオ安息香酸(化合物1-93)

【0882】

【化200】



10

【0883】

表題化合物(1-93)を、工程3の1-メチル-4-(ピロリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾールを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M+Na]⁺ 実測値=563。

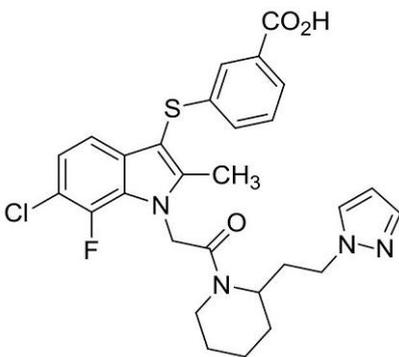
【0884】

実施例97: 3-((1-(2-(2-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-94)

【0885】

20

【化201】



30

【0886】

表題化合物(1-94)を、工程3の2-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル]ピペリジンを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M+Na]⁺ 実測値=555。

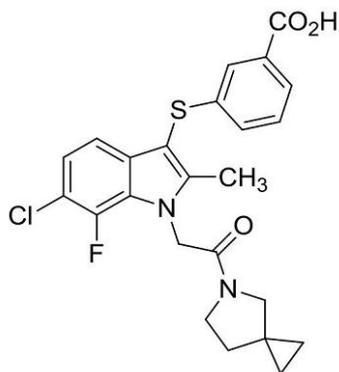
【0887】

実施例98: 3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(5-アザスピロ[2.4]ヘプタノ-5-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-95)

【0888】

40

【化202】



10

【0889】

表題化合物(1-95)を、工程3の5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン塩酸塩を用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M+H]⁺ 実測値=473。

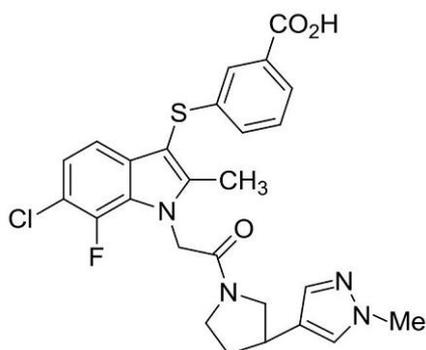
【0890】

実施例99: 3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロリジン-1のイル)-2-オキソエチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-96)

【0891】

【化203】

20



30

【0892】

表題化合物(1-96)を、工程3の1-メチル-4-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾールを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M+Na]⁺ 実測値=549。

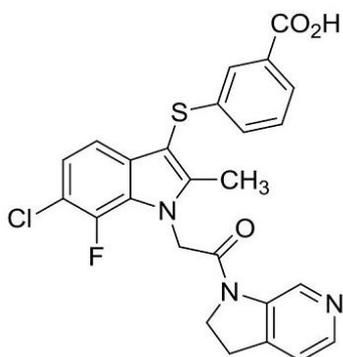
【0893】

実施例100: 3-((6-クロロ-1-(2-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3c]ピリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-97)

【0894】

【化204】

40



50

【0895】

表題化合物(1-97)を、工程3の1H, 2H, 3H-ピロロ[2,3c]ピリジン二塩酸塩を用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M+H]⁺ 実測値 = 496。

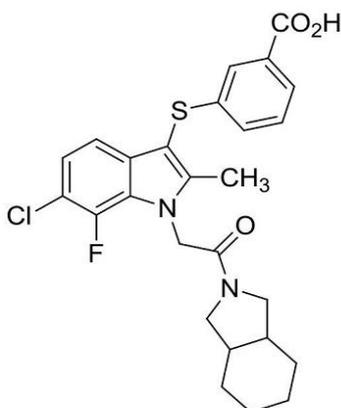
【0896】

実施例101: 3-((6-クロロ-7-フルオロ-1-(2-(ヘキサヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)安息香酸(化合物1-98)

【0897】

【化205】

10



20

【0898】

表題化合物(1-98)を、工程3のオクタヒドロ-1H-イソインドールを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M+Na]⁺ 実測値 = 523。

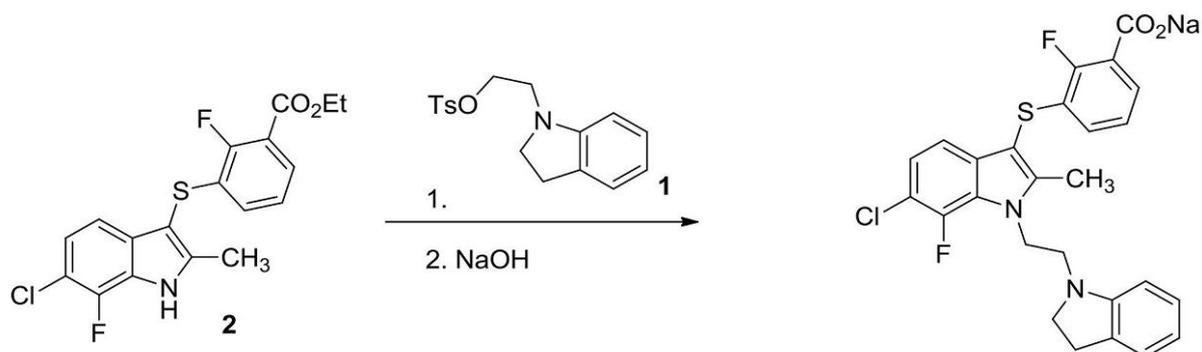
【0899】

実施例102: ナトリウム3-((6-クロロ-7-フルオロ-1-(2-(インドリン-1-イル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)-2-フルオロ安息香酸塩(化合物2-73 ナトリウム塩)

【0900】

【化206】

30



40

【0901】

工程1: 2-(インドリン-1-イル)エタノール

インドリン(100mg、0.839mmol)、2-ブromoエタノール(2.517mmol)、ジ-イソプロピルエチルアミン(2.517mmol)およびTHF(4.0mL)の溶液を、48時間60で加熱した。有機物を、真空内で蒸発させた。残留物を、水で希釈し、EtOAc(2x5mL)で抽出した。有機質層を、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製生成物を、EtOAc-ヘキサンで溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、琥珀油(92mg、67%)として生成物を得た。[M+H]⁺ 実測値 = 164

【0902】

50

工程 2 : 2 - (インドリン - 1 - イル) エチル 4 - メチルベンゼンスルフォナート (1)
 工程 1 からの生成物 (166 mg、1.02 mmol)、4 - トルエンシルホニルクロ
 リド (1.23 mmol)、Et₃N (2.04 mmol) および THF (8 mL) の溶
 液を、16 時間室温で撹拌した。反応混合物を、真空内で濃縮した。粗製生成物を、Et
 OAc - ヘキサンで溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製
 し、油 (118 mg、37%) として 1 を得た。[M + H]⁺ 実測値 = 318

【 0903 】

工程 3 : エチル 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (インドリン - 1 - イル)
) エチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸
 塩

工程 2 からの生成物 (0.159 mmol)、および THF (2.0 mL) 中のインド
 ール 2 (実施例 71、工程 2 ; 55 mg、0.0144 mmol) の溶液に、K₂CO₃
 (0.314 mmol) を加えた。反応混合物を、48 時間 50 で加熱し、周囲温度に
 冷却し、濾過し、真空内で濃縮した。粗製生成物を、分取 HPLC によって精製し、白色
 固形物 (23 mg、28%) として生成物を得た。[M + H]⁺ 実測値 = 527。

【 0904 】

工程 4 : ナトリウム 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (インドリン - 1 -
 イル) エチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息
 香酸塩 (化合物 2 - 73 ナトリウム塩)

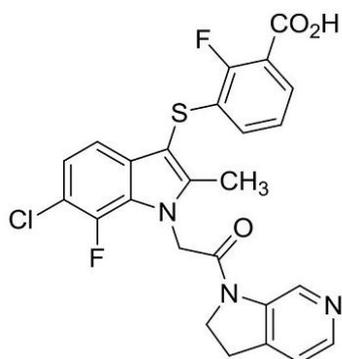
THF / MeOH / H₂O (2 : 1 : 1、1.5 mL) 中の工程 3 からの生成物 (19
 mg、0.036 mmol) の溶液に、水性の 1 N の NaOH (0.036 mmol) を
 加え、結果として生じた溶液を、38 時間 60 で加熱した。反応混合物を、真空内で濃
 縮し、黄褐色固形物 (18 mg、96.7%) として表題化合物 2 - 73 ナトリウム塩
 を得た。LCMS [M + H]⁺ 499。

【 0905 】

実施例 103 : 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2
 , 3 c] ピリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H
 - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 60)

【 0906 】

【 化 207 】



【 0907 】

表題化合物 (2 - 60) を、工程 1 のメチル 3 - [(6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 -
 メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) スルファニル] 2 - フルオロ - 安息香酸および工
 程 3 の 1 H、2 H、3 H - ピロロ [2, 3 c] ピリジン二塩酸塩を用いて、実施例 14 の
 ための手順を使用して調製した。[M + H]⁺ 実測値 = 514。

【 0908 】

実施例 104 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 -
 メチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール -
 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 61)

【 0909 】

10

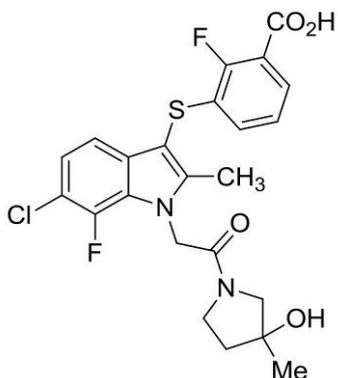
20

30

40

50

【化208】



10

【0910】

表題化合物(2-61)を、工程1のメチル3-[(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)スルファニル]2-フルオロ-安息香酸および工程3の3-メチルピロリジン-3-オールを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M+H]⁺ 実測値=495。

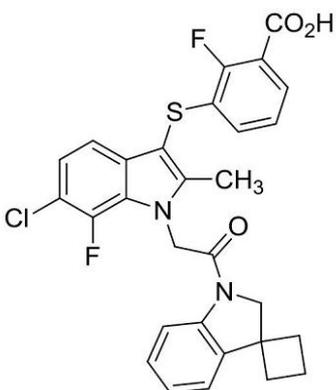
【0911】

実施例105: 3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(スピロ[シクロブタン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)-2-フルオロ安息香酸(化合物3-220)

20

【0912】

【化209】



30

【0913】

表題化合物(3-220)を、工程1のメチル3-[(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)スルファニル]2-フルオロ-安息香酸および工程3の1',2'-ジヒドロスピロ[シクロブタン-1,3'-インドール]塩酸塩を用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M+Na]⁺ 実測値=575。

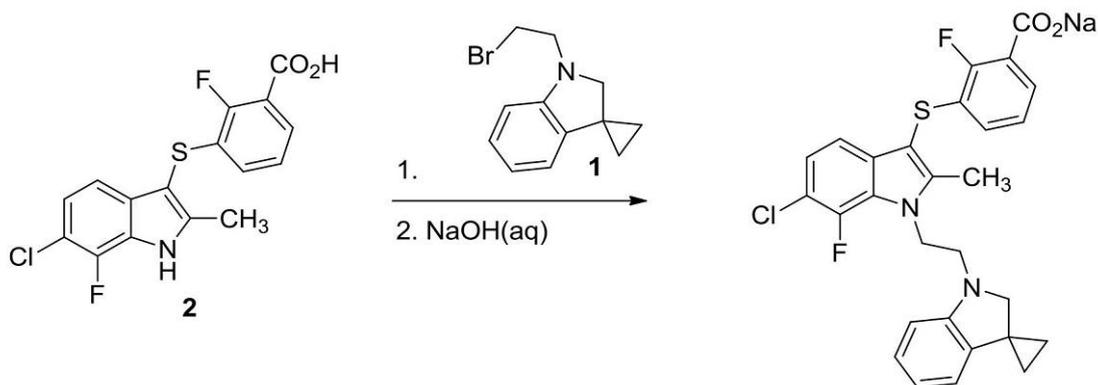
【0914】

実施例106: ナトリウム3-((6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)-2-フルオロ安息香酸塩(化合物2-74 ナトリウム塩)

40

【0915】

【化 2 1 0】



10

【0916】

工程 1 : 1' - (2 - プロモエチル)スピロ[シクロプロパン - 1 , 3' - インドリン] (1)

1' 2 - ジヒドロスピロ[シクロプロパン - 1 , 3' - インドール (60 mg、0.413 mmol)、1, 2 - ジプロモエタン (1.85 mmol)、炭酸カリウム (1.24 mmol) および THF (3.0 mL) の溶液を、72 時間 70 で加熱した。有機物を、真空内で蒸発させた。残留物を、水で希釈した。水相を、EtOAc (2 x 7 mL) で抽出した。有機質層を、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製生成物を、EtOAc - ヘキサンで溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、琥珀油 (75 mg、72%) として 1 を得た。[M + H]⁺ 実測値 = 252。

20

【0917】

工程 2 : エチル 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (スピロ[シクロプロパン - 1 , 3' - インドリン] - 1' - イル)エチル) - 1H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩

工程 1 からの生成物 (0.139 mmol)、および THF (2.0 mL) 中のインドール 2 (実施例 71、工程 2 ; 53 mg、0.139 mmol) の溶液に、NaI (0.139 mmol) および Cs₂CO₃ (0.416 mmol) を加えた。反応混合物を、60 時間 75 で加熱した。有機物を、真空内で蒸発させた。残留物を、水で希釈した。水相を、EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。有機質層を、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製生成物を、EtOAc - ヘキサンで溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、白色固形物 (52.5 mg、68%) として生成物を得た。[M + H]⁺ 実測値 = 553。

30

【0918】

工程 3 : ナトリウム 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (スピロ[シクロプロパン - 1 , 3' - インドリン] - 1' - yl)エチル) - 1H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (化合物 2 - 74 ナトリウム塩)

THF / MeOH / H₂O (3 : 1 : 1、1.5 mL) 中の工程 2 からの生成物 (32 mg、0.058 mmol) の溶液に、水性の 1N の NaOH (0.058 mmol) を加え、結果として生じる懸濁液を、2 時間 60 で加熱した。反応混合物を、真空内で濃縮し、オフホワイト固形物 (31.3 mg、99%) として表題化合物 2 - 74 ナトリウム塩を得た。[M + H]⁺ 実測値 = 525。

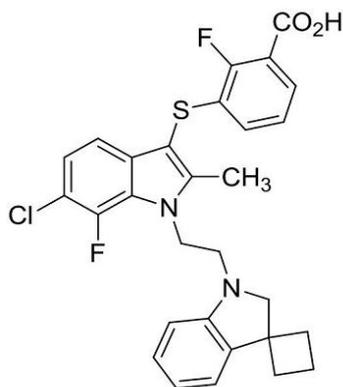
40

【0919】

実施例 107 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (2 - (スピロ[シクロブタン - 1 , 3' - インドリン] - 1' - イル)エチル) - 1H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 75)

【0920】

【化 2 1 1】



10

【0921】

表題化合物(2-75)を、工程1の代わりに1'-2'-ジヒドロスピロ[シクロブタン-1,3'-インドール]塩酸塩を用いて、実施例106のための手順を使用して調製した。[M+H]⁺ 実測値=539。

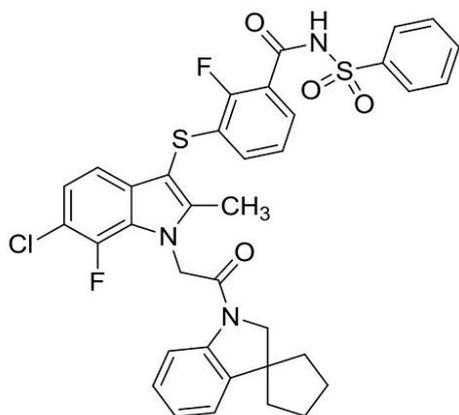
【0922】

実施例108: 3-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキソ-2-(スピロ[シクロペンタン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)-2-フルオロ-N(フェニルスルホニル)-ベンズアミド

20

【0923】

【化 2 1 2】



30

【0924】

表題化合物を、N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中に実施例76(化合物3-221、17mg;0.029mmole)を溶解することによって調製し、その後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.016mL;0.086mmole)、HATU(17mg;0.0432mmole)およびベンゼンスルホンアミド(7.5mg;0.049mmole)を加えた。混合物を、2時間攪拌し、HPLCによって精製して、表題化合物を得た。[M+Na]⁺ 実測値=728。

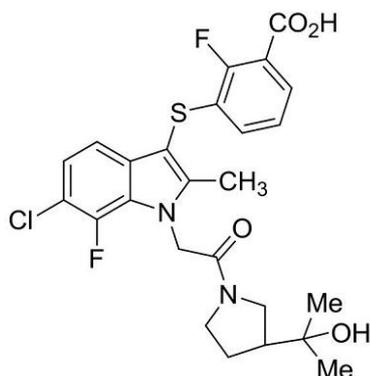
40

【0925】

実施例109: 3-(6-クロロ-7-フルオロ-1-(2-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)-2-フルオロ安息香酸(化合物2-62)

【0926】

【化 2 1 3】



10

【0927】

表題化合物(2-62)を、工程1のメチル3-[(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)スルファニル]-2-フルオロ-安息香酸および工程3の(R,S)-2-(3-ピロリジニル)2-プロパノール塩酸塩を用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): 7.10-7.20(m、3H)、6.78(t、1H)、6.38(dt、1H)、3.70(m、1H)、3.40-3.60(m、2H)、3.31(m、1H)、3.16(m、1H)、2.38(s、3H)、2.37(m、1H)、2.15(m、1H)、1.70-2.00(m、2H)、1.09-1.14(m、6H); [M+H]⁺ 実測値=539。

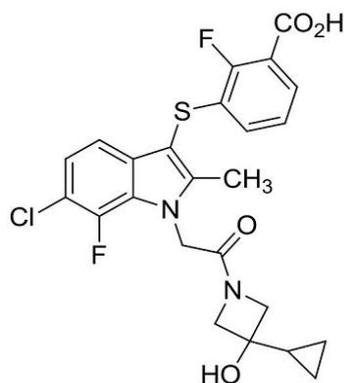
20

【0928】

実施例110: 3-((6-クロロ-1-(2-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)チオ)-2-フルオロ安息香酸(化合物2-63)

【0929】

【化 2 1 4】



30

【0930】

表題化合物(2-63)を、工程1のメチル3-[(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)スルファニル]-2-フルオロ-安息香酸および工程3の3-シクロプロピルアゼチジン-3-オール塩酸塩を用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): 7.12-7.21(m、3H)、6.78(t、1H)、6.39(dt、1H)、5.08(m、2H)、4.00(s、2H)、3.70(dd、2H)、2.40(s、3H)、1.20(m、1H)、0.25-0.45(m、4H); [M+H]⁺ 実測値=507。

40

【0931】

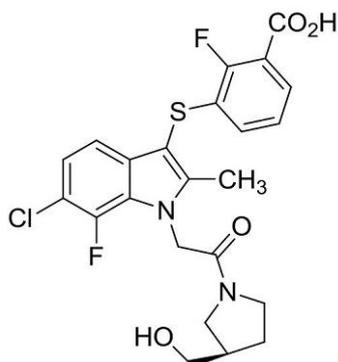
実施例111: (R)-3-((6-クロロ-7-フルオロ-1-(2-(3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インド

50

ール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 64)

【0932】

【化215】



10

【0933】

表題化合物 (2-64) を、工程 1 のメチル 3 - [(6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) スルファニル] - 2 - フルオロ - 安息香酸および工程 3 の D - プロリノールを用いて、実施例 14 のための手順を使用して調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : 7.07 - 7.20 (m、3 H)、6.77 (t、1 H)、6.38 (m、1 H)、5.12 - 5.26 (m、2 H)、4.77 (m、1 H)、3.08 - 3.80 (m、6 H)、2.38 (s、3 H)、1.60 - 2.30 (m、4 H) ; [M - H] $^+$ 実測値 = 493。

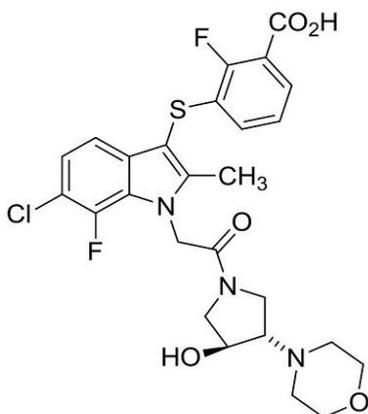
20

【0934】

実施例 112 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - ((3 S , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - モルホリノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 65)

【0935】

【化216】



30

【0936】

表題化合物 (2-65) を、工程 1 のメチル 3 - [(6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) スルファニル] - 2 - フルオロ - 安息香酸および工程 3 の (±) - トランス - 4 - (4 - モルホリニル) 3 - ピロリジノール二塩酸塩を用いて、実施例 14 のための手順を使用して調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : 7.10 - 7.19 (m、3 H)、6.78 (t、1 H)、6.38 (m、1 H)、5.46 (br s、1 H)、5.18 - 5.23 (m、2 H)、4.27 (m、1 H)、3.87 (m、1 H)、3.52 - 3.64 (m、5 H)、3.26 - 3.40 (m、2 H)、3.50 (m、2 H)、3.14 (m、0.5 H)、2.86 (m、0.5 H)、2.38 - 2.74 (m、5 H) ; [M - H] $^+$ 実測値 = 564。

40

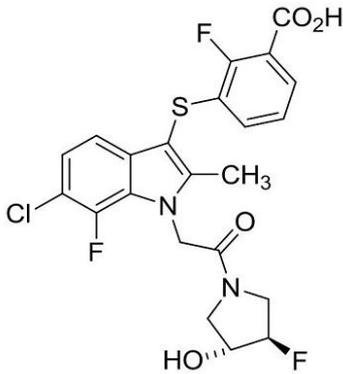
【0937】

50

実施例 113 : 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - ((3 R、4 R) 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 66)

【 0938 】

【 化 217 】



10

【 0939 】

表題化合物 (2 - 66) を、工程 1 のメチル 3 - [(6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) スルファニル] - 2 - フルオロ - 安息香酸および工程 3 の rac - (3 R、4 R) - 4 - フルオロ - 3 - ピロリジノールを用いて、実施例 14 のための手順を使用して調製した。[M + Na] ⁺ 実測値 = 521。

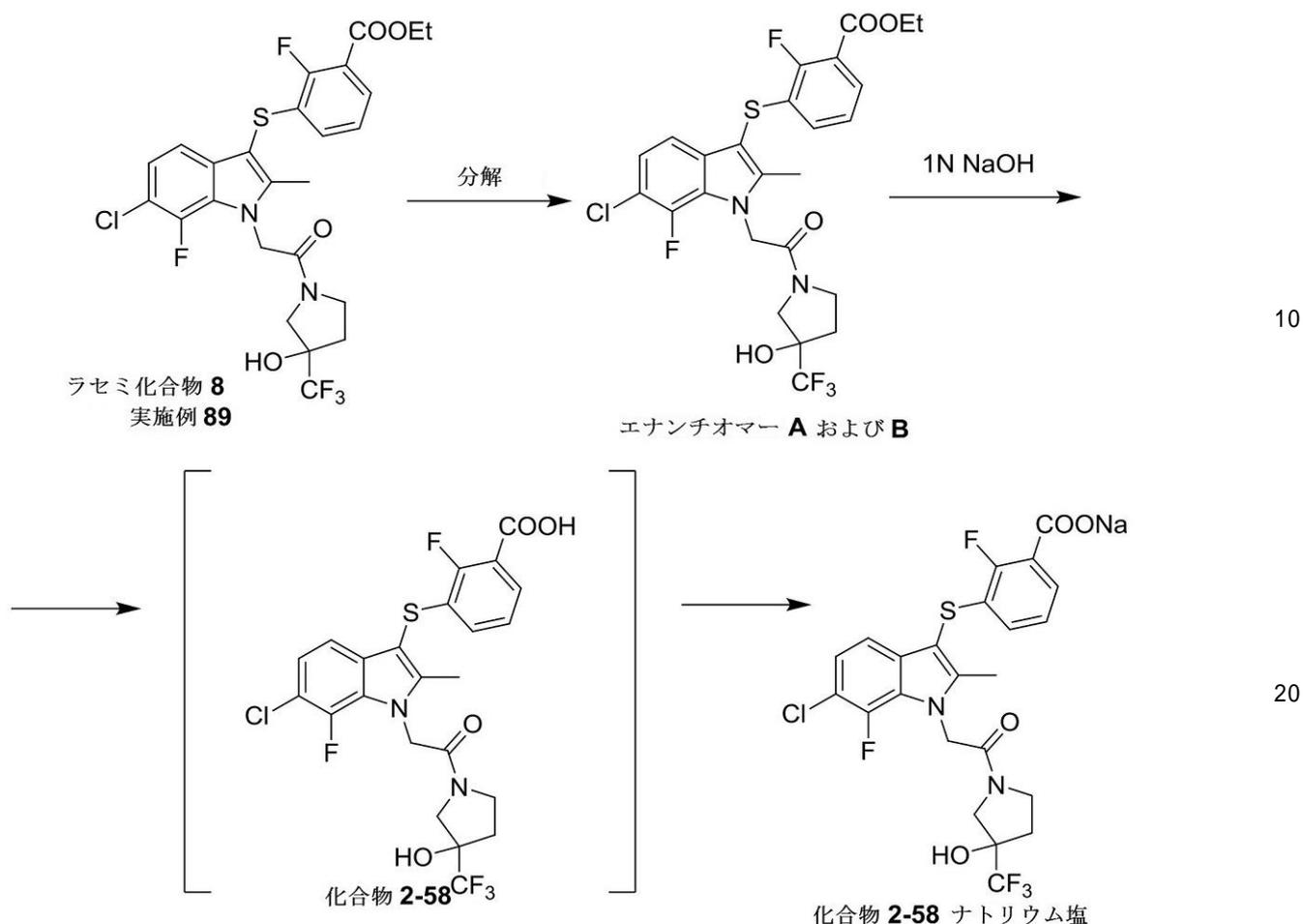
20

【 0940 】

実施例 114 : ナトリウム (S) - 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸エナンチオマー A (化合物 2 - 58 ナトリウム塩)

【 0941 】

【化 2 1 8】



10

20

【0942】

分解：エチル 3 - ((6 - c - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩エナンチオマー **A**

実施例 89 からのラセミ化合物 **8** (11 g) を、90 : 10 の相 A (n - ヘキサン中に 0 . 1 % の TFA) : 相 B (EtOH : MeOH 50 : 50) で溶出する Chiral pak - AD - H カラムを使用して、キラルクロマトグラフィーによって精製した。最初に溶出された化合物を集めて、エナンチオマー **A** (4 . 3 g) を得た。HPLC : 98 . 6 % ; (カラム : Acquity BEH C - 18 (50 × 2 . 1 mm、1 . 7 μ) ; RT 3 . 10 分。ACN : 0 . 025 % の TFA ; 0 . 5 mL / 分) 。 LC - MS : [M + H] ⁺ 実測値 = 577 . 5 。

【0943】

ナトリウム 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩エナンチオマー **A** (化合物 **2 - 58** ナトリウム塩)

THF : 水 (3 : 1) (30 mL) 中の化合物エナンチオマー **A** (4 . 35 g、7 . 54 mmol) の溶液に、室温で 1 M の水性の NaOH 溶液 (7 . 92 mL、7 . 92 mmol) を加え、一晩 60 ° で加熱した。翌日、追加の 1 M の水性の NaOH 溶液 (0 . 23 mL、0 . 23 mmol) を、反応物に加え、5 . 5 時間 60 ° で加熱した。反応完了後、溶媒を、除去し、ベージュ色固形物として化合物 **2 - 58** ナトリウム塩 (4 . 30 g、100 %) を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 7 . 20 - 7 . 10 (m、3 H)、6 . 77 (t、1 H)、6 . 40 - 6 . 35 (m、1 H)、5 .

50

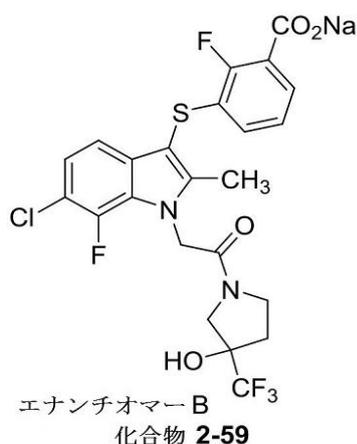
3.15 - 5.16 (m, 2H)、3.91 - 3.69 (m, 5H)、2.36 (d, 3H)、2.17 - 1.97 (m, 2H); LC-MS: [M+H]⁺ 実測値 = 549。

【0944】

実施例 115: ナトリウム (R) - 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩エナンチオマー B (化合物 2 - 59 ナトリウム塩)

【0945】

【化 2 1 9】



10

20

【0946】

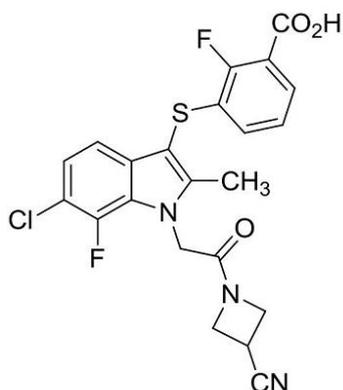
工程 1 からの第 2 の溶出した化合物を、収集し、加水分解した以外は、表題化合物を、実施例 114 のための手順を使用して調製し、表題化合物 (化合物 2 - 59 ナトリウム塩) を得た。

【0947】

実施例 116: 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (3 - シアノアゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 67)

【0948】

【化 2 2 0】



30

40

【0949】

表題化合物 (2 - 67) を、工程 1 のメチル 3 - [(6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル)スルファニル] - 2 - フルオロ - 安息香酸および工程 3 の 3 - アゼチジんカルボニトリル塩酸塩を用いて、実施例 14 のための手順を使用して調製した。[M+H]⁺ 実測値 = 476。

【0950】

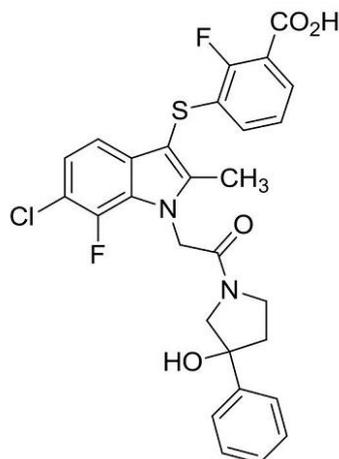
実施例 117: 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - phenylピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) -

50

2 - オキシエチルチオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 68)

【0951】

【化221】



10

【0952】

表題化合物 (2 - 68) を、工程 1 のメチル 3 - [(6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) スルファニル] - 2 - フルオロ - 安息香酸および工程 3 の (R, S) - 3 - フェニル - 3 - ピロリジノールを用いて、実施例 14 のための手順を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 7.47 - 7.61 (m, 2H)、7.12 - 7.42 (m, 6H)、6.78 (t, 1H)、6.39 (m, 1H)、5.60 (br s, 1H)、5.18 - 5.29 (m, 2H)、3.65 - 3.92 (m, 3H)、3.40 - 3.60 (m, 2H)、2.39 (s, 1.5H)、2.41 (s, 1.5H)、2.18 (m, 1H); [M + Na]⁺ 実測値 = 579。

20

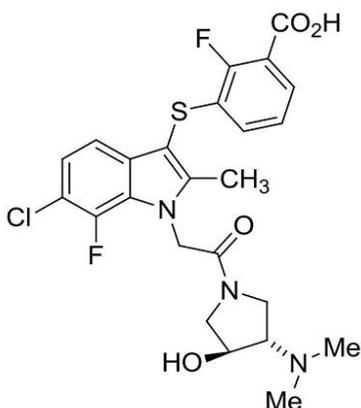
【0953】

実施例 118 : 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - ((3S, 4S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)) - 2 - オキシエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 69)

30

【0954】

【化222】



40

【0955】

表題化合物 (2 - 69) を、工程 1 のメチル 3 - [(6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) スルファニル] - 2 - フルオロ - 安息香酸および工程 3 の (±) - トランス - 4 - (ジメチルアミノ) 3 - ピロリジノール二塩酸塩を用いて、実施例 14 のための手順を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 10.11 (br s, 1H)、7.57 (t, 1H)、7.14 - 7

50

. 19 (m, 2H)、7.05 (m, 1H)、6.74 (m, 1H)、5.20 - 5.30 (m, 2H)、4.90 - 4.53 (m, 2H)、4.14 (m, 1H)、3.65 - 4.00 (m, 2H)、3.48 (m, 1H)、2.84 (br m, 6H)、2.40 (s, 3H); [M+H]⁺ 実測値 = 524。

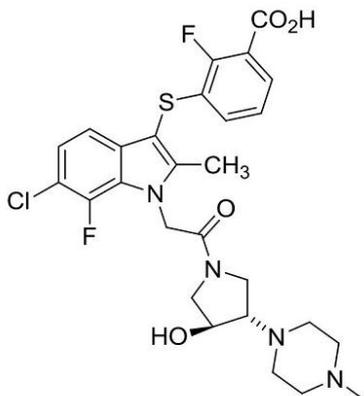
【0956】

実施例 119: 3 - ((6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - ((3S, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 70)

【0957】

10

【化223】



20

【0958】

表題化合物 (2 - 70) を、工程 1 のメチル 3 - [(6 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) スルファニル] - 2 - フルオロ - 安息香酸および (±) 工程 3 の - トランス - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 3 - ピロリジノール・トリヒドロクロリドを用いて、実施例 14 のための手順を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): 7.10 - 7.20 (m, 3H)、6.79 (t, 1H)、6.38 (m, 1H)、4.20 (m, 1H)、3.88 (m, 1H)、3.52 - 3.63 (m, 2H)、3.36 (m, 1H)、3.14 (m, 0.5H)、2.85 (m, 0.5H)、2.50 - 2.75 (m, 5H)、2.20 - 2.45 (m, 8H)、2.10 - 2.14 (m, 3H); [M+H]⁺ 実測値 = 579。

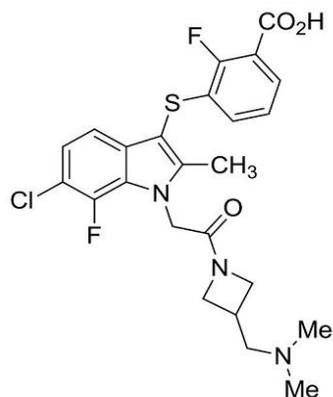
30

【0959】

実施例 120: 3 - ((6 - クロロ - 1 - (2 - (3 - ((ジメチルアミノ) メチル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸 (化合物 2 - 71)

【0960】

【化224】



40

【0961】

50

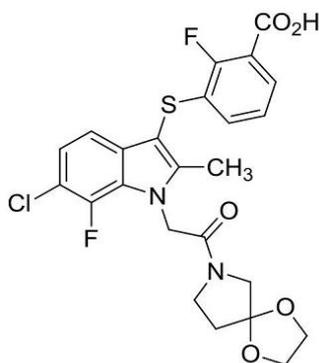
表題化合物(2-71)を、工程1のメチル3-[(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)スルファニル]-2-フルオロ-安息香酸および工程3のアゼチジン-3-イル-N,N-ジメチルメタンアミン二塩酸塩を用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): 9.56(br s、1H)、7.57(m、1H)、7.14-7.22(m、2H)、7.06(t、1H)、6.75(dt、1H)、4.98-5.13(m、2H)、4.43(t、1H)、4.04-4.12(m、2H)、3.79(m、1H)、3.40-3.50(m、2H)、3.14(m、1H)、2.78(s、3H)、2.77(s、3H)、2.41(s、3H); [M+H]⁺ 実測値=508。

【0962】

実施例121: 3-(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1-(2-オキシ-2-(1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナノ-7-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)-2-フルオロ安息香酸(化合物2-72)

【0963】

【化225】



【0964】

表題化合物(2-72)を、工程1のメチル3-[(6-クロロ-7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)スルファニル]-2-フルオロ-安息香酸および工程3の1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナンを用いて、実施例14のための手順を使用して調製した。[M+Na]⁺ 実測値=545

【0965】

実施例122: ナトリウム3-(2,6-ジクロロ-7-フルオロ-1-(2-オキシ-2-(スピロ[シクロブタン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)-2-フルオロ安息香酸塩(化合物4-121 ナトリウム塩)

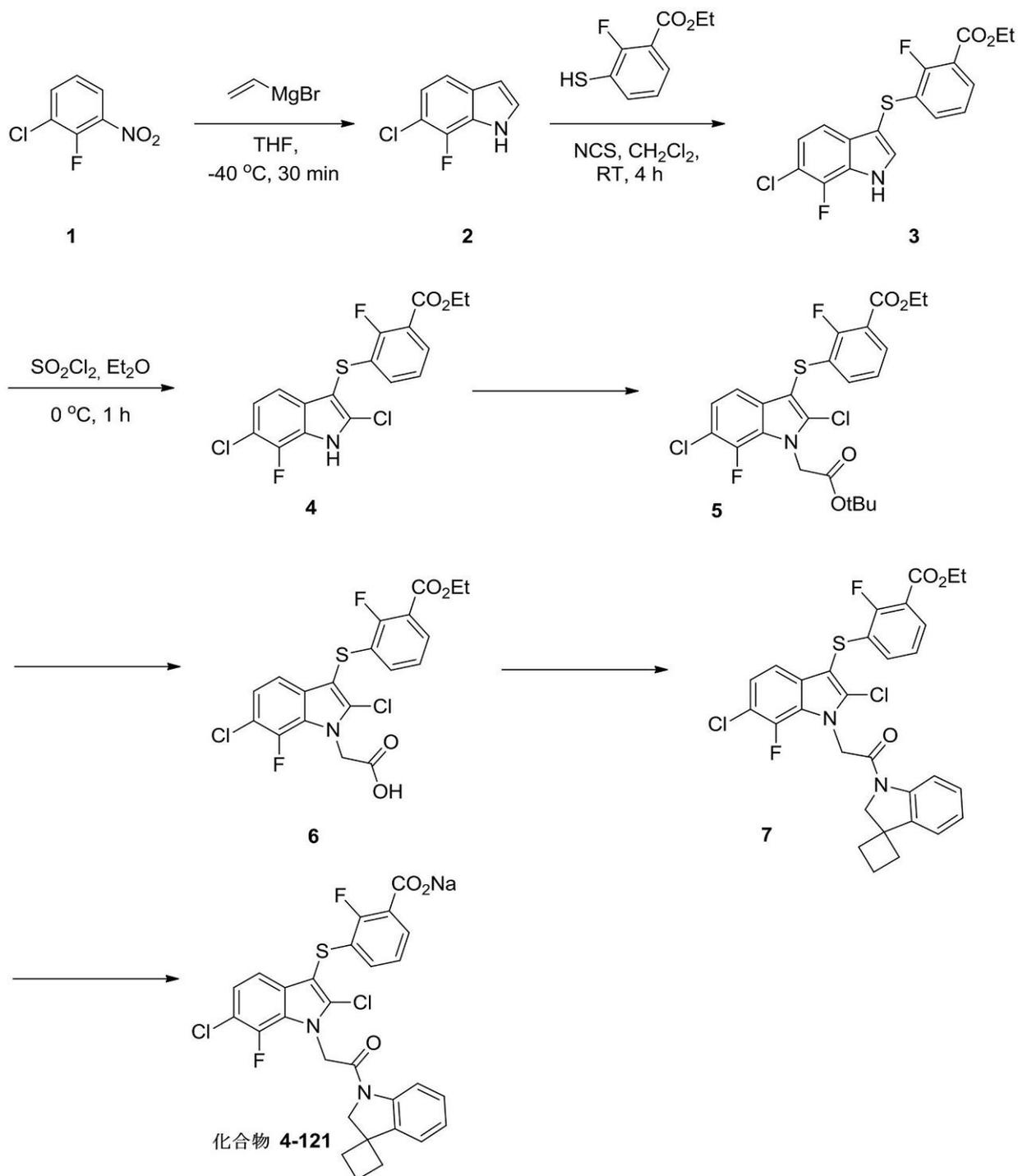
【0966】

10

20

30

【化 2 2 6】



10

20

30

40

50

【0967】

工程 1：6-クロロ-7-フルオロ-1H-インドール(2)

不活性雰囲気下での THF (100 mL) 中の 1-クロロ-2-フルオロ-3-ニトロベンゼン 1 (10.0 g、56.98 mmol) の攪拌した溶液に、室温でビニル臭化マグネシウム (THF 溶液中に 1 M; 170 mL、170.94 mmol) を加え、-40 に冷却し、30 分間攪拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、飽和した NH₄Cl 溶液 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、NH₄Cl 溶液 (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。これを、2%の EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、茶色油として化合物 2 (1.1 g、11.4%) を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃)

3) : 8.36 (br s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.08 - 7.05 (m, 1H), 6.56 - 6.54 (m, 1H)。

【0968】

工程2 : エチル3 - (6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (3)

不活性雰囲気下でのCH₂Cl₂ (30 mL) 中のエチル2 - フルオロ - 3 -メルカプト安息香酸塩 (1.18 g, 5.91 mmol) の攪拌した溶液に、室温でNCS (792 mg, 5.91 mmol) を加え、1時間攪拌した。これに、CH₂Cl₂ (20 mL) 中の化合物2 (1.0 g, 5.91 mmol) を、室温で加え、4時間攪拌した。混合物を、水 (40 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 60 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、精製し (シリカゲル; 10% の EtOAc / ヘキサン)、薄茶色固形物として化合物3 (1.2 g, 55%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : 12.60 (br s, 1H), 8.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 4.34 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS (ESI) : m/z [M + H]⁺ 実測値 = 368.6。

10

【0969】

工程3 : エチル3 - ((2, 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (4)

Et₂O (10 mL) 中の化合物3 (750 mg, 2.04 mmol) の攪拌した溶液に、不活性雰囲気下での0 でEt₂O (5 mL) 中の塩化スルフリル (0.18 mL (2.25 mmol)) を加え、1時間攪拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、氷冷水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、精製し (シリカゲル; 3% の EtOAc / ヘキサン)、薄茶色固形物として化合物4 (314 mg, 38%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : 13.54 (s, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 4.33 (q, 2H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC - MS (ESI) : m/z [M - H]⁺ 実測値 = 400.2。

20

30

【0970】

工程4 : エチル3 - ((1 - (2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) - 2, 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル)チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (5)

THF (2 mL) 中のインドール4 (100 mg, 0.25 mmol) の攪拌した溶液に、tert - ブチル2 - プロモ酢酸 (97 mg, 0.498 mmol)、およびK₂CO₃ (103 mg, 0.74 mmol) を加えた。反応混合物を、16時間65 で攪拌し、その後、揮発性物質を真空下で蒸発させた。残留物を、水 (3 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、精製し (シリカゲル; 10% の EtOAc / ヘキサン)、琥珀油として化合物5 (115 mg, 89%) を得た。

40

【0971】

工程5 : 2 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - ((3 - (エトキシカルボニル) - 2 - フルオロフェニル)チオ) - 7 - フルオロ - 1H - インドール - 1 - イル)酢酸 (6)

CH₂Cl₂ (2 mL) 中の化合物5 (115 mg, 0.22 mmol) の攪拌した溶液に、不活性雰囲気下での0 でTFA (0.3 mL) を加え、室温に暖め、16時間攪

50

拌した。揮発性物質を真空内で除去した。残留物を、ジエチルエーテルで粉碎し、黄褐色固形物として化合物6 (100 mg)を得た。

【0972】

工程6：エチル3 - ((2 , 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロブタン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (7)

CH₂Cl₂ (1 mL) 中の化合物6 (35 mg , 0 . 076 mmol) の攪拌した溶液に、HATU (43 . 3 mg , 0 . 114 mmol) を加え、その後、スピロ [シクロブタン - 1 , 3 ' - インドリン] (15 . 7 mg , 0 . 099 mmol) およびDIEA (46 μL , 0 . 266 mmol) を加えた。反応混合物を、16時間周囲温度で攪拌した。揮発性物質を真空内で除去し、残留物を、水 (10 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (3 × 7 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、精製し (シリカゲル、EtOAc / ヘキサン) 、帯黄色固形物として化合物7 (38 . 6 mg , 84 %) を得た。

【0973】

工程7：ナトリウム3 - ((2 , 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロブタン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (化合物4 - 121 ナトリウム塩)

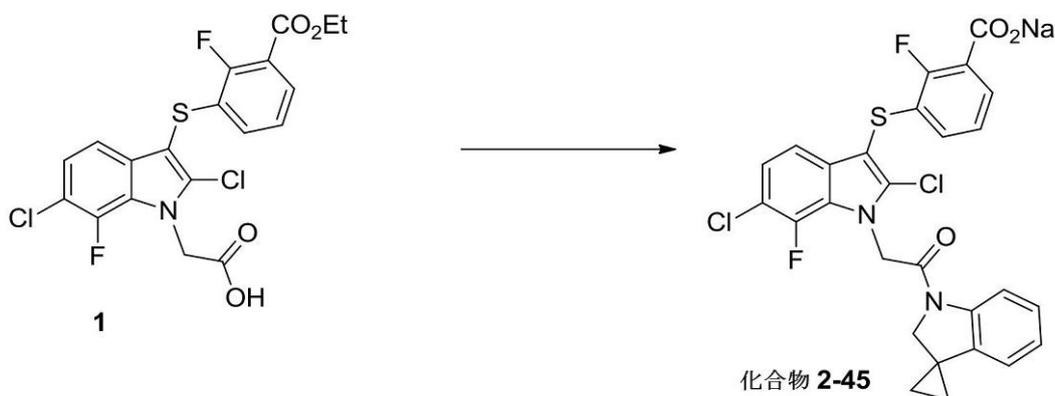
THF / MeOH / H₂O (2 : 1 : 1 , 1 . 5 mL) 中のエステル7 (38 . 6 mg , 0 . 064 mmol) の溶液に、水性の1NのNaOH (0 . 064 mmol) を加え、結果として生じる溶液を、3時間60 で加熱した。反応混合物を、真空内で濃縮した。残留物を、アセトニトリルで粉碎し、白色固形物 (29 . 9 mg , 81 . 4 %) として表題化合物 (4 - 121 ナトリウム塩) を得た。LCMS [M + Na]⁺ 実測値 = 595。

【0974】

実施例123：ナトリウム3 - ((2 , 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (化合物2 - 45 ナトリウム塩)

【0975】

【化227】



【0976】

実施例122の手順に従うが、スピロ [シクロブタン - 1 , 3 ' - インドリン] の代わりにスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - インドリン] を使用して、表題化合物 (2 - 45) を、白色固形物として得た。LCMS [M + Na]⁺ 実測値 = 582。

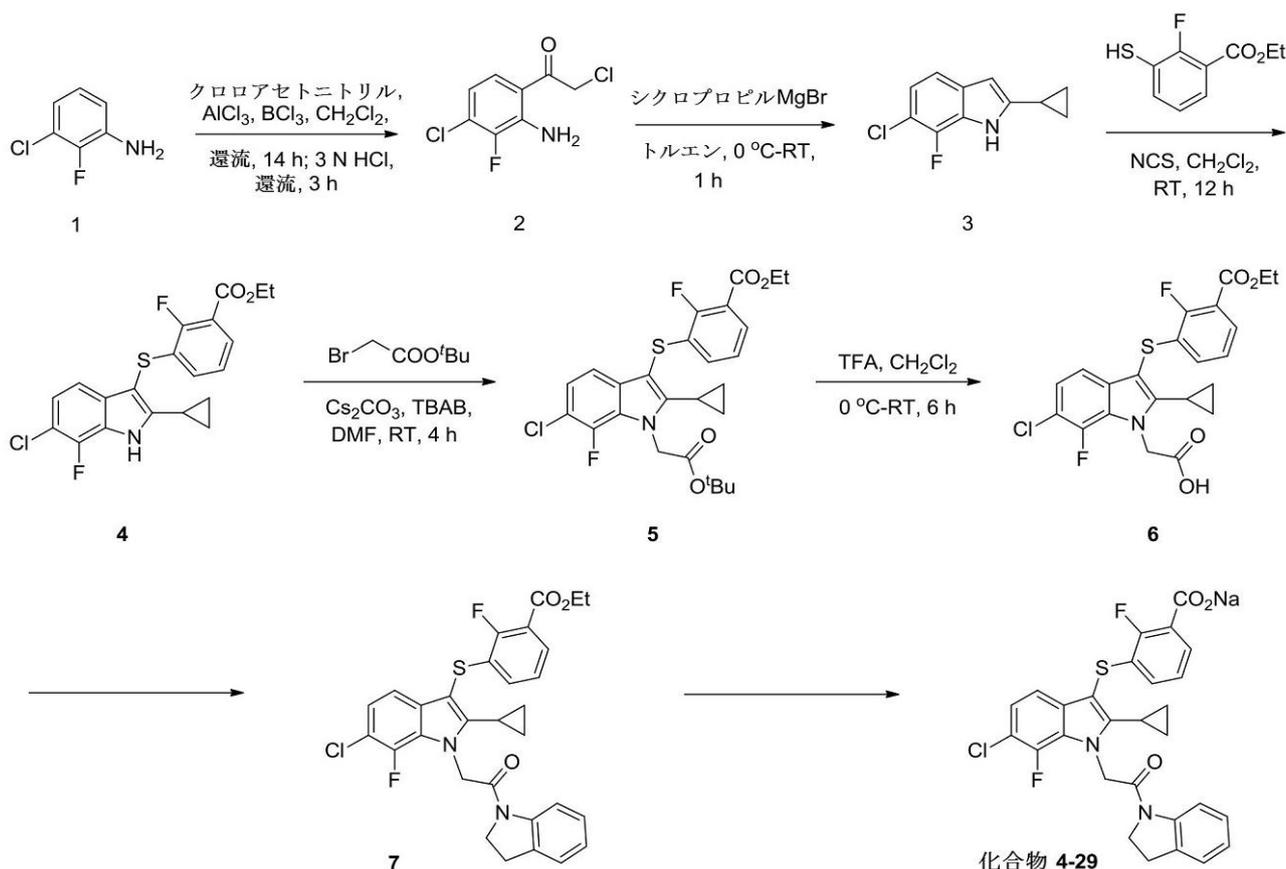
【0977】

実施例124：ナトリウム3 - ((6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (インドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)

チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (化合物 4 - 29 ナトリウム塩)

【0978】

【化228】



10

20

40

50

【0979】

工程 1 : 1 - (2 - アミノ - 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - クロロエタン - 1 - オン (2)

CH₂Cl₂ (80 mL) 中の AlCl₃ (10.0 g、75.01 mmol) および BCl₃ (n - ヘキサン中に 1 M、74 mL、75.01 mmol) の攪拌した溶液に、不活性雰囲気下で 0 で CH₂Cl₂ (20 mL) 中の 3 - クロロ - 2 - フルオロアニリン 1 (9.0 g、6.18 mmol) を加え、その後、クロロアセトニトリル (11.6 g、153.64 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を、30 分間室温で攪拌し、さらに 14 時間還流まで加熱した。その後、反応混合物を、0 に冷却し、水性の 3 N の HCl (100 mL) を加え、還流まで温度を上昇させて、3 時間攪拌した。混合物を、室温に冷却し、水 (50 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 150 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、n - ペンタンで粉砕することによって精製し、オフホワイト固形物として化合物 2 (4.5 g、33%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) : 7.61 (d、J = 9.0 Hz、1 H)、7.35 (br s、2 H)、6.72 (d、J = 9.0 Hz、1 H)、5.06 (s、2 H)。

【0980】

工程 2 : 6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 1 H - インドール (3)

トルエン (50 mL) 中の化合物 2 (4.5 g、20.3 mmol) の攪拌した溶液に、不活性雰囲気下で 0 でシクロプロピル - MgBr (THF 中に 0.5 M、102.0 mL、50.9 mmol) を加えた。反応混合物を、15 分間 0 で攪拌し、その後、さらに 1 時間室温に暖めた。混合物を、飽和した (sat.) NH₄Cl (10 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 75 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、精製し (シリカ

ゲル；1%のEtOAc/ヘキサン)、オフホワイト固形物として化合物3(2.7g、63%)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆): 11.55(s、1H)、7.18(d、J=8.5Hz、1H)、6.97(dd、J=8.5、6.5Hz、1H)、6.16(s、1H)、2.03-1.99(m、1H)、0.99-0.96(m、2H)、0.83-0.80(m、2H); LC-MS: m/z [M-H]⁺ 実測値=208.1。

【0981】

工程3: エチル3-(6-クロロ-2-シクロプロピル-7-フルオロ-1H-インドール-3-イル)チオ)-2-フルオロ安息香酸塩(4)

不活性雰囲気下でのCH₂Cl₂(10mL)中のエチル2-フルオロ-3-メルカプト安息香酸塩(190mg、0.95mmol)の攪拌した溶液に、室温でNCS(128mg、0.95mmol)を加え、1時間攪拌した。これに、CH₂Cl₂(5mL)中のインドール3(200mg、0.95mmol)を、室温に加え、12時間攪拌した。混合物を、水(50mL)で希釈し、CH₂Cl₂(3×50mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、ブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、精製し(シリカゲル; 5-10%のEtOAc/ヘキサン)、薄ピンク色固形物として化合物4(300mg、77%)を得た。

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): 11.91(s、1H)、7.89-7.84(m、1H)、7.57(t、J=8.0Hz、1H)、7.14-7.07(m、2H)、6.78(t、J=8.0Hz、1H)、4.35-4.29(m、2H)、2.32-2.25(m、1H)、1.33-1.28(m、3H)、1.15-1.10(m、2H)、1.08-1.03(m、2H); LC-MS(ESI): m/z [M-H]⁺ 実測値=406.3。

【0982】

工程4: エチル3-(1-(2-(tert-ブチル)-2-オキソエチル)-6-クロロ-2-シクロプロピル-7-フルオロ1H-インドール-3-イル)チオ)-2-フルオロ安息香酸塩(5)

DMF(5mL)中の化合物4(100mg、0.24mmol)の攪拌した溶液に、不活性雰囲気下での室温でtert-ブチル2-プロモ酢酸(48mg、0.24mmol)、Cs₂CO₃(160mg、0.49mmol)を加え、その後、Bu₄NBr(飽和した)を加え、4時間攪拌した。混合物を、水(20mL)で希釈し、EtOAc(3×20mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、精製し(シリカゲル; 3%のEtOAc/ヘキサン)、オフホワイト固形物として化合物5(120mg、93%)を得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃): 7.60(t、J=6.5Hz、1H)、7.18(d、J=7.5Hz、1H)、7.08-7.05(m、1H)、6.90(t、J=8.0Hz、1H)、6.67-6.66(m、1H)、5.15(s、2H)、4.42(q、2H)、1.72-1.69(m、1H)、1.43(s、9H)、1.42-1.40(m、3H)、1.08-1.04(m、2H)、0.95-0.93(m、2H); LC-MS: m/z [M+H]⁺ 実測値=522.5。

【0983】

工程5: 2-(6-クロロ-2-シクロプロピル-3-(3-(エトキシカルボニル)-2-フルオロフェニル)チオ)-7-フルオロ-1H-インドール-1-イル)酢酸(6)

CH₂Cl₂(5mL)中の化合物5(120mg、0.23mmol)の攪拌した溶液に、不活性雰囲気下での0 でTFA(0.5mL)を加え、室温に暖め、6時間攪拌した。揮発性物質を真空内で除去した。残留物を、水(10mL)で希釈し、水性の飽和したNaHCO₃(15mL)で塩基化し、CH₂Cl₂(3×20mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、使用されたオフホワイト固形物として化合物6(100mg)を得て、これを精製なしで使用した。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): 13.20 (br s, 1H)、7.59 - 7.56 (m, 1H)、7.20 - 7.08 (m, 3H)、6.68 - 6.65 (m, 1H)、5.27 (s, 2H)、4.35 - 4.31 (m, 2H)、1.92 - 1.89 (m, 1H)、1.33 - 1.30 (m, 3H)、1.09 - 1.04 (m, 2H)、0.83 - 0.82 (m, 2H); LC-MS: m/z [M-H] $^+$ 実測値 = 464.8。

【0984】

工程6: エチル 3 - ((6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (インドリン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (7)

CH_2Cl_2 (1 mL) 中の化合物 6 (25 mg 0.053 mmol) の攪拌した溶液に、HATU (30 mg, 0.079 mmol) を加え、その後、インドリン (9 mg, 0.074 mmol) および DIEA (27 μL , 0.159 mmol) を加えた。反応混合物を、16 時間周囲温度で攪拌した。揮発性物質を真空内で除去した。残留物を、水 (10 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (3 \times 7 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、精製し (シリカゲル、EtOAc / ヘキサン)、オフホワイト固形物として化合物 7 (23 mg, 77%) を得た。

【0985】

工程7: ナトリウム 3 - ((6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (インドリン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (化合物 4 - 29 ナトリウム塩)

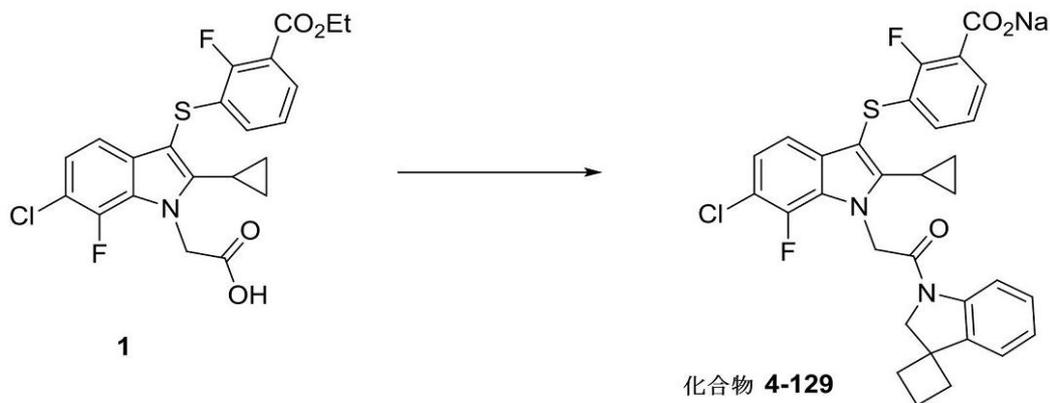
THF / MeOH / H_2O (2 : 1 : 1, 1.5 mL) 中の化合物 7 (23 mg, 0.040 mmol) の溶液に、水性の 1 N の NaOH (0.040 mmol) を加え、結果として生じる溶液を、3 時間 60 で加熱した。反応混合物を、真空内で濃縮し、白色固形物 (20 mg, 89%) として表題化合物 (4 - 29 ナトリウム塩) を得た。LCMS [M+H] $^+$ 実測値 = 539。

【0986】

実施例 125: ナトリウム 3 - ((6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 1 - (2 - オキシ - 2 - (スピロ [シクロブタン - 1, 3' - インドリン] - 1' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (化合物 4 - 129 ナトリウム塩)

【0987】

【化229】



【0988】

実施例 124 の手順に従うが、工程 6 のインドリンの代わりにスピロ [シクロブタン - 1, 3' - インドリン] を使用して、オフホワイト固形物として表題化合物 (4 - 129 ナトリウム塩) を得た。LCMS [M+H] $^+$ 実測値 = 580。

【0989】

10

20

30

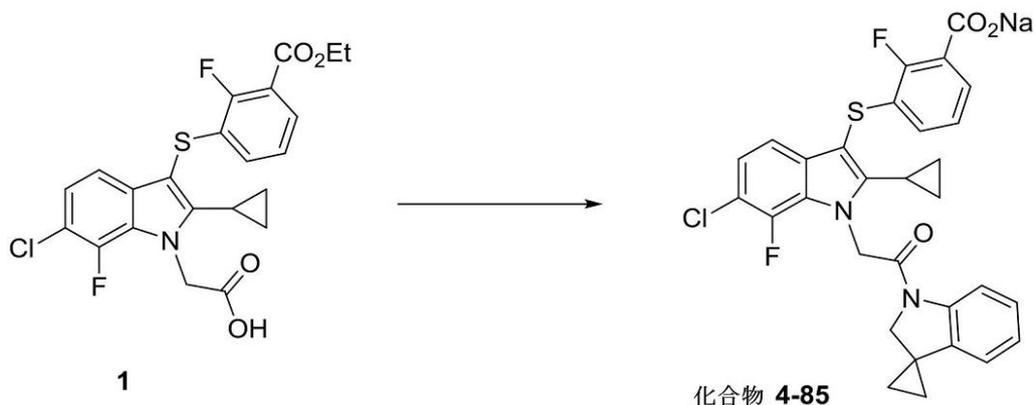
40

50

実施例 126 : ナトリウム 3 - ((6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 1 - (2 - オキソ - 2 - (スピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (化合物 4 - 85 ナトリウム塩)

【 0 9 9 0 】

【 化 2 3 0 】



10

【 0 9 9 1 】

実施例 124 の手順に従うが、工程 6 のインドリンの代わりにスピロ [シクロプロピル - 1 , 3 ' - インドリン] を使用して、オフホワイト固形物として表題化合物 (4 - 85 ナトリウム塩) を得た。LCMS [M + Na] ⁺ 実測値 = 587。

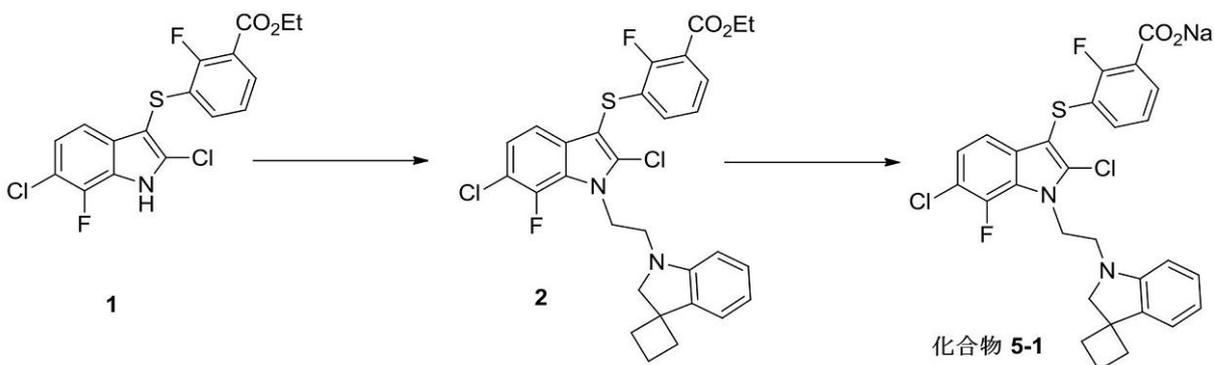
20

【 0 9 9 2 】

実施例 127 : ナトリウム 3 - ((2 , 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (スピロ [シクロブタン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (化合物 5 - 1 ナトリウム塩)

【 0 9 9 3 】

【 化 2 3 1 】



30

【 0 9 9 4 】

工程 1 : エチル 3 - ((2 , 6 - d - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (スピロ [シクロブタン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (2)

40

インドール 1 (例 122 工程 3 ; 50 mg、0.124 mmol)、および THF (2.0 mL) 中のプロモエチル - 1 ' 2 - ジヒドロスピロ [シクロブタン - 1 , 3 ' - インドール] (0.161 mmol) の溶液に、NaI (0.124 mmol) および Cs₂CO₃ (0.372 mmol) を加えた。反応混合物を、72 時間 65 °C で加熱した。有機物を、真空内で蒸発させた。残留物を、水で希釈した。水相を、EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。有機質層を、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製生成物を、EtOAc - ヘキサンで溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、オフホワイト固形物 (43 mg、59%) として表題化合物を得た。LCMS [M + H] ⁺ 実測値 = 587。

50

【0995】

工程2：ナトリウム3-((2,6-ジクロロ-7-フルオロ-1-(2-(スピロ[シクロブタン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)-2-フルオロ安息香酸塩(化合物5-1 ナトリウム塩)

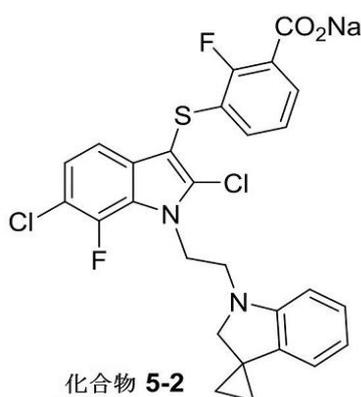
THF/MeOH/H₂O(3:1:1、1.5mL)中のインドール2(43mg、0.073mmol)の溶液に、水性の1NのNaOH(0.073mmol)を加え、結果として生じる懸濁液を、16時間60℃で加熱した。反応混合物を、真空内で濃縮し、オフホワイト固形物(35mg、83%)として表題化合物(5-1 ナトリウム塩)を得た。LCMS[M+H]⁺ 実測値=559。

【0996】

実施例128：ナトリウム3-((2,6-ジクロロ-7-フルオロ-1-(2-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)-2-フルオロ安息香酸塩(化合物5-2 ナトリウム塩)

【0997】

【化232】



【0998】

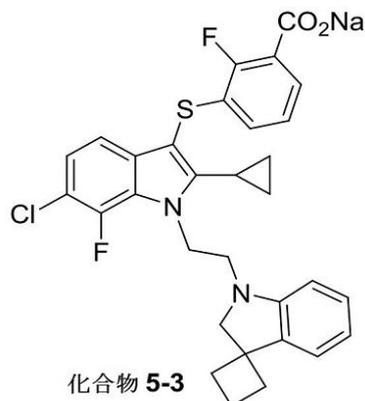
実施例127の工程1および2の手順に従うが、プロモエチル-1'2-ジヒドロスピロ[シクロブタン-1,3'-インドール]の代わりにプロモエチル-1,2-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,3-インドール]を使用して、淡黄色固形物として表題化合物(5-2 ナトリウム塩)を得た。LCMS[M+H]⁺ 実測値=545。

【0999】

実施例129：ナトリウム3-((6-クロロ-2-シクロプロピル-7-フルオロ-1-(2-(スピロ[シクロブタン-1,3'-インドリン]-1'-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)チオ)-2-フルオロ安息香酸塩(化合物5-3 ナトリウム塩)

【1000】

【化233】



【1001】

実施例 127 の工程 1 および 2 の手順に従うが、出発物質としてエチル 3 - ((2 , 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩の代わりにエチル 3 - ((6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (実施例 124、工程 3) を使用して、オフホワイト固形物 (30 mg、90%) として表題化合物 (5 - 3 ナトリウム塩) を得た。LCMS [M + H] ⁺ 実測値 = 566。

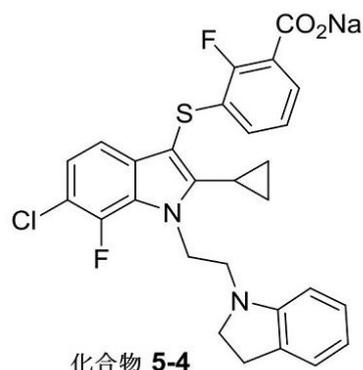
【 1002 】

実施例 130 : ナトリウム 3 - ((6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (インドリン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (化合物 5 - 4 ナトリウム塩)

10

【 1003 】

【 化 234 】



20

【 1004 】

実施例 129 の手順に従うが、プロモエチル - 1'2 - ジヒドロスピロ [シクロブタン - 1 , 3' - インドール] の代わりにプロモエチルインドリンを使用して、オフホワイト固形物として表題化合物 (5 - 4 ナトリウム塩) を得た。LCMS [M + H] ⁺ 実測値 = 525。

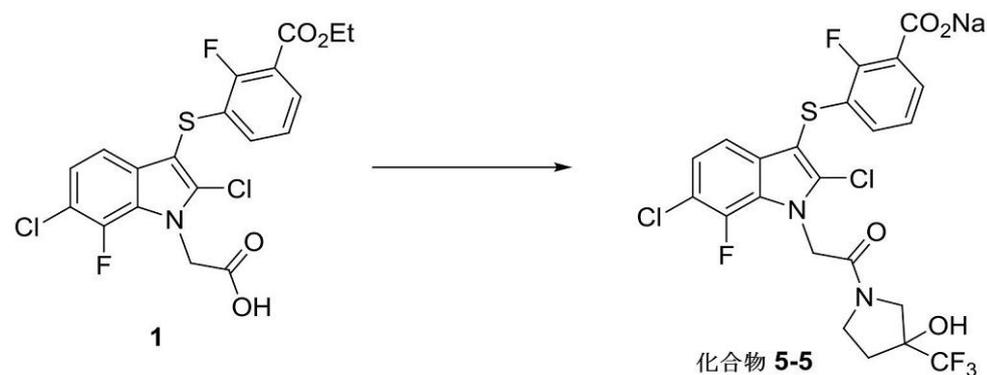
【 1005 】

実施例 131 : ナトリウム 3 - ((2 , 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 1 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) チオ) - 2 - フルオロ安息香酸塩 (化合物 5 - 5 ナトリウム塩)

30

【 1006 】

【 化 235 】



40

【 1007 】

実施例 122 の手順に従うが、工程 6 のスピロ [シクロブタン - 1 , 3' - インドリン] の代わりに 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 3 - オール塩酸塩を使用して、表題化合物 (5 - 5 ナトリウム塩) を得た。LCMS [M + Na] ⁺ 実測値 = 591。

【 1008 】

実施例 132 : ナトリウム 3 - ((6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 1

50

【1016】

実施例135：経口溶液

経口送達用の医薬組成物を調製するために、十分な量の本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、（随意の可溶化剤、随意の緩衝液および味覚マスキング賦形剤（*taste masking excipients*）とともに）水に加え、20 mg/mLの溶液を得る。

【1017】

実施例136：経口錠剤

20 - 50重量%の本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、20 - 50重量%の微結晶性セルロース、1 - 10重量%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、および1 - 10重量%のステアリン酸マグネシウムまたは他の適切な賦形剤を混合することによって、錠剤を調製する。錠剤を、直接圧縮によって調製する。圧縮錠剤の全重量を、100 - 500 mgで維持する。

10

【1018】

実施例137：経口カプセル

経口送達用の医薬組成物を調製するために、10 - 500 mgの本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、デンプンまたは他の適切な粉末ブレンドと混合する。混合物を、経口投与に適した、硬ゼラチンカプセルなどの経口剤形に組み込む。

20

【1019】

別の実施形態では、10 - 500 mgの本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、サイズ4のカプセル、またはサイズ1のカプセル（ヒプロメロースまたは硬ゼラチン）に入れ、カプセルを閉じる。

【1020】

実施例138：局所ゲル組成物

薬学的な局所ゲル組成物を調製するために、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、イソプロピルミリスレートおよび精製したアルコールUSPと混合する。結果として生じるゲル混合物を、その後、局所投与に適した、チューブなどの容器に組み込む。

30

【1021】

実施例139：ヒトのオートタキシンアッセイ

ATX活性を、LPAに開裂されたときの基質、リゾホスファチジルコリン（LPC）から放出されたコリンの量を測定することによって、Hep3Bヒト肝細胞癌細胞から濃縮した調整培地中で分析する。調整培地を、コンフルエントな（*confluent*）Hep3B細胞から収集し、Centriprep-30の濾過装置（*Millipore*）を使用して20倍濃縮する。オートタキシン阻害を分析するために、10 - 20 μ Lの濃縮した調整培地を、37 で15分間、DMSO中の2.5 μ Lの試験化合物および72.5 - 82.5 μ Lのlyso-PLD緩衝液（0.2%の脂肪酸なしのヒト血清アルブミンの存在下または欠如下で、100 mMのTris pH9、500 mMのNaCl、5 mMのMgCl₂、5 mMのCaCl₂、0.05%のTriton X-100）でインキュベートする。15分間のインキュベーション後、lyso-PLD緩衝液中で希釈した2 mMのLPC（14:0; *Avanti Polar Lipids Cat # 855575C*）の5 μ lを、100 μ Mの終濃度のために加え、インキュベーションを37 で1.5 - 3時間継続する。50 mMのTris、pH8、4.5 mMのMgCl₂における4.5 mMの4 - アミノアンチピリン、2.7 mMのN - エチル - N - (2 - ヒドロキシ - 3 - スルホプロピル) - m - トルイジン、21 units/mlのワサibelオキシダーゼおよび3 units/mlのコリンオキシダーゼを含有している100 μ lの着色混合物（*color mix*）を加え、555 nmで吸光度を読み込む前に、インキュベーションを室温で15分間継続する。

40

【1022】

50

本明細書に記載されるヒトのオートタキシンアッセイにおける代表的な化合物の例示的な生物学的活性を、以下の表に示す：

【 1 0 2 3 】

【表 6 - 1】

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)
1-1	A
1-2	B
1-3	B
1-4	C
1-5	A
1-6	A
1-7	A
1-8	B
1-9	A
1-10	A
1-11	B
1-12	A
1-13	A
1-14	A
1-15	B
1-16	A
1-17	C
1-18	A
1-19	A
1-20	A
1-21	A
1-22	A
1-24	A
1-25	A
1-26	A
1-31	A
1-32	A
1-33	A
1-34	A
1-35	A
1-36	A
1-37	A
1-38	A
1-39	A
1-40	B
1-41	A
1-42	A
1-44	A
1-45	A
1-46	A
1-48	A
1-49	A
1-50	A
1-51	A
1-52	A
1-53	A
1-58	A
1-59	B
1-60	B

10

20

30

40

【表 6 - 2】

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)
1-61	A
1-62	B
1-63	A
1-64	A
1-65	A
1-66	B
1-67	B
1-68	A
1-69	A
1-70	A
1-71	A
1-72	B
1-73	A
1-74	B
1-75	A
1-76	B
1-77	A
1-78	B
1-79	A
1-80	A
1-81	A
1-82	A
1-83	A
1-84	A
1-85	A
1-86	A
1-87	A
1-88	A
1-89	A
1-90	A
1-91	A
1-92	A
1-93	A
1-94	A
1-95	A
1-96	A
1-97	A
1-98	A
2-1	A
2-3	A
2-45	A
2-54	A
2-55	A
2-56	A
2-57	A
2-58	A
2-59	A
2-60	A
2-61	A
2-62	A

10

20

30

40

【表 6 - 3】

化合物番号	IC ₅₀ (μM)
2-63	A
2-64	A
2-65	A
2-66	A
2-67	A
2-68	A
2-69	A
2-70	A
2-71	A
2-72	A
2-73	A
2-74	A
2-75	A
3-23	A
3-96	A
3-104	A
3-220	A
3-221	A
4-29	A
4-85	A
4-121	A
4-129	A
5-1	A
5-2	A
5-3	A
5-4	A
5-5	A
5-6	A
5-7	B

10

20

30

Aは $\leq 0.5 \mu\text{M}$ である; Bは $> 0.5 \mu\text{M}$ であるが $\leq 3 \mu\text{M}$ である;

C $> 3 \mu\text{M}$ である。

【 1 0 2 6 】

実施例 1 4 0 : ヒトの全血オートタキシンアッセイ

ヒトの全血中のATX活性の阻害を、37 での延長したインキュベーション後に血漿中で20 : 4のLPAの濃度を測定することによって分析する。血液を、同意を得たヒトのボランティアから採取してヘパリンパキュテナーチューブに入れ、200 μlの分割量を、DMSO中の2 μlの試験化合物またはDMSO単独に加える。ビヒクルチューブの幾つかを、4 で10分間800 x gで直ちに遠心分離にかけ、血漿を、20 : 4のLPAのベースライン濃度を測定する処理のために除去した。ビヒクルまたは試験化合物を含有している残りの血液サンプルを、4 で10分間800 x gで遠心分離にかける前に4時間37 でインキュベートして、血漿を得る。血漿を、以下の通りにLCMSのために処理する: 40 μlの血漿を除去し、内部標準として125 ng/mlの17 : 0のLPAを含有している5容量の(volumes of)メタノールを加え、混合物を、4 で10分間4000 x gで遠心分離にかける前に10分間-20 でインキュベートした。150 μlの上清を、LCMSによる20 : 4のLPA濃度の分析のために、96ウェルのプレートに移し、100 μlの有機溶液(90 : 10 : 0.1の水/アセトニトリル/水酸化アンモニウム)で希釈した。20 : 4のLPAおよび内部標準(LPA 17 : 0)を、多重反応モニタリング(MRM)によって陰イオンモード(ESI)で四重極質

40

50

量分析計 (ABI Sciex 4000 Q Trap) 上で分析した。移動相は、90%の水 / 10%のアセトニトリル (溶媒 A) 中に 0.1%の水酸化アンモニウムおよび 90%のアセトニトリル / 10%の水 (溶媒 B) 中に 0.1%の水酸化アンモニウムを含有している。流量を、0.8 mL / 分で維持し、ランタイムの合計は 3 分であった。分析物を、以下の通りに直線勾配を使用して分離した：1) 移動相を、10%の B で 0.5 分間保持した；2) B を、次の 1 分間にわたって 10% から 90% に増加させた；3) B を、90% で 0.5 分間一定に保持した；および 4) B を、最初の勾配条件に戻した。

【1027】

実施例 141：マウスの空気嚢アッセイ

LPA および ATX 活性を、マウスの空気嚢へのカラギーナン注射によって引き起こす。カラギーナン誘発性 ATX 活性および LPA 生合成を減少させる際にオートタキシン阻害剤の薬力学的活性を測定するために、マウスの空気嚢アッセイを利用した。1 日目に肩甲部における皮下空間へと 0.2 μ m の濾過空気 5 mL を滴下注入することによって、雌の balb/c マウス中に空気嚢を形成した。3 日目に、3 mL の空気を嚢に滴下注入し、6 日目に、さらに 3 mL の空気を嚢に滴下注入した。7 日目に、試験化合物を、強制経口投与 (oral gavage) によって投与した。化合物投与後の適切な時間 (0 - 24 時間) に、無菌食塩水中に溶解したカラギーナンを、空気嚢に注射した。カラギーナンの抗原投与 (challenge) の 2 時間後に、マウスを屠殺し、血液を心臓穿刺によって得た。大量の氷冷のリン酸緩衝生理食塩水の 0.5 - 1 mL のボラス (bolus) を、空気嚢に滴下注入し、20 秒軽くマッサージした後、嚢を開き、流体を除去した。空気嚢流体の分割量を、ヒトの全血オートタキシンアッセイ (実施例 86) に記載されるように LC-MS によって LPA 濃度のために分析した。空気嚢流体の別々の分割量を取り、遠心分離にかけ (800 x g、10 分)、TOOS 方法を使用するコリン内容物のために又は LCMS によって薬物濃度のために分析した。血液から調製した血漿を、LCMS によって薬物濃度のために分析した。ATX 活性またはカラギーナン誘発性 LPA の 50% の阻害を達成するための薬物濃度は、% 阻害対対数薬物濃度の非線形回帰 (Graphpad Prism) によって計算され得る。

【1028】

実施例 142：MDA-MB-435 メラノーマ細胞移動アッセイ

MDA-MB-435S のヒト黒色腫株からの細胞を、FBS およびペニシリン / ストレプトマイシンを含有している培地においてサブコンフルエントな (subconfluent) 培養で維持する。アッセイの前日、細胞を、0.1 - 0.2% の脂肪酸なしの BSA を含有している媒体中で一晩血清飢餓する。アッセイの日に、調整培地を、細胞から除去し、取っておく。その後、細胞を、擦過によって採取し、数え、遠心分離によってペレット状にする。細胞を、調整培地において 1.05 X の最終的な所望の密度で再懸濁する。8 μ m の孔径およびフィブロネクチンコーティングしたフィルターを備える Neuroprobe の 96 ウェルのケモタキシスシステムを使用して、アッセイを繰り返し行う。152 μ l の細胞を、8 μ l の試験化合物に加え、37 で 15 分間インキュベートする。下部チャンバーに 2 - 10 μ M の LPC を充填し、その後、50 μ l の細胞 / 試験化合物の懸濁液を、各フィルターのウェル部位 (filter well site) の上部に加える。フィルターを、1 - 24 時間 37 でインキュベートし、移動しなかった細胞を、PBS で洗い流し、擦過することによって、フィルターの上から除去する。フィルターを、580 nm で吸光度を読み取る前に空気乾燥し、染色する。

【1029】

実施例 143：自然転移のマウスモデル

腫瘍転移を阻害する際の化合物の有効性を試験するために、同種マウスモデルを使用する。4T1 細胞を、雌の balb/c マウスの #7 の乳房脂肪体に注射し、一方でマウスに麻酔をかける。原発腫瘍を、イソフルオラン麻酔下で (10 - 14 日目の間) 切除されるまで、週 2 回キャリパによって測定する。試験化合物を、4T1 細胞の注射後の様々な時間に毎日経口で投与する。4T1 注射の 8 - 11 週後に、転移をもたらす疑いのある

10

20

30

40

50

ンパ節、肺、肝臓および他の臓器を、組織学的分析のために収集する。

【1030】

実施例144：肺転移モデル

注射したB16-F10マウスのメラノーマ細胞の肺への転移の数を減少させる際の化合物の有効性を試験するために、実験用の肺転移モデルを使用する。簡潔には、雌のC57BL/6Jマウス、雌の(BALB/cByJ x C57BL/6J)Fi、マウス(CByB6Fi/J)、胸腺欠損ヌードの雌および雄のCByB6Fi/Jマウス(nu/nu)、および対照同腹仔(control littermates)(nu/nu)を、18gから28gの体重のときに、7-18週齢で使用する。0.2mLのハンクス平衡塩類溶液中の対数期(およそ 5×10^4 細胞)において採取された、B16F10細胞の単個細胞浮遊液を、マウスの外側の尾静脈に静脈内注射する。試験化合物またはビヒクルを、毎日送達する。21日後に、マウスを屠殺し、肺を除去する。肺を、一晚10%の中性ホルマリン中で固着し、計量し、表面の腫瘍コロニーを、解剖顕微鏡によってスコア化する。

10

【1031】

実施例145：マウスの四塩化炭素(CCl₄)誘発性の肝臓線維症モデル

雌のbalb/cマウスは、8週間週2回、腹腔内注射によってオリーブオイル中で希釈したCCl₄(1.0ml/kgの体重)を受ける(Higazi, A. A. et al, Clin Exp Immunol. 2008 Apr; 152(1): 163-73)。対照マウスは、等量のオリーブオイルのみを受ける。試験化合物またはビヒクルを、毎日経口で送達する。研究の終わり(CCl₄の最初の腹腔内注射の8週間後)に、マウスを、吸入したイソフルランを使用して屠殺し、血液を、ALT/ASTレベルの続く分析のために心臓穿刺によって採取する。肝臓を、肝臓線維症の生化学的分析のために採取し、-80で凍結させるか、または肝臓線維症の組織学的評価のために10%の中性緩衝ホルマリン中に固着させる。肝臓線維症の生化学的評価のために、肝臓組織ホモジネートを、ヒドロキシプロリンアッセイを使用して、コラーゲン濃度に関して分析する。肝臓線維症の組織学的評価のために、固着した肝臓組織を、マッソン三色染色法で染色し、肝臓線維症を、光学顕微鏡を使用して、定量の、コンピューター支援のデンストメトリーによって測定する。

20

【1032】

実施例146：ラットのジエチルニトロソアミン(DEN)誘発性の肝臓線維症および肝細胞癌

雄のウィスターラットは、1.5mLのリン酸緩衝生理食塩水(PBS)の全容積で5-18週間35-100mg/kgのジエチルニトロソアミン(DEN)の毎週の腹腔内注射を受けて、肝硬変および肝細胞癌(HCC)を引き起こす。対照ラットは、等量のPBSの毎週の注射を受ける。試験化合物またはビヒクルを、毎日経口で送達する。研究の終わりに、ラットを、吸入したイソフルランを使用して屠殺し、血液を、ALT/ASTレベルおよび薬物濃度の続く分析のために心臓穿刺によって採取する。肝臓を、線維症の生化学的分析のために採取し、-80で凍結させるか、または肝臓線維症の組織学的評価のために10%の中性緩衝ホルマリン中に固着させる。線維症の生化学的評価のために、肝臓組織ホモジネートを、ヒドロキシプロリンアッセイを使用して、コラーゲン濃度に関して分析する。肝臓線維症およびHCCの組織学的評価のために、固着した肝臓組織を、ヘマトキシリン-エオジンで染色する且つマッソン三色染色法で染色し、肝臓線維症およびHCCを、光学顕微鏡を使用して、定量の、コンピューター支援のデンストメトリーによって測定する。

40

【1033】

実施例147：肺線維症のための臨床試験

ヒトにおける肺線維症の臨床試験の限定しない例を以下に記載する。

【1034】

目的：この研究の目的は、肺線維症の患者の処置において、単一の薬剤としての又は組

50

み合わせた、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効性を評価し、単一の薬剤として又は組み合わせで化合物が引き起こし得るあらゆる副作用についての情報を収集し、および単一の薬剤としての又は組み合わせた化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

【1035】

介入：単一の薬剤としての又は組み合わせた、1日当たり、1 - 100 mg / kgの本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、患者に投与する。

【1036】

詳細な説明：単一の薬剤としての又は組み合わせた、1日に1回または2回、経口で、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を患者に与える。各投与サイクルの前に、健康診断、血液検査およびあらゆる副作用の評価を行う。

10

【1037】

主要評価項目：死亡していないこと (free of death) または少なくとも10%のFVCにおけるベースラインからの減少として定義された、無増悪生存。

【1038】

副次的評価項目：IPFの急性増悪の数；健康に関連した生活の質；ベースラインからの休息および運動時の PO_2 ；ベースラインからの休息および運動時の $P(A-a)O_2$ ；ベースラインからの予測されたFEV1；ベースラインからのFVCに対する1秒の努力呼気量 (FEV1)；ベースラインからのプレチスモグラフの肺気量；ベースラインからの一酸化炭素 (DLco) に対する拡散能力；ベースラインからの6分間歩行テスト；休息および6分間の SpO_2 、6分間歩行の終わりでの88%まで又はそれ以下の不飽和化の存在または欠如、歩行距離；予め修正した及び後で修正したBorg呼吸困難スコア；ベースラインからの、2人の独立した胸部放射線科医に従う、HRC Tに関する肺線維症の範囲のスコア化；副作用の数および重症度。

20

【1039】

適格性：40歳乃至80歳の男性および女性の被験体。

【1040】

包含基準：少なくとも3か月間のIPFの臨床症状；予測値の50%から90%の間の努力肺活量 (FVC)；予測値の少なくとも35%でのDLco；休息時に周囲空気を呼吸する間に $PaO_2 > 55 \text{ mmHg}$ ；IPFの明確な又は推定の基準を示す高分解能CT (HRC T)。

30

【1041】

除外基準：既知の線維形成因子 (肺線維症を引き起こすと知られる鳥、カビ、アスベスト、放射線および薬物 (アミオダロン、ニトロフラントイン、プレオマイシンなど)) への臨床的に有意な曝露；神経線維腫症、ヘルマンスキー - プドゥラック症候群、代謝性蓄積症などの病歴；熱、体重減少、筋痛、関節痛、皮疹、関節炎の病歴；登録前1週間以内の活動性感染；間質性肺疾患の代替的原因；気管支拡張薬の使用後の0.6未満のFVCに対する1秒の努力呼気量 (VEF1) の比率；予測値の120%を超える残気量 (利用可能な場合)；気管支肺胞洗浄 (BAL) における20%を超えるリンパ球または好酸球 (利用可能な場合)；経気管支または外科生検における肉芽腫、感染または悪性腫瘍 (利用可能な場合)；アザチオプリン、プレドニゾロン (少なくとも3か月間 $> 0.5 \text{ mg / kg / 日}$ 以上)、シクロホスファミドまたはバイオ新薬での前の治療；不安定な心血管疾患または神経疾患；抑制されていない糖尿病；妊娠；授乳；翌年以内の研究者によって予測された死亡の可能性；白血球数 $< 4000 / \text{mm}^3$ ；血小板数 $< 100000 / \text{mm}^3$ ；ヘマトクリット $< 30\%$ または $> 59\%$ ；正常範囲の上限の3倍を超える肝酵素；クレアチニンレベル $> 1.5 \text{ mg / dL}$ ；アルブミンレベル $< 3 \text{ g / dL}$ ；患者または保護者によるインフォームド・コンセントへの署名に対する拒否。

40

【1042】

実施例148：肝臓線維症のための臨床試験

ヒトにおける肝臓線維症の臨床試験の限定しない例を、以下に記載する。

50

【1043】

目的：この研究の目的は、肝臓線維症の患者の処置において、単一の薬剤としての又は組み合わせた、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効性を評価し、単一の薬剤として又は組み合わせて化合物が引き起こし得るあらゆる副作用についての情報を収集し、および単一の薬剤としての又は組み合わせた化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

【1044】

介入：単一の薬剤としての又は組み合わせた、1日当たり、1 - 100 mg / kgの本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、患者に投与する。

【1045】

詳細な説明：単一の薬剤としての又は組み合わせた、1日に1回または2回、経口で、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を患者に与える。各投与サイクルの前に、健康診断、血液検査およびあらゆる副作用の評価を行う。

10

【1046】

主要評価項目：肝酵素（ALT、AST、ALP）、肝生検

【1047】

副次的評価項目：薬力学的マーカーは、以下を含み得る：mRNA発現による組織PDマーカー、ATX、LOXL2、LOX、他のLOXLタンパク質、SMA、コラーゲン1A1、NF- κ B1、カスパーゼ1、SMAD、およびNOD；血清および血漿のPDマーカーは、以下を含む：AST-血小板指数（APRI）、ATX活性、LOXL2、オステオポンチン、ヒアルロン酸、CXCL9、10および11、MMP1、MMP3、MMP9、TIMP1、CD40L、TGF- β 1、ET-1、VEGF、GAL3、IL-6/IL-8/TNF- α /IFN- γ 、2-マクログロブリン、アポリポタンパク質A1、PINP、PIIINP、PVC1230、PDGF；肝臓構造および線維症マーカーに対する慢性投与の効果の評価；化合物の複数回投与に起因する有害事象の発生率。

20

【1048】

適格性：18歳乃至60歳の男性および女性の被験体。

【1049】

包含基準：肝生検に関するMetavirスコアによる段階1 - 3の線維症；肥満指数 < 36 kg / m²。

30

【1050】

除外基準：過去あるいは現在の肝臓の代償不全の証拠；アンフェタミン、コカイン、オピエート、またはアルコールを現在乱用する被験体；臨床的に有意な心臓病；スクリーニング前の5年以内での非黒色腫皮膚癌以外の癌の病歴；抑制されていない、全身性の菌類、細菌、ウイルス、または他の感染症；前処置段階から28日間以内の全身性の免疫抑制薬の使用；前処置段階から28日間以内のC型肝炎ウイルスまたはB型肝炎ウイルスに対する公認済の治療の使用；妊娠または授乳；研究の1日目から6か月以内の出血性素因の病歴。

40

【1051】

実施例149：胆汁うっ滞性そう痒症のための臨床試験

ヒトにおける胆汁うっ滞性そう痒症の臨床試験の限定しない例を、以下に記載する。

【1052】

目的：この研究の目的は、胆汁うっ滞性そう痒症の患者の処置において、単一の薬剤としての又は組み合わせた、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効性を評価し、単一の薬剤として又は組み合わせて化合物が引き起こし得るあらゆる副作用についての情報を収集し、化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

【1053】

介入：1日当たり、1 - 100 mg / kgの本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、患者に投与する。

50

【 1 0 5 4 】

詳細な説明：1日に1回または2回経口で、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を患者に与える。各投与サイクルの前に、健康診断、血液検査およびあらゆる副作用の評価を行う。

【 1 0 5 5 】

適格性：21歳乃至80歳の男性および女性の被験体。

【 1 0 5 6 】

包含基準：胆汁うっ滞性疾患の結果としてそう痒症を患う患者。

【 1 0 5 7 】

除外基準：コレステラミンの使用；妊娠；悪性度/平均寿命 < 6か月。

10

【 1 0 5 8 】

主要評価項目：肝酵素（ALT、AST、ALP）の正規化、視覚的なアナログスコアに従うそう痒症の減少。

【 1 0 5 9 】

副次的評価項目：生活の質スコアの改善；そう痒症スコア/引っかき傷の減少。

【 1 0 6 0 】

実施例 150：膵癌のための臨床試験

ヒトにおける膵癌の臨床試験の限定しない例を、以下に記載する。

【 1 0 6 1 】

目的：この研究の目的は、膵癌の患者の処置において、単一の薬剤としての又は組み合わせた、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効性を評価し、単一の薬剤として又は組み合わせて化合物が引き起こし得るあらゆる副作用についての情報を収集し、および単一の薬剤としての又は組み合わせた化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

20

【 1 0 6 2 】

介入：単一の薬剤としての又は組み合わせた、1日当たり、1 - 100 mg / kgの本明細書に記載される化合物の、またはその薬学的に許容可能な塩を、患者に投与する。

【 1 0 6 3 】

詳細な説明：単一の薬剤としての又は組み合わせた、1日に1回または2回、経口で、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を患者に与える。各投与サイクルの前に、健康診断、血液検査およびあらゆる副作用の評価を行う。

30

【 1 0 6 4 】

適格性：進行した膵癌を患う21歳乃至80歳の男性および女性の被験体。

【 1 0 6 5 】

包含基準：測定可能な進行した膵癌（II、III、IV期）のX線写真または臨床上の証拠。被験体は、直径で少なくとも2cmの測定可能な疾患を有していなければならない。0または1のECOGパフォーマンスステータス。

【 1 0 6 6 】

除外基準：1年以上疾患を患っていない場合の悪性腫瘍の前の病歴（胸部の基底細胞癌または扁平上皮癌または上皮内癌以外）。中程度または重度の心臓病；活動性感染；妊娠または授乳がない；陰性妊娠検査；妊娠可能な患者は、研究処置の終了後3か月間、および3か月以上、有効な避妊を行わなければならない；経口の薬剤を呑み込むことができる；皮膚の上皮内癌または基底細胞癌または扁平上皮癌を除いて過去5年以内に他の悪性腫瘍がない；過敏症あるいはスタチンに対する不耐性がない；ロスバスタチン投与または延長したフォローアップを妨げる他の非悪性の全身性疾患がない。

40

【 1 0 6 7 】

主要評価項目：無増悪生存、全生存、疼痛の悪化、疼痛の発症

【 1 0 6 8 】

副次的評価項目：腫瘍サイズ/反応（RECIST）

【 1 0 6 9 】

50

実施例 151：肝細胞癌（HCC）のための臨床試験

ヒトにおける肝細胞癌の臨床試験の限定しない例を、以下に記載する。

【1070】

目的：この研究の目的は、肝細胞癌の患者の処置において、単一の薬剤としての又は組み合わせた、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効性を評価し、単一の薬剤として又は組み合わせて化合物が引き起こし得るあらゆる副作用についての情報を収集し、および単一の薬剤としての又は組み合わせた化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

【1071】

介入：単一の薬剤としての又は組み合わせた、1日当たり、1 - 100 mg / kg の本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、患者に投与する。

10

【1072】

詳細な説明：単一の薬剤としての又は組み合わせた、1日に1回または2回、経口で、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を患者に与える。各投与サイクルの前に、健康診断、血液検査およびあらゆる副作用の評価を行う。

【1073】

適格性：21歳乃至80歳の男性および女性の被験体。

【1074】

包含基準：肝細胞癌の組織病理学的または臨床的に確証された診断を受けた患者；標準的治療に反応がない又は標準的治療は耐性がない、あるいは適切な治療がない；0 - 2 の ECOG パフォーマンスステータススコア。

20

【1075】

除外基準：原発性悪性腫瘍の患者；肝移植の病歴；脳転移；インフォームド・コンセントの獲得または試験の実施が困難となりかねない精神障害；妊娠または授乳がない；妊娠可能な患者は、研究処置の終了後3か月間、および3か月以上、有効な避妊を行わなければならない；皮膚の上皮内癌または基底細胞癌または扁平上皮癌を除いて過去5年以内に他の悪性腫瘍がない；過敏症あるいはスタチンに対する不耐性がない；ロスバスタチン投与または延長したフォローアップを妨げる他の非悪性の全身性疾患がない。

【1076】

主要評価項目：腫瘍増殖停止時間、無増悪生存、総合効果（overall response）（RECIST）

30

【1077】

副次的評価項目：肝機能検査、腫瘍バイオマーカー

【1078】

実施例 152：脂肪肝疾患 / 脂肪変性（NAFLD、NASH）のための臨床試験

ヒトにおける脂肪肝疾患 / 脂肪変性の臨床試験の限定しない例を、以下に記載する。

【1079】

目的：この研究の目的は、肝細胞癌の患者の処置において、単一の薬剤としての又は組み合わせた、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効性を評価し、単一の薬剤として又は組み合わせて化合物が引き起こし得るあらゆる副作用についての情報を収集し、および単一の薬剤としての又は組み合わせた化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

40

【1080】

介入：単一の薬剤としての又は組み合わせた、1日当たり、1 - 100 mg / kg の本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、患者に投与する。

【1081】

詳細な説明：単一の薬剤としての又は組み合わせた、1日に1回または2回、経口で、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を患者に与える。各投与サイクルの前に、健康診断、血液検査およびあらゆる副作用の評価を行う。

【1082】

50

適格性：21歳乃至80歳の男性および女性の被験体。

【1083】

包含基準：非アルコール性脂肪肝疾患あるいは非アルコール性脂肪性肝炎の臨床的に確認された診断を受けた患者；無作為化前90日以内に得た肝生検および4以上の非アルコール性脂肪肝疾患の活動性スコア（NAS）に基づいた、明確な又は推定の非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）の組織学的証拠。

【1084】

除外基準：著しいアルコール摂取、無作為化に前年における2週間以上の非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）に歴史上関連した薬物（アミオダロン、メトトレキサート、全身性のグルココルチコイド、テトラサイクリン、タモキシフェン、ホルモン置換に使用されたものよりも多い投与量でのエストロゲン、アナボリックステロイド、バルプロ酸、および他の既知のヘパトトキシンの使用、以前の又は計画された（研究期間中）肥満外科手術（例えば、胃形成術、ルーワイ胃バイパス術）、登録前60日以内にヘモグロビンA1c 9.5%以上として定義された抑制されていない糖尿病、肝生検に関する肝硬変の存在、 $100,000/mm^3$ より下の血小板数、の現状またはその歴史；次の異常のいずれかの存在によって定義されるような肝臓の代償不全の臨床的証拠：3.2グラム/デシリットル（g/dL）未満の血清アルブミン、1.3を超えるINR（国際正常化比）、1デシリットル当たり1.3ミリグラム（mg/dL）を超える直接ビリルビン、食道静脈瘤、腹水症または肝性脳症；慢性肝疾患の他の形態の証拠：B型肝炎表面抗原（HBsAg）の存在によって定義されるようなB型肝炎、C型肝炎ウイルス（HCV）リボ核酸（RNA）または陽性肝炎C抗体（抗HCV）の存在によって定義されるようなC型肝炎、適合性のある肝臓組織学的検査によって定義されるような進行中の自己免疫性肝臓病の証拠、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、ウイルソン病、1-アンチトリプシン（A1AT）欠乏症、血色素症または鉄過剰の病歴、典型的な曝露と歴史に基づいて定義されるような薬剤誘発性肝疾患、既知の胆管閉塞、疑いのある又は証明された肝臓癌、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）以外の他のタイプの肝臓病；1リットル当たり300ユニット（U/L）を超える血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）；2.0mg/dL以上の血清クレアチニン；登録前90日以内のウルソデオキシコール酸（Ursodiol、Ursol）の使用；肝生検を安全に得ることができない、胆汁分流の歴史、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染に対する既知の陽性；妊娠、計画された妊娠、妊娠の可能性、および試験の間に効果的な避妊を行おうとしない、授乳

10

20

30

【1085】

主要評価項目：肝機能検査、肝生検、NASスコア

【1086】

副次的評価項目：線維症バイオマーカー、肝イメージング（超音波、MRI）、HOMA-A-IRによる尺度としてのインスリン抵抗性、脂質パネル。

【1087】

本明細書に記載される実施例および実施形態は、例示目的のみのものであり、当業者に示される様々な修正または変更が、本出願の精神および範囲、並びに添付の特許請求の範囲内に含まれる。

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2014/057477
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 403/06(2006.01)i, C07D 401/06(2006.01)i, A61K 31/404(2006.01)i, A61K 9/20(2006.01)i, A61K 9/48(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i		
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 403/06; C07D 403/14; C07D 231/56; A61K 31/4375; A61K 31/4365; C07D 471/04; C07D 209/08; A61K 31/423; C07D 403/04; C07D 209/30; C07D 401/04; C07D 401/06; A61K 31/404; A61K 9/20; A61K 9/48; A61P 29/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: autotaxin inhibitor, indole, LPA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012-166415 A1 (AMIRA PHARMACEUTICALS, INC.) 06 December 2012 See claims 1-15 and examples	1-6, 12-15, 40
X	WO 2012-024620 A2 (AMIRA PHARMACEUTICALS, INC.) 23 February 2012 See claims 1-42 and examples	1-6, 12-15, 40
A	WO 2011-116867 A1 (MERCK PATENT GMBH) 29 September 2011 See the whole document	1-6, 12-15, 40
A	WO 2010-112116 A1 (MERCK PATENT GMBH) 07 October 2010 See the whole document	1-6, 12-15, 40
A	US 2013-0023556 A1 (MELANIE SCHULTZ) 24 January 2013 See the whole document	1-6, 12-15, 40
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 07 January 2015 (07.01.2015)		Date of mailing of the international search report 07 January 2015 (07.01.2015)
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140		Authorized officer SHIN, Chang Hoon Telephone No. +82-42-481-8406 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2014/057477

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.: 9,21,42,43,46-48,50,52,54,56
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:
Claims 9,21,42,43,46-48,50,52,54,56 are unsearchable because they are worded in reference to multiple dependant claims.

3. Claims Nos.: 7,8,10,11,16-20,22-39,41,44,45,49,51,53,55,57
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:

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 any 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 SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2014/057477

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012-166415 A1	06/12/2012	AR086522A1 EP 2714680 A1 TW201300375 A US 2013-029948 A1	18/12/2013 09/04/2014 01/01/2013 31/01/2013
WO 2012-024620 A2	23/02/2012	CN103201262 A EP 2606031 A2 EP 2606031 A4 JP 2013-536200A US 2013-0150326 A1 WO 2012-024620 A3	10/07/2013 26/06/2013 22/01/2014 19/09/2013 13/06/2013 18/05/2012
WO 2011-116867 A1	29/09/2011	AR080803A1 AU 2011-232058 A1 CA 2794211 A1 CN102822171 A EP 2552914 A1 JP 2013-523607A US 2013-0012505 A1	09/05/2012 15/11/2012 29/09/2011 12/12/2012 06/02/2013 17/06/2013 10/01/2013
WO 2010-112116 A1	07/10/2010	AR076006A1 AU 2010-230646 A1 CA 2757413 A1 CN102365271 A CN102365271 B EA201101399A1 EP 2414327 A1 EP 2414327 B1 IL215258D0 JP 2012-522733A KR 10-2012-0027192 A MX2011010207 A SG174520A1 US 2012-0015959 A1 US 8841324 B2	11/05/2011 07/10/2010 07/10/2010 29/02/2012 14/05/2014 30/08/2012 08/02/2012 19/11/2014 29/12/2011 27/09/2012 21/03/2012 14/10/2011 28/10/2011 19/01/2012 23/09/2014
US 2013-0023556 A1	24/01/2013	AR076007A1 AU 2010-230585 A1 AU 2010-230585 A8 CA 2757415 A1 CN102369195 A CN102369195 B EA201101396A1 EP 2414346 A1 IL215259D0 JP 2012-522734A KR 10-2012-0004483 A MX2011010218 A SG174518A1	11/05/2011 07/10/2010 19/01/2012 07/10/2010 07/03/2012 16/04/2014 28/09/2012 08/02/2012 29/12/2011 27/09/2012 12/01/2012 10/10/2011 28/10/2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2014/057477

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2012-0015976 A1	19/01/2012
		US 8329907 B2	11/12/2012
		US 8497283 B2	30/07/2013
		WO 2010-112124 A1	07/10/2010

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 401/06	(2006.01)	C 0 7 D 401/06		4 C 0 8 6
C 0 7 D 498/10	(2006.01)	C 0 7 D 498/10	A	4 C 2 0 4
A 6 1 K 31/438	(2006.01)	A 6 1 K 31/438		
C 0 7 D 403/06	(2006.01)	C 0 7 D 403/06		
A 6 1 K 31/407	(2006.01)	A 6 1 K 31/407		
C 0 7 D 471/10	(2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 1	
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14		
C 0 7 D 487/10	(2006.01)	C 0 7 D 487/10		
A 6 1 K 31/4188	(2006.01)	A 6 1 K 31/4188		
C 0 7 D 491/107	(2006.01)	C 0 7 D 491/107		
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z	
C 0 7 D 491/113	(2006.01)	C 0 7 D 491/113		
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541		
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55		
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/437		
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	A 6 1 K 31/4725		
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496		
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00		
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10		
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12		
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02		
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02		
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10		
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06		
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04		
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02		
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06		
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00		
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08		
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02		
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00		
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/10		
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00		
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02		
A 6 1 P 5/14	(2006.01)	A 6 1 P 5/14		
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 21/04		
A 6 1 P 7/06	(2006.01)	A 6 1 P 7/06		
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00		
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16		
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04		
A 6 1 P 33/14	(2006.01)	A 6 1 P 33/14		
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30		
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04		
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02		
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12		
A 6 1 P 19/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/00		
A 6 1 K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20		

A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	9/10	(2006.01)	A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/06	
A 6 1 K	9/107	(2006.01)	A 6 1 K	9/107	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

(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 ファン, フェイ

アメリカ合衆国 9 1 9 4 2 カリフォルニア州 ラメーサ ボールドリッチ・ストリート 7 2
3 5

(72) 発明者 ローボトム, マーティン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 7 カリフォルニア州 サンディエゴ レーガン・グレン 8 3 8 9

(72) 発明者 カルデロン, イメルダ

アメリカ合衆国 9 2 1 3 1 カリフォルニア州 サンディエゴ カミニート・アルカーダ 1 0
9 7 1

F ターム(参考) 4C050 AA04 BB04 BB05 CC04 CC16 CC17 EE01 EE03 FF01 GG01
GG03 HH04
4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB03 BB04 BB05 BB08 CC06 CC07
CC10 CC12 CC14 CC15 CC22 CC51 DD02 DD03 DD06 DD08
DD10 EE01
4C065 AA04 AA15 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 HH09 JJ01 KK01
KK09 LL01 LL04 PP09
4C072 AA04 BB02 CC02 CC11 EE03 FF07 GG07 HH07 JJ03
4C076 AA06 AA09 AA11 AA17 AA22 AA36 AA53 BB01 BB13 BB16
BB24 BB25 BB31 CC01 CC07 CC10 CC11 CC18 CC21 CC27
FF70
4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC21 BC27 BC28 BC30 BC36 BC67
BC88 CB02 CB03 CB05 CB11 CB22 GA07 GA08 GA09 GA10
GA12 MA01 MA04 MA52 MA55 MA58 MA59 MA63 MA66 NA14
ZA02 ZA33 ZA34 ZA36 ZA42 ZA45 ZA55 ZA61 ZA66 ZA70
ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB11 ZB13 ZB15 ZB27
ZB33 ZB35 ZB37 ZC06 ZC35 ZC41
4C204 BB01 CB03 DB03 DB29 EB03 FB20 GB24