(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2017-507983
(P2017-507983A)
(43)公表日　平成29年3月23日(2017.3.23)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 209/34	(2006.01)	C07D	209/34	4C050
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00	4C063
A61P 25/16	(2006.01)	A61P	25/16	4C086
A61P 25/28	(2006.01)	A61P	25/28	4C204
A61P 25/14	(2006.01)	A61P	25/14	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 322 頁）　最終頁に続く

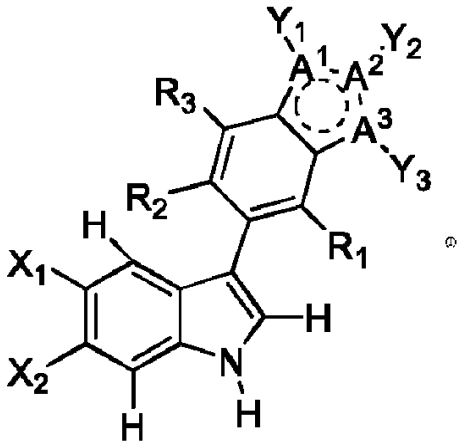
(21)出願番号　特願2016-557605 (P2016-557605)
(86)(22)出願日　平成27年3月17日 (2015.3.17)
(85)翻訳文提出日　平成28年11月8日 (2016.11.8)
(86)国際出願番号　PCT/IB2015/051957
(87)国際公開番号　WO2015/140717
(87)国際公開日　平成27年9月24日 (2015.9.24)
(31)優先権主張番号　61/996,975
(32)優先日　平成26年3月18日 (2014.3.18)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　14160578.2
(32)優先日　平成26年3月18日 (2014.3.18)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)
(31)優先権主張番号　BE2014/0776
(32)優先日　平成26年11月6日 (2014.11.6)
(33)優先権主張国　ベルギー (BE)

(71)出願人　516127112
アイティーオス　セラペウティクス
ベルギー国　Ｂ－６０４１　シャルルロワ、　リュ・オーギュスト・ピカー　４８
(74)代理人　100133927
弁理士　四本　能尚
(74)代理人　100137040
弁理士　宮澤　純子
(74)代理人　100147186
弁理士　佐藤　眞紀
(74)代理人　100174447
弁理士　龍田　美幸
(72)発明者　サンドラ　カウウィンバーグス
ベルギー国　Ｂ－１５００　ハレ、　ボレウェグ　７３　ＢＯ２

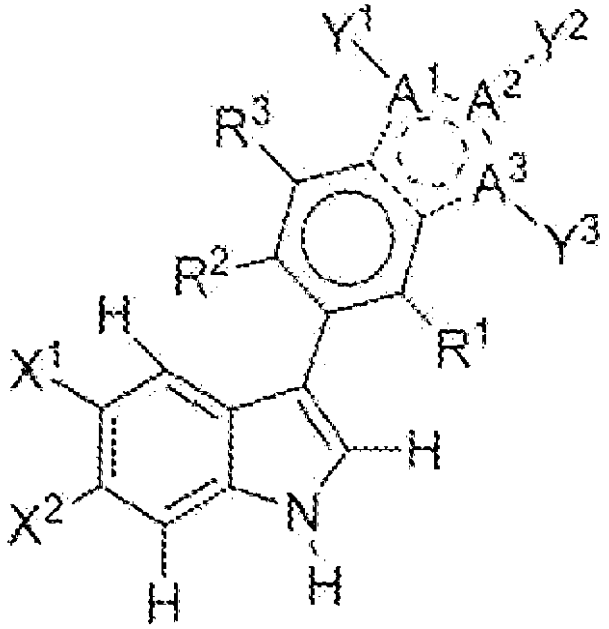
最終頁に続く

(54)【発明の名称】新規な３－インドール置換誘導体、医薬組成物、および使用方法

(57)【要約】
本発明は、式（Ｉ）の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物に関する。本発明はさらに、式Ｉの化合物のＴＤＯ２阻害薬としての使用に関する。本発明はまた、ＨＩＶ、うつ病、および肥満の治療および／または予防のための、式Ｉの化合物の使用に関する。本発明はまた、式（Ｉ）の化合物の製造方法に関する。
【化１】



【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物
【化１】



Ｉ

または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物［式中、
X^1およびX^2は、それぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、アルキル、またはハロアルキルを表し、
R^1、R^2、およびR^3は、それぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルキル、アルコキシ、またはハロアルキルを表し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、OR^4、$COOR^4$、$CONR^4R^5$、NR^4COR^5、NR^4R^5、SO_2R^4、$SO_2NR^4R^5$、$NR^4SO_2R^5$、SO_2R^4、アリール、ＣＯ－アルキル、または、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノもしくはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよいＣ１～Ｃ６アルキルから選択される１つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、R^4およびR^5は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表し、
A^1、A^2、およびA^3は、それぞれ独立に、Ｃ、Ｎ、Ｓ、またはＯを表し、A^1、A^2、またはA^3がＳである場合、A^1-Y^1、A^2-Y^2、またはA^3-Y^3は、SO_2であってもよく、
Y^1、Y^2、およびY^3のそれぞれは、不在であるか、または独立に、
ｅ）水素原子、
ｆ）オキソ、
ｇ）ＳＨ、
ｈ）$CR^6R^7R^8$、NR^6R^7、およびOR^6
を表し、R^6、R^7、およびR^8は、それぞれ独立に、
ｉ）水素原子、

ｉｉ）ハロゲン、
ｉｉｉ）ヒドロキシル、
ｉｖ）ＯＲ^{9}もしくはＮＲ^{9}Ｒ^{10}［Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノ、ＣＯ－アルキル、もしくはＳＯ$_{2}$Ｒ^{11}から選択される置換されていてもよい基を表し、Ｒ^{11}は、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、ヒドロキシル、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、
ｖ）直鎖もしくは分岐Ｃ１～Ｃ１０アルキル［ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯＲ^{9}、アリール、またはＣＯ－アルキルから選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、
ｖｉ）ヘテロシクリルまたはＣ１～Ｃ２アルキル－ヘテロシクリル［ヘテロシクリルは、３つまでの置換基ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、アリール、ＣＯ－アルキル、またはアルキルで置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、
ｖｉｉ）－ＣＯ－Ｒ^{11}もしくは－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{11}［Ｒ^{11}は、ヒドロキシ、アミン、アルキル、ヘテロシクリルから選択される基を表し、ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯＲ^{9}、アリール、ＣＯ－アルキル、または、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノもしくはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよいＣ１～Ｃ６アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す］
を表し、
ｖｉｉｉ）Ｙ１、Ｙ２、もしくはＹ３がＣＲ^{6}Ｒ^{7}Ｒ^{8}である場合、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、およびこれらが結合している炭素原子は、一緒になって、
シクロアルキル［ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、アリール、ＣＯ－アルキル、または、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノもしくはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよいＣ１～Ｃ６アルキルから選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す］もしくは
ヘテロシクリル［ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、アリール、ＣＯ－アルキル、または、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノもしくはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよいＣ１～Ｃ６

アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す］
から選択される環を形成していてもよく、または
ｉｘ）Ｙ１、Ｙ２、もしくはＹ３がNR^6R^7である場合、R^6、R^7、およびこれらが結合している窒素原子は、一緒になって、環を形成していてもよく、環は、ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{11}$、SO_2R^9、アリール、ＣＯ－アルキル、または、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノもしくはＣＯＯＨから選択される１つもしくは複数の基で置換されていてもよいＣ１～Ｃ６アルキルから選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、もしくはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表し、R^{11}は、水素原子、もしくはアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表し、もしくはR^{11}は、ハロゲン、ヒドロキシル、OR^{12}、$COOR^{12}$、$CONR^{12}R^{13}$、$NR^{12}COR^{13}$、$NR^{12}R^{13}$、SO_2R^{12}、$SO_2NR^{12}R^{13}$、$NR^{12}SO_2R^{13}$、SO_2R^{12}、もしくはアリールから選択される３つまでの置換基で置換されていてもよいアルキル基を表し、R^{12}およびR^{13}は、それぞれ独立に、水素原子、もしくはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表し、
点線は、単結合または二重結合を表し、
但し、A^1、A^2、およびA^3は、すべてがＣになることはなく、
但し、A^1およびA^3のうちの１つがＮである場合、他の２つは、両方ともがＣになることはなく、但し、A^1、A^2、およびA^3のうちの１つがＳである場合、１つだけＳが存在し、少なくとも１つのＣが存在し、他はＣまたはＮであり、
但し、式Ｉの化合物は、３－（ベンゾフラン－５－イル）－６－クロロ－１Ｈ－インドールまたは３－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－１Ｈ－インドールではない］。

【請求項２】
X^1およびX^2が、独立に、ＨまたはＦである、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】
R^1、R^2、およびR^3が、それぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、またはメチルを表す、請求項２に記載の化合物。

【請求項４】
R^1、R^2、およびR^3が、それぞれＨである、請求項１または請求項２に記載の化合物。

【請求項５】
R^6、R^7、またはR^8がハロゲンを表す場合、ハロゲンがＦである、請求項１から４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６】
R^6、R^7、またはR^8がヘテロシクリルまたはＣ１－ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルが、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、モルホリン、または２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタンであり、これらのいずれもが、Ｃ１～Ｃ３アルキル、アミノ、ヒドロキシル、ハロゲン、ＣＯＣＨ３、ＣＯＯＨ、またはSO_2CH_3のうちの１つまたは複数で置換されていてもよい、請求項１から４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７】

R^6、R^7、またはR^8がＣ１～Ｃ１０アルキルである場合、アルキルが、メチル、エチル、またはプロピルである、請求項１から４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８】
R^{11}がヘテロ環である場合、ヘテロ環が、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、またはテトラヒドロチオピランジオキシドである、請求項１に記載の化合物。
【請求項９】
R^6、R^7、およびこれらが結合している炭素原子が、ヘテロ環である環を形成している場合、ヘテロ環が、モルホリン、ピペラジン、またはピペリジンであり、これらのいずれもが置換されていてもよい、請求項１に記載の化合物。
【請求項１０】
Ｒ６、Ｒ７、およびこれらが結合している窒素原子が、ヘテロシクリル環を形成している、請求項１に記載の化合物。
【請求項１１】
ヘテロ環が、モルホリン、ピペラジン、またはピペリジンであり、これらのいずれもが置換されていてもよい、請求項１０に記載の化合物。
【請求項１２】
A^1、A^2、およびA^3のうちの最初の１つがＮであり、A^1、A^2、およびA^3のうちの二つ目のものがＣであり、A^1、A^2、およびA^3のうちの三つ目のものがＮまたはＯである、請求項１から１１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３】
A^2がＮであり、A^1およびA^3の一方がＮまたはＳであり、他方がＣである、請求項１から１２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４】
A^1またはA^3がＳである場合、A^1-Y^1またはA^3-Y^3がSO_2である、請求項１３に記載の化合物。
【請求項１５】
A^2がＣであり、A^1およびA^3の一方がＮであり、他方がＮまたはＯである、請求項１から１１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６】
A^1またはA^3がＯであり、A^1、A^2、またはA^3のうちの別のものが、$CR^6R^7R^8$で置換されているＣであり、R^6、R^7、またはR^8が、ヘテロシクリルまたはＣ１～Ｃ２アルキル－ヘテロシクリルであり、ヘテロシクリルが、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、モルホリン、またはアゼチジンで置換されているアゼチジンであり、これらのいずれもが、Ｃ１～Ｃ３アルキル、アミノ、ヒドロキシル、ハロゲン、ＣＯＣＨ３、ＣＯＯＨ、またはSO_2CH_3のうちの１つまたは複数で置換されていてもよい、請求項１５に記載の化合物。
【請求項１７】
A^1、A^2、またはA^3のうちの１つがＳであり、またはA^1-Y^1、A^2-Y^2、もしくはA^3-Y^3がSO_2であり、A^1、A^2、またはA^3のうちの１つがＮまたはＣであり、A^1、A^2、およびA^3のうちの１つがＣである、請求項１から１１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１８】
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール；
－　２－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセトアミド；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－インダゾール；
－　１－（４－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エタノン；
－　３－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－

１－イル）プロパンアミド；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール；
－　１－（４－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）エタノン；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール；
－　２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセトアミド；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－インダゾール；
－　１－（４－（（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エタノン；
－　３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）プロパンアミド；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール；
－　１－（４－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）エタノン；
－　２－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）アセトアミド；
－　１－（４－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エタノン；
－　３－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）プロパンアミド；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イル）－２Ｈ－インダゾール；
－　１－（４－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタノン；
－　２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）アセトアミド；
－　１－（４－（（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エタノン；
－　３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）プロパンアミド；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イル）－２Ｈ－インダゾール；
－　１－（４－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタノン；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
－　（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メタンアミン；
－　１－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン；
－　２－（（（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）アミノ）エタノール；
－　Ｎ－（（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）アセトアミド；

－　２－アミノ－Ｎ－（（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）アセトアミド；
－　Ｎ－（（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）メタンスルホンアミド；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
－　２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）エタンアミン；
－　Ｎ－（２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）エチル）アセトアミド；
－　Ｎ－（２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）エチル）メタンスルホンアミド；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（メチルスルホニル）エチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン；
－　Ｎ－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）アセトアミド；
－　Ｎ－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メタンスルホンアミド；
－　１－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－Ｎ－メチルメタンアミン；
－　４－（（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）モルホリン；
－　３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）プロパンアミド；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　１－（４－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタノン；
－　Ｎ－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）アセトアミド；
－　Ｎ－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メタンスルホンアミド；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　１－（４－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタノン；

－　Ｎ－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）アセトアミド；
－　Ｎ－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メタンスルホンアミド；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペラジン－１－イルメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
－　２－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）アセトアミド；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペラジン－１－イルメチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（モルホリノメチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　２－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－オキソベンゾ［ｄ］オキサゾール－３（２Ｈ）－イル）アセトアミド；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（モルホリノメチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　３－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－オキソベンゾ［ｄ］オキサゾール－３（２Ｈ）－イル）プロパンアミド；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－オキソベンゾ［ｄ］オキサゾール－３（２Ｈ）－イル）アセトアミド；
－　Ｎ－（（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）メタンスルホンアミド；
－　３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－オキソベンゾ［ｄ］オキサゾール－３（２Ｈ）－イル）プロパンアミド；
－　３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール；
－　Ｎ－（（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）アセトアミド；
－　Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）メタンスルホンアミド；
－　Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）アセトアミド；
－　（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メタンアミン；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イルメチル）－２Ｈ－インダゾール；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペラジン－１－イルメチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－６－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（メチルスルホニル）エチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メタンアミン；
－　３－（ベンゾフラン－５－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール；
－　３－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾー

ル－２－イル）プロパンアミド；
－　２－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）アセトアミド；
－　２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）アセトアミド；
－　３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）－１－モルホリノプロパン－１－オン；
－　３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）－１－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン；
－　Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）プロパンアミド；
－　３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）プロパンアミド；
－　３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）－Ｎ－（２－（メチルスルホニル）エチル）プロパンアミド；
－　３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）インドリン－２－オン；
－　３－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）プロパンアミド；
－　３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）プロパンアミド；
－　１－（４－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタノン；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）インドリン－２－オン；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－アミン；
－　Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）－２－メトキシエタンスルホンアミド；
－　２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）エタンスルホンアミド；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（メチルスルホニル）エチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　１－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）尿素；
－　１－カルバモイル－１－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）尿素；
－　５－（１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）－２－ヒドロキシエタンスルホンアミド；
－　Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）－２－モルホリノエタンスルホンアミド；
－　６－（１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール；
－　６－（１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（ピペラジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；

－　５－（６－クロロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－チオール；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イルメチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　Ｎ－（（６－（１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）メタンスルホンアミド；
－　（Ｓ）－Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）－１－メチルピロリジン－２－カルボキサミド；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メトキシベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　アミノ｛［６－（６－フルオロインドール－３－イル）ベンゾオキサゾール－２－イル］メチル｝スルホンアミド；
－　５－（１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　５－（５－クロロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エタンスルホンアミド；
－　Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）－２－（ピペラジン－１－イル）エタンスルホンアミド；
－　Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）－２－（ピロリジン－１－イル）エタンスルホンアミド；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）－２－（４－（メチルスルホンアミド）ピペリジン－１－イル）エタンスルホンアミド；
－　Ｎ－（（６－（６－クロロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）メタンスルホンアミド；
－　Ｎ－（（６－（５－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）メタンスルホンアミド
－　５－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）イミダゾリジン－２，４－ジオン；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３（２Ｈ）－オン１，１－ジオキシド；
－　２－（６－（５－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－オキソベンゾ［ｄ］オキサゾール－３（２Ｈ）－イル）アセトアミド；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
－　６－フルオロ－３－（イソインドリン－５－イル）－１Ｈ－インドール；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３（２Ｈ）－オン１，１－ジオキシド；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール１，１－ジオキシド；
－　６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；

－　（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル）メタノール；
－　５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メチルベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３（２Ｈ）－オン１，１－ジオキシド；
－　２－（２－（ｃｉｓ－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）エチル）－６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　１－（２－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）エチル）ピペリジン－４－オール；
－　２－（２－（ｔｒａｎｓ－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）エチル）－６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　（＋）－２－（２－（（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）エチル）－６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　２－（２－（２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エチル）－６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　（－）－２－（２－（（３Ｓ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）エチル）－６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
－　４－（２－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）エチル）ピペラジン－２－カルボン酸；または
－　３－（ベンゾフラン－６－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール
からなる群から選択される、請求項１に記載の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物。

【請求項１９】
請求項１から１８のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物と、薬学的に許容できる少なくとも１種の担体、希釈剤、医薬添加剤、および／またはアジュバントとを含む医薬組成物。

【請求項２０】
請求項１から１８のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物を含む医薬。

【請求項２１】
がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病などの神経変性障害、ＨＣＶおよびＨＩＶなどの慢性ウイルス感染症、うつ病、ならびに肥満の治療および／または予防において使用するための、請求項１から１８のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物。

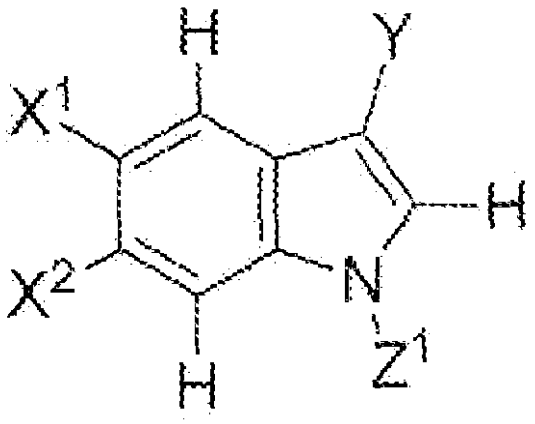
【請求項２２】
前記がんが、膀胱癌、肝臓癌、黒色腫、中皮腫、神経芽細胞腫、肉腫、乳癌、白血病、腎細胞癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、肺癌、脳腫瘍、神経膠芽腫、星状細胞腫、骨髄腫、膵臓癌からなる群から選択される、請求項２１に記載の化合物。

【請求項２３】
ＴＤＯ２阻害薬として使用するための、請求項１から１８のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物。

【請求項２４】
がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病などの神経変性障害、ＨＣＶおよびＨＩＶなどの慢性ウイルス感染症、うつ病、ならびに肥満を治療および／もしくは予防する、またはＴＤ０２を阻害する方法であって、請求項１から１８のいずれかに記載の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法。

【請求項２５】
前記がんが、膀胱癌、肝臓癌、黒色腫、中皮腫、神経芽細胞腫、肉腫、乳癌、白血病、腎細胞癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、肺癌、脳腫瘍、神経膠芽腫、星状細胞腫、骨髄腫、お

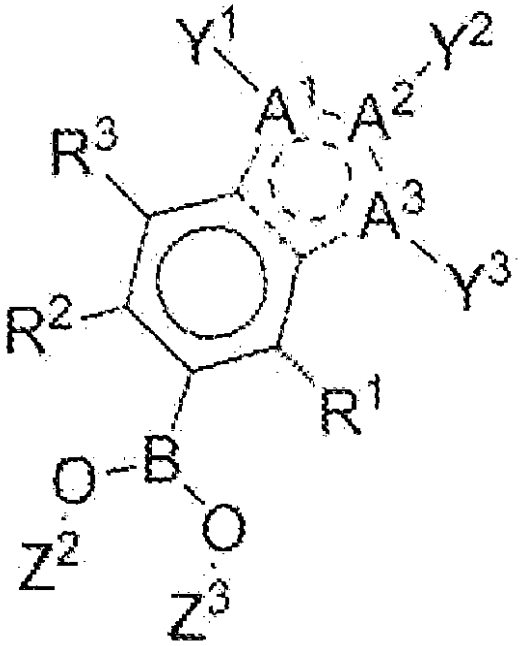
よび膵臓癌からなる群から選択される、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
請求項１から１８に記載の式Ｉの化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物の製造方法であって、
（ａ１）式（ｉ）の化合物
【化２】



(i)

［式中、
X^1およびX^2は、それぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキルを表し、
Z^1は、Ｈまたはアミノ保護基を表し、
Ｙは、ハロゲン、１～６個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ、または６～１０個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシを表す］を、
式（ｉｉ）の化合物

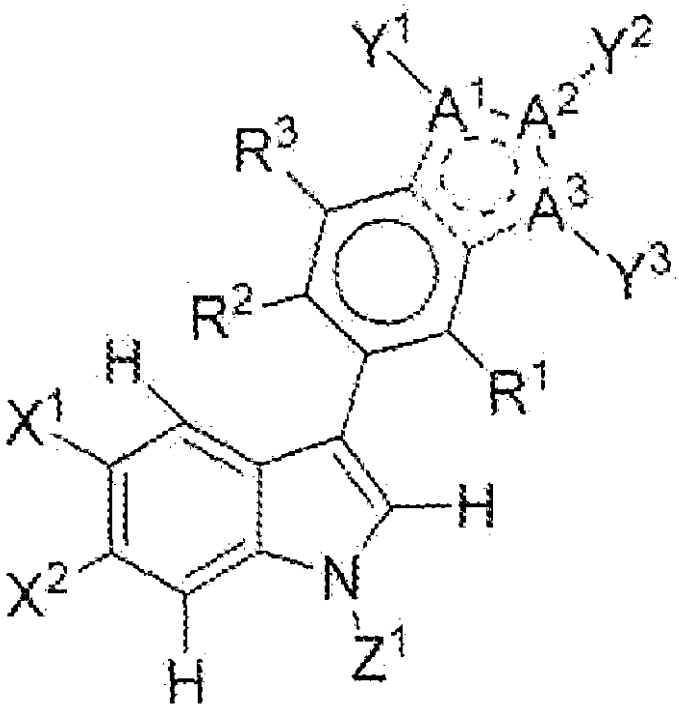
【化３】



(iii)

［式中、
R^1、R^2、R^3、A^1、A^2、A^3、Y^1、Y^2、およびY^3は、請求項１で規定されており、
Z^2およびZ^3は、Ｈまたはアルキル基を表すか、Z^2およびZ^3は、環を形成していてもよい］と反応させて、
式（ｉｉｉ）の化合物

【化４】



(iii)

［式中、Ｚ[1]、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ａ[1]、Ａ[2]、Ａ[3]、Ｙ[1]、Ｙ[2]、およびＹ[3]は、上記である］を得るステップと、
（ｂ１）Ｚ[1]がＨでない場合、式（ｉｉｉ）の化合物のインドールアミンを脱保護して、式Ｉの化合物を得るステップと
を含むことを特徴とする製造方法。

【請求項２７】
Ｚ１のアミノ保護基が、アリールスルホニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、メトキシメチル、パラメトキシベンジル、またはベンジルである、請求項２６に記載の方法。

【請求項２８】
Ｙがハロゲンである場合、Ｙが、ヨウ素、臭素、または塩素である、請求項２６または請求項２７に記載の方法。

【請求項２９】
Ｙがアルキルスルホニルである場合、Ｙが、メチルスルホニルオキシまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシである、請求項２６または請求項２７に記載の方法。

【請求項３０】
Ｙがアリールスルホニルである場合、Ｙが、フェニル－またはｐ－トリルスルホニルオキシである、請求項２６または請求項２７に記載の方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物を含めた新奇な３－（インドール－３－イル）－ピリジン誘導体に関する。本発明の化合物は、ＴＤＯ２（トリプトファン２，３－ジオキシゲナーゼ）の阻害薬であり、特にがんの治療および／または予防において治療用化合物として有用である。

【背景技術】
【０００２】
胎盤の免疫特権の維持にとってのトリプトファン異化の重要性が発見されてから２０年が経過した後（Ｍｕｎｎ、Ｄ．Ｈ．ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、１９９８、２８１、１１９１～１１９３）、積み重なる証拠から、その生物学的関連性は、非自己に対する免疫寛容の範囲を超えて拡大している。一般に受け入れられている概念によれば、必須アミノ酸であるトリプトファンは、腫瘍、免疫特権部位、または炎症部位の局所微小環境において異化される（Ｍｅｌｌｏｒ ＡＬおよびＭｕｎｎ ＤＨ、Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ、２００８、８、７４～８０）。こうした組織では、がん細胞、免疫細胞、または特殊化した上皮細胞（たとえば、胎盤の合胞体栄養細胞）によって腫瘍における免疫抑制環境が作り出されるが、免疫抑制環境では、トリプトファンの枯渇および免疫抑制性トリプトファン異化産物の蓄積を通してＴ細胞アネルギーおよびアポプトーシスが誘発されることにより、腫瘍および腫瘍排出リンパ節における抗腫瘍免疫応答が遮断される（Ｍｕｎｎ ＤＨら、Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ．、１９９９、１８９、１３６３～１３７２；Ｆａｌｌａｒｉｎｏ Ｆら、Ｃｅｌｌ Ｄｅａｔｈ Ｄｉｆｆｅｒ．、２００２、９、１０６９～１０７７）。
【０００３】
最近になって、肝臓において全身のトリプトファンレベルの調節を担うと考えられている、トリプトファン異化の鍵酵素であるトリプトファン２，３－ジオキシゲナーゼ（ＴＤＯ２）が、たとえば、膀胱癌、肝臓癌、黒色腫、中皮腫、神経芽細胞腫、肉腫、乳癌、白血病、腎細胞癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、肺癌、脳腫瘍、神経膠芽腫、星状細胞腫、骨髄腫、膵臓癌などの多種多様ながんにおいて構成的に発現することが発見されている（Ｐｉｌｏｔｔｅ Ｌら、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、２０１２、１０９（７）、２４９７～５０２）。腫瘍細胞においてＴＤＯ２が発現すると、局所的にトリプトファンを分解することで、免疫系による腫瘍の監視が妨げられ、したがって、腫瘍拒絶が妨げられる（Ｏｐｉｔｚ ＣＡら、Ｎａｔｕｒｅ、２０１１、４７８（７３６８）、１９７～２０３）。これについての最初の証拠は、予防的なワクチン接種手法によってＰ８１５肥満細胞腫腫瘍モデルにおける腫瘍成長を抑制した低分子が、ＴＤＯ２を阻害したことから得られた（Ｐｉｌｏｔｔｅ Ｌら、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、２０１２、１０９（７）、２４９７～５０２）。Ｐ８１５ｍＴＤＯ２を発現する腫瘍は、空のベクターが形質移入されたＰ８１５腫瘍に比べて拒絶されず、ＴＤＯ２発現腫瘍では成長が有利なことがはっきりと示された。ＴＤＯ２阻害薬による阻害によって、Ｐ８１５ｍＴＤＯ２が移植された腫瘍において腫瘍成長が強力に低下した。ＴＤＯ２阻害薬による抗腫瘍活性は、ＴＤＯ２陰性の、Ｐ８１５対照が移植された腫瘍でも等しく観察され、したがって、動物の免疫系において発現したＴＤＯ２の影響であることの証拠が得られた。こうした実験により初めて、がん細胞ならびに免疫区画における発現を通した腫瘍成長の調節におけるＴＤＯ２の役割について、明白な証拠が得られた。
【０００４】
肝臓におけるその発現プロファイルと整合することには、ＴＤＯ２は、大部分が肝細胞癌（ＨＣＣ）において見出されている（Ｐｉｌｏｔｔｅ Ｌら、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、２０１２、１０９（７）、２４９７～５０２）。トリプトファン異化を阻害することで、トリプトファン濃度を回復させ、下流代謝産物の産生を減少させることが、肝臓癌の段階へと進行している肝疾患の状況において有益であることが立証される可能性がある。より詳細には、（ｉ）いくつかの報告が、補給によるトリプトファンの利用可能性の増大は、タンパク質合成へのトリプトファンの直接の使用を可能にし、たとえば硬変肝に有益であるという証拠を示している（Ｏｈｔａら、Ａｍｉｎｏ Ａｃｉｄｓ、１９９６、１０（４）、３６９～７８）、（ｉｉ）キノリン酸などの下流血清トリプトファン代謝産物の増加と、肝硬変患者における肝機能不全とには相関がある（Ｌａｈｄｏｕら、Ｈｕｍ Ｉｍｍｕｎｏｌ、２０１３、７４（１）、６０～６）、（ｉｉｉ）別のトリプトファン代謝産物であるインドール－３－乳酸の分泌の増加が、マウスにおける

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

【０００５】

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

【０００６】

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

【０００７】

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

【０００８】

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

【０００９】

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

【００１０】

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

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

【００１１】

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

【００１２】

いくつかのＴＤＯ２阻害剤が、ＷＯ２０１０／００８４２７およびＤｏｌｕｓｉｃ，Ｅ．ら（Ｄｏｌｕｓｉｃら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、２０１１、５４、５３２０～５３４）において提案されてはいるが、しかし、ターゲットに対するその親和性は限定され、またはその薬動学的性質が、ヒトに使用する薬物としての開発に適したものでない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１３】

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

【課題を解決するための手段】

【００１４】

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

【００１５】

一態様では、Ａ１、Ａ２、Ａ３、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ４、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｘ１、およびＸ３が本明細書で規定するとおりである、式Ｉの化合物、または薬学的に許容できるその塩、溶媒、もしくは溶媒和物が提供される。

【００１６】

一実施形態では、A^1、A^2、およびA^3のうちの最初の１つは、Ｎであり、A^1、A^2、およびA^3のうちの二つ目のものは、Ｃであり、A^1、A^2、およびA^3のうちの三つ目のものは、ＮまたはＯである。別の実施形態では、A^2は、Ｎであり、A^1およびA^3の一方は、ＮまたはＳであり、他方は、Ｃである。さらに別の実施形態では、A^1またはA^3は、Ｓであり、A^1－Y^1またはA^3－Y^3は、SO_2である。さらに別の実施形態では、A^2は、Ｃであり、A^1およびA^3の一方は、Ｎであり、他方は、ＮまたはＯである。さらに別の実施形態では、A^1またはA^3は、Ｏであり、Ｃは、本明細書で規定するとおりの$CR^6R^7R^8$で置換されており、R^6、R^7、R^8のうちの１つは、ａ１であり、Ａ１またはＡ３は、Ｏであり、Ｃは、$CR^6R^7R^8$で置換されており、R^6、R^7、またはR^8は、ヘテロシクリルまたはＣ１－ヘテロシクリルであり、ヘテロシクリルは、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、モルホリン、または２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタンであり、これらはいずれも、Ｃ１～Ｃ３アルキル、アミノ、ヒドロキシル、ハロゲン、$COCH_3$、ＣＯＯＨ、またはSO_2CH_3のうちの１つまたは複数で置換されていてもよい。さらに別の実施形態では、A^1、A^2、もしくはA^3のうちの１つ

は、Ｓであり、またはＡ^{1}－Ｙ^{1}、Ａ^{2}－Ｙ^{2}、もしくはＡ^{3}－Ｙ^{3}は、ＳＯ$_{2}$であり、Ａ^{1}、Ａ^{2}、またはＡ^{3}のうちの１つは、ＮまたはＣであり、Ａ^{1}、Ａ^{2}、およびＡ^{3}のうちの１つは、Ｃである。別の実施形態では、Ｘ^{1}およびＸ^{2}は、独立に、ＨまたはＦである。さらに別の実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、およびＲ^{3}は、それぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、もしくはメチルを表し、またはそれぞれＨであってもよい。

【００１７】

別の態様では、式Ｉによる化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物と、薬学的に許容できる少なくとも１種の担体、希釈剤、医薬添加剤、および／またはアジュバントとを含む医薬組成物が提供される。

【００１８】

さらに別の態様では、式Ｉによる化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物を含む医薬が提供される。

【００１９】

さらに別の態様では、がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病などの神経変性障害、ＨＣＶおよびＨＩＶなどの慢性ウイルス感染症、うつ病、ならびに肥満の治療および／または予防において使用するため、またはＴＤＯ２阻害薬として使用するための、式Ｉの化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物が提供される。

【００２０】

さらに別の態様では、がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病などの神経変性障害、ＨＣＶおよびＨＩＶなどの慢性ウイルス感染症、うつ病、ならびに肥満を治療および／もしくは予防する、またはＴＤ０２を阻害する方法が提供される。本方法は、式Ｉの化合物または薬学的に許容できるその塩を投与することを含む。

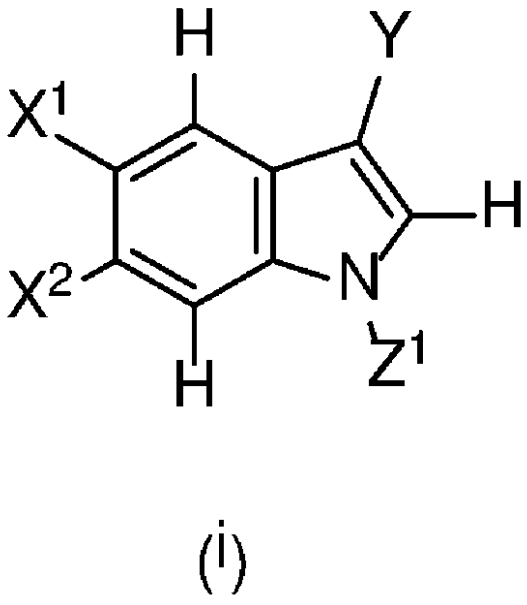
【００２１】

別の態様では、式Ｉの化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物の製造方法が提供される。本方法は、

（ａ１）式（ｉ）の化合物

【００２２】

【化１】



(i)

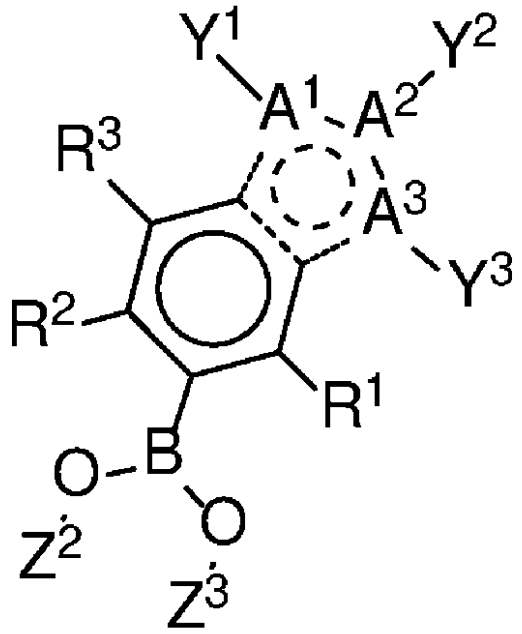
［式中、

Ｘ^{1}およびＸ^{2}は、それぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキルを表し、

Ｚ^{1}は、Ｈまたはアミノ保護基を表し、

Ｙは、ハロゲン、１～６個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ、または６～１

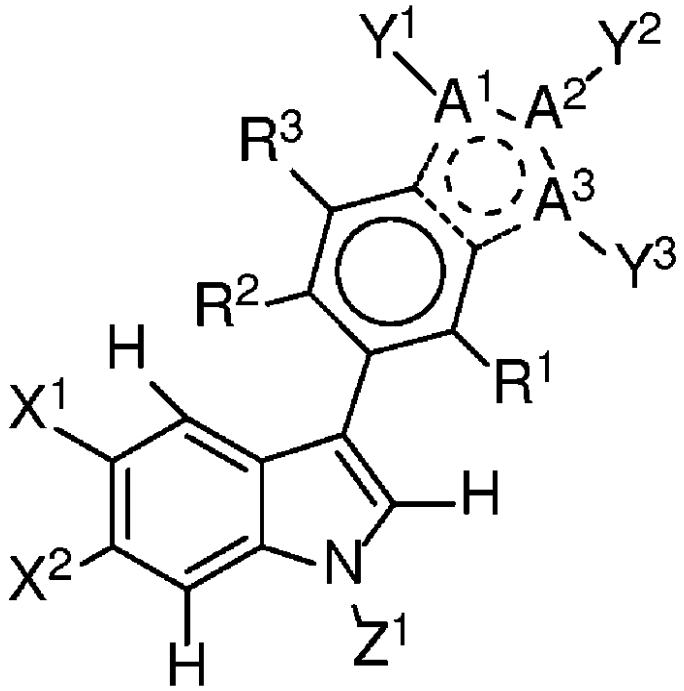
０個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシを表す］を、
式（ｉｉ）の化合物
【００２３】
【化２】



(ii)

［式中、
R^1、R^2、R^3、A^1、A^2、A^3、Y^1、Y^2、およびY^3は、本明細書で規定するとおりであり、
Z^2およびZ^3は、Ｈまたはアルキル基を表すか、Z^2およびZ^3は、環を形成していてもよい］と反応させて、
式（ｉｉｉ）の化合物
【００２４】

【化３】



(iii)

［式中、Ｚ[1]、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ａ[1]、Ａ[2]、Ａ[3]、Ｙ[1]、Ｙ[2]、およびＹ[3]は、本明細書で規定するとおりである］を得るステップと、
（ｂ１）Ｚ[1]がＨでない場合、式（ｉｉｉ）の化合物のインドールアミンを脱保護して、式Ｉの化合物を得るステップと
を含む。

【００２５】

本発明のさらに他の態様および利点は、以下の本発明の詳細な説明から明らかとなる。

【発明を実施するための形態】

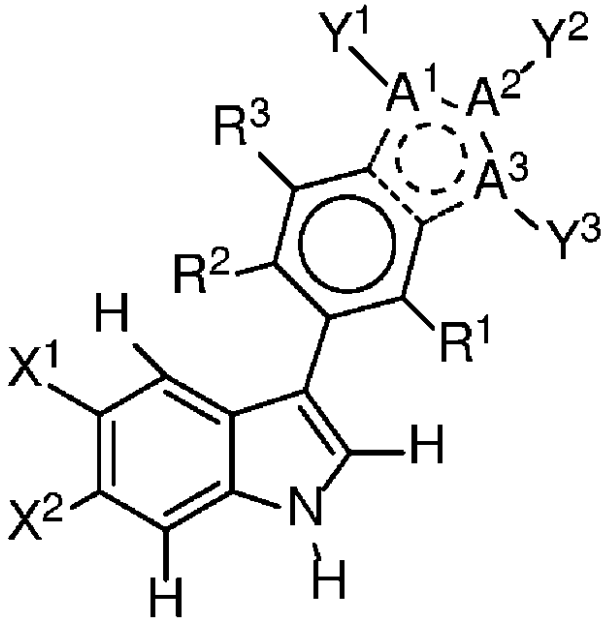
【００２６】

化合物

本発明は、式Ｉの化合物

【００２７】

【化４】



I

または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物に関し、式中、
X^1およびX^2は、それぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、アルキル、またはハロアルキルを表し、
R^1、R^2、およびR^3は、それぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルキル、アルコキシ、またはハロアルキルを表し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、OR^4、$COOR^4$、$CONR^4R^5$、NR^4COR^5、NR^4R^5、SO_2R^4、$SO_2NR^4R^5$、$NR^4SO_2R^5$、SO_2R^4、アリール、ＣＯ－アルキル、または、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノもしくはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよいＣ１～Ｃ６アルキルから選択される１つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、R^4およびR^5は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表し、
A^1、A^2、およびA^3は、それぞれ独立に、Ｃ、Ｎ、Ｓ、またはＯを表し、A^1、A^2、またはA^3がＳである場合、A^1-Y^1、A^2-Y^2、またはA^3-Y^3は、SO_2であってもよく、
Y^1、Y^2、およびY^3のそれぞれは、不在であるか、または独立に、
ａ）水素原子、
ｂ）オキソ、
ｃ）ＳＨ、
ｄ）$CR^6R^7R^8$、NR^6R^7、およびOR^6
を表し、R^6、R^7、およびR^8は、それぞれ独立に、
ｉ）水素原子、
ｉｉ）ハロゲン、
ｉｉｉ）ヒドロキシル、

ｉｖ）ＯＲ^{9}もしくはＮＲ^{9}Ｒ^{10}［Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノ、ＣＯ－アルキル、もしくはＳＯ$_{2}$Ｒ^{11}から選択される置換されていてもよい基を表し、Ｒ^{11}は、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、ヒドロキシル、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、
ｖ）直鎖もしくは分岐Ｃ１～Ｃ１０アルキル［ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯＲ^{9}、アリール、またはＣＯ－アルキルから選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、
ｖｉ）ヘテロシクリルまたはＣ１～Ｃ２アルキル－ヘテロシクリル［ヘテロシクリルは、３つまでの置換基ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、アリール、ＣＯ－アルキル、またはアルキルで置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、
ｖｉｉ）－ＣＯ－Ｒ^{11}もしくは－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{11}［Ｒ^{11}は、ヒドロキシ、アミン、アルキル、ヘテロシクリルから選択される基を表し、ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯＲ^{9}、アリール、ＣＯ－アルキル、または、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノもしくはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよいＣ１～Ｃ６アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す］
を表し、
ｖｉｉｉ）Ｙ１、Ｙ２、もしくはＹ３がＣＲ^{6}Ｒ^{7}Ｒ^{8}である場合、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、およびこれらが結合している炭素原子は、一緒になって、
シクロアルキル［ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、アリール、ＣＯ－アルキル、または、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノもしくはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよいＣ１～Ｃ６アルキルから選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す］もしくは
ヘテロシクリル［ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、アリール、ＣＯ－アルキル、または、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノもしくはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよいＣ１～Ｃ６アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリール

アルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表す］
から選択される環を形成していてもよく、または
ｉｘ）Ｙ１、Ｙ２、もしくはＹ３がＮＲ^{6}Ｒ^{7}である場合、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、およびこれらが結合している窒素原子は、一緒になって、環を形成していてもよく、環は、ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{11}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、アリール、ＣＯ－アルキル、または、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノもしくはＣＯＯＨから選択される１つもしくは複数の基で置換されていてもよいＣ１～Ｃ６アルキルから選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、もしくはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表し、Ｒ^{11}は、水素原子、もしくはアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表し、もしくはＲ^{11}は、ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{12}、ＣＯＯＲ^{12}、ＣＯＮＲ^{12}Ｒ^{13}、ＮＲ^{12}ＣＯＲ^{13}、ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{12}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、ＮＲ^{12}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{13}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{12}、もしくはアリールから選択される３つまでの置換基で置換されていてもよいアルキル基を表し、Ｒ^{12}およびＲ^{13}は、それぞれ独立に、水素原子、もしくはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基を表し、
点線は、単結合または二重結合を表し、
但し、Ａ^{1}、Ａ^{2}、およびＡ^{3}は、すべてがＣになることはなく、
但し、Ａ^{1}またはＡ^{3}のうちの１つがＮである場合、他の２つは、両方ともがＣになることはなく、但し、Ａ^{1}、Ａ^{2}、およびＡ^{3}のうちの１つがＳである場合、１つだけＳが存在し、他の２つの少なくとも一方はＣであり、他方はＣまたはＮであり、
但し、式Ｉの化合物は、３－（ベンゾフラン－５－イル）－６－クロロ－１Ｈ－インドールまたは３－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－１Ｈ－インドールではない。

【００２８】
別の実施形態では、式Ｉにおいて、
Ｘ^{1}およびＸ^{2}は、それぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、好ましくはＨまたはＦを表し、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、およびＲ^{3}は、それぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルキル、アルコキシ、ハロアルキルを表し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{4}、ＣＯＯＲ^{4}、ＣＯＮＲ^{4}Ｒ^{5}、ＮＲ^{4}ＣＯＲ^{5}、ＮＲ^{4}Ｒ^{5}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{4}Ｒ^{5}、ＮＲ^{4}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{5}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される１つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表し、
好ましくは、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、およびＲ^{3}は、それぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、またはアルキルを表し、
好ましくは、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、およびＲ^{3}は、それぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、またはメチルを表し、
好ましくは、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、およびＲ^{3}は、それぞれＨを表し、
Ａ^{1}、Ａ^{2}、およびＡ^{3}は、それぞれ独立に、Ｃ、Ｎ、またはＯを表し、
Ｙ^{1}、Ｙ^{2}、およびＹ^{3}のそれぞれは、不在であるか、または独立に、

－　水素原子、
－　オキソ、
－　$CR^6R^7R^8$、NR^6R^7、およびOR^6
を表し、R^6、R^7、およびR^8は、それぞれ独立に、
・水素原子、
・ハロゲン、好ましくはF、Cl、またはI、より好ましくはF、
・ヒドロキシル、
・OR^9またはNR^9R^{10}［R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはC_1～C_6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノ、CO－アルキル、SO_2R^{11}から選択される置換されていてもよい基を表し、R^{11}は、水素原子、またはC_1～C_6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、
・直鎖または分岐C_1～C_{10}アルキル、好ましくはメチル、エチル、またはプロピル［ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SOR^9、アリール、CO－アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはC_1～C_6アルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、
・ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、モルホリンから選択されることが好ましいヘテロシクリル［ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SO_2R^9、アリール、CO－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはC_1～C_6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、
・－CO－R^{11}または－SO_2R^{11}［R^{11}は、アミン、アルキル、ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、またはテトラヒドロチオピランジオキシド）から選択される基を表し、ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SOR^9、アリール、CO－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはC_1～C_6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］
を表し、
・$CR^6R^7R^8$において、R^6、R^7、およびこれらが結合している炭素原子は、一緒になって、環を形成しており、前記環は、
　シクロアルキル［ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SO_2R^9、アリール、CO－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはC_1～C_6アルキル、アリール、アリールア

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

モルホリン、ピペラジン、またはピペリジンから選択されることが好ましいヘテロシクリル［ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SO_2R^9、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］

から選択されることが好ましく、

・NR^6R^7において、R^6、R^7、およびこれらが結合している窒素原子は、一緒になって、環を形成しており、前記環は、モルホリン、ピペラジン、またはピペリジンから選択されることが好ましいヘテロシクリルであることが好ましく、ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{11}$、SO_2R^9、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表し、R^{11}は、水素原子、もしくはアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表し、またはR^{11}は、ハロゲン、ヒドロキシル、OR^{12}、$COOR^{12}$、$CONR^{12}R^{13}$、$NR^{12}COR^{13}$、$NR^{12}R^{13}$、SO_2R^{12}、$SO_2NR^{12}R^{13}$、$NR^{12}SO_2R^{13}$、SO_2R^{12}、アリールを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよいアルキル基を表し、R^{12}およびR^{13}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表し、

点線は、単結合または二重結合を表し、

但し、A^1、A^2、およびA^3は、すべてがＣになることはなく、

但し、A^1、A^2、およびA^3のうちの１つがＮである場合、他の２つは、両方ともがＣになることはなく、

但し、式Ｉの化合物は、３－（ベンゾフラン－５－イル）－６－クロロ－１Ｈ－インドールまたは３－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－１Ｈ－インドールではない。

【００２９】

一実施形態によれば、式Ｉにおけるインドール環を置換する、縮合したヘテロ環は、芳香族である。別の実施形態では、式Ｉにおけるインドール環を置換している縮合したヘテロ環は、部分的に芳香族である。別の実施形態では、式Ｉにおけるインドール環を置換しているヘテロ環は、芳香族でない。

【００３０】

好ましい実施形態によれば、式Ｉにおいて、X^1およびX^2は、それぞれ独立に、Ｈまたはハロゲン、好ましくはＨまたはＦを表す。特定の実施形態によれば、X^1は、Ｈを表し、X^2は、Ｆを表す。好ましい実施形態によれば、式Ｉにおいて、R^1、R^2、およびR^3は、それぞれＨを表す。特定の実施形態によれば、式Ｉにおいて、X^1およびX^2は、それぞれ独立に、Ｈまたはハロゲンを表し、R^1、R^2、およびR^3は、それぞれＨを表し、好ましくは、X^1は、Ｈを表し、X^2は、Ｆを表し、R^1、R^2、およびR^3は、

それぞれＨを表す。

【００３１】

一実施形態によれば、式Ｉにおいて、A^1、A^2、およびA^3のうちの最初の１つは、Ｎであり、A^1、A^2、およびA^3のうちの二つ目のものは、Ｃであり、A^1、A^2、およびA^3のうちの三つ目のものは、ＮまたはＯである。

【００３２】

一実施形態によれば、式Ｉにおいて、A^2は、Ｎであり、A^1およびA^3の一方は、ＮまたはＳｒであり、他方は、Ｃである。

【００３３】

一実施形態によれば、式Ｉにおいて、A^2は、Ｃであり、A^1およびA^3の一方は、Ｎであり、他方は、ＮまたはＯである。A^1またはA^3がＯであり、ＣがＣ$R^6$$R^7$$R^8$で置換されており、$R^6$、$R^7$、または$R^8$がヘテロシクリルまたはＣ１－ヘテロシクリルである一実施形態において、ヘテロシクリルは、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、モルホリン、または２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタンであり、これらはいずれも、Ｃ１～Ｃ３アルキル、アミノ、ヒドロキシル、ハロゲン、ＣＯＣH_3、ＣＯＯＨ、またはSO_2CH_3のうちの１つまたは複数で置換されていてもよい。

【００３４】

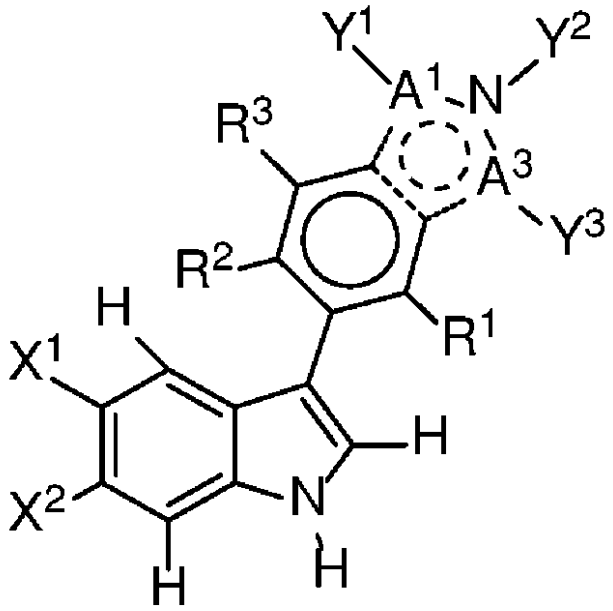
別の実施形態によれば、式Ｉにおいて、A^1またはA^3は、Ｓであり、A^1－Y^1またはA^3－Y^3は、SO_2である。場合により、A^1、A^2、もしくはA^3のうちの１つがＳであるか、またはA^1－Y^1、A^2－Y^2、もしくはA^3－Y^3がSO_2である場合において、A^1、A^2、またはA^3のうちの１つは、ＮまたはＣであり、A^1、A^2、およびA^3のうちの１つは、Ｃである。

【００３５】

一実施形態では、好ましい式Ｉの化合物は、式ＩＩ－１の化合物

【００３６】

【化５】



II-1

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

【００３７】

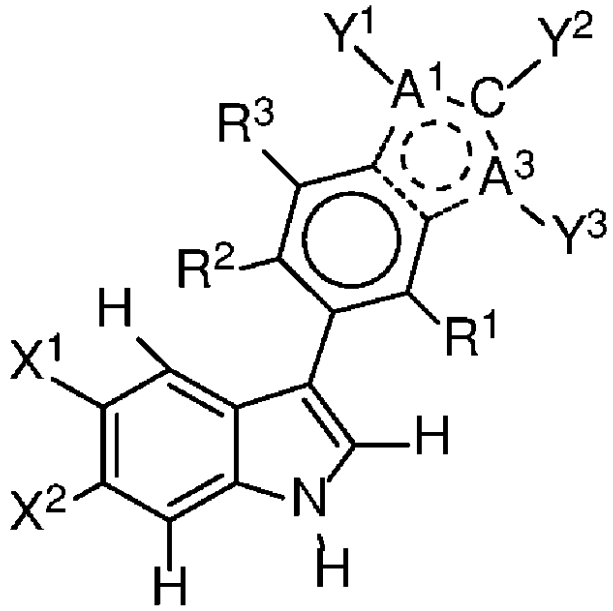
一実施形態によれば、式ＩＩ－１において、A^1およびA^3は、両方ともがＣになることはない。別の実施形態によれば、A^1およびA^1の一方は、Ｓであり、他方は、Ｃであり、A^1-Y^1またはA^3-Y^3は、SO_2であってもよく、Ｃは、オキソで置換されていてもよい。

【００３８】

一実施形態では、好ましい式Ｉの化合物は、式ＩＩ－２の化合物

【００３９】

【化６】



II-2

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

【００４０】

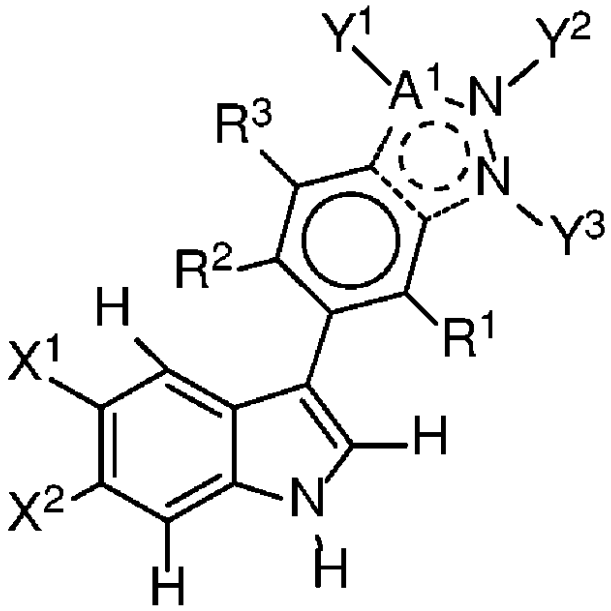
一実施形態によれば、式ＩＩ－１において、｛A^1、A^3｝は、｛Ｃ、Ｎ｝、｛Ｎ、Ｃ｝、または｛Ｃ、Ｃ｝でない。

【００４１】

一実施形態では、好ましい式Ｉの化合物は、式ＩＩ－１ａの化合物

【００４２】

【化７】



II-1a

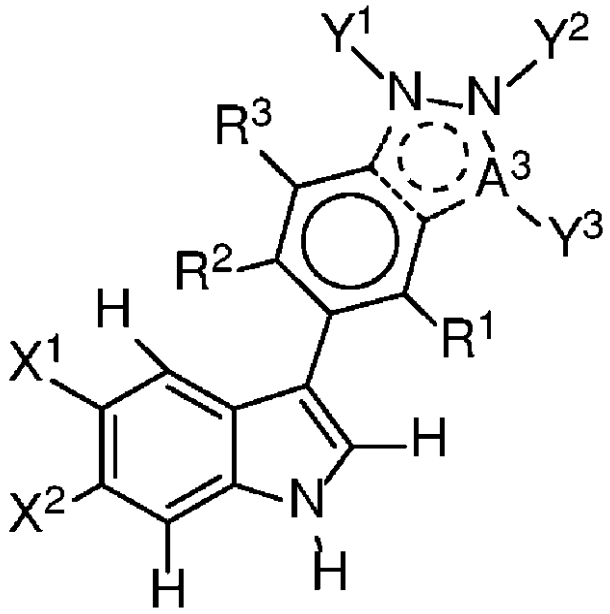
ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物であり、式中、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ａ[1]、Ｙ[1]、Ｙ[2]、およびＹ[3]は、式Ｉで規定したとおりである。

【００４３】

一実施形態では、好ましい式Ｉの化合物は、式ＩＩ－１ｂの化合物

【００４４】

【化８】



II-1b

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

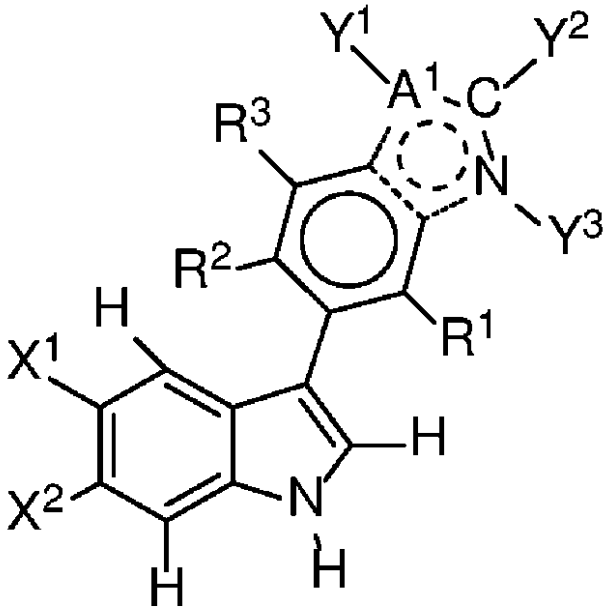
る。

【００４５】

一実施形態では、好ましい式Ｉの化合物は、式ＩＩ－２ａの化合物

【００４６】

【化９】



II-2a

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

【００４７】

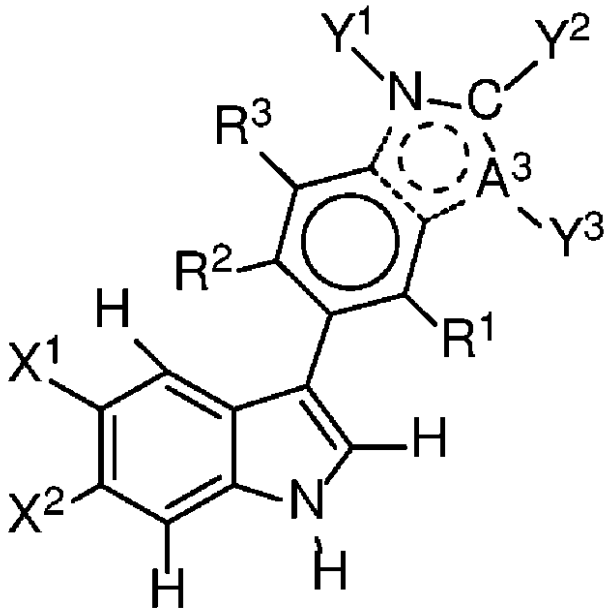
一実施形態によれば、式ＩＩ－２ａにおいて、A^1は、Ｃでない。

【００４８】

一実施形態では、好ましい式Ｉの化合物は、式ＩＩ－２ｂの化合物

【００４９】

【化１０】



II-2b

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

【００５０】

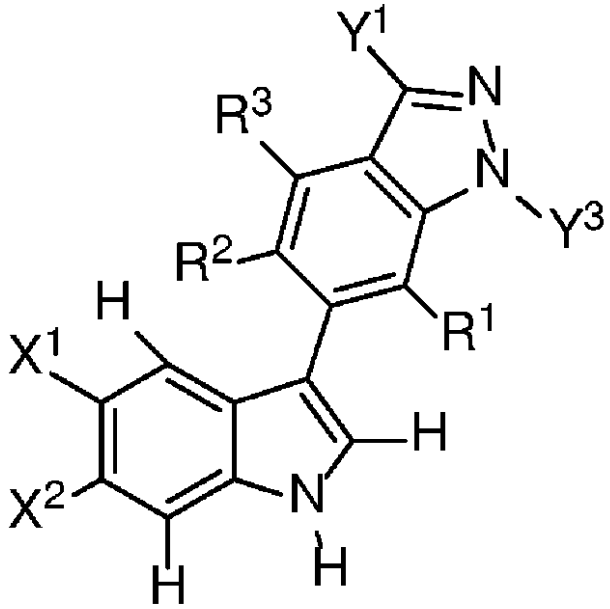
一実施形態によれば、式ＩＩ－２ｂにおいて、A^3は、Ｃでない。

【００５１】

一実施形態では、好ましい式Ｉの化合物は、式ＩＩ－１ａ１の化合物

【００５２】

【化１１】



II-1a1

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

【００５３】

好ましい実施形態によれば、式ＩＩ－１ａ１において、Y^1は、Ｈを表し、Y^3は、式Ｉで規定したとおりであり、好ましくは、Y^3は、

－　水素原子、

－　$CR^6R^7R^8$

を表し、R^6、R^7、およびR^8は、それぞれ独立に、

・水素原子、

・直鎖または分岐Ｃ１～Ｃ１０アルキル、好ましくは、メチル、エチル、またはプロピル［ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SOR^9、アリール、ＣＯ－アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、

・ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、モルホリンから選択されることが好ましいヘテロシクリル［ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SO_2R^9、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、

・－ＣＯ－R^{11}［R^{11}は、アミン、アルキル、ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリ

ジン、ピロリジン、ピペラジン、またはテトラヒドロチオピランジオキシド）から選択される基を表し、ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯＲ^{9}、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］

を表し、

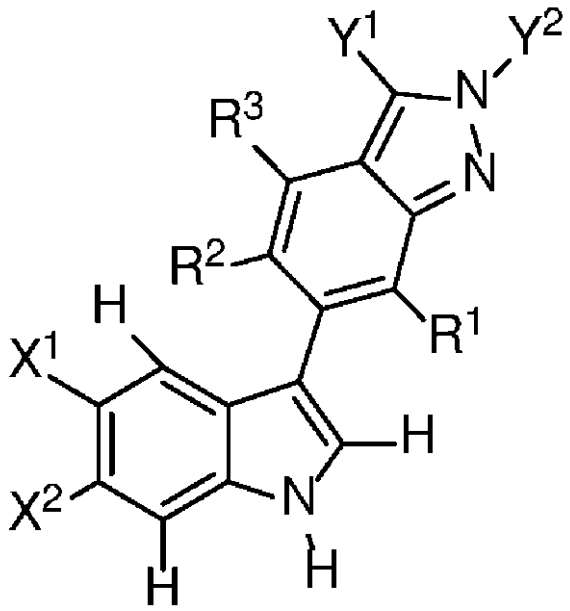
・Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、およびこれらが結合している炭素原子は、一緒になって、環を形成しており、前記環は、モルホリン、ピペラジン、またはピペリジンから選択されることが好ましいヘテロシクリルであることが好ましく、ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す。

【００５４】

一実施形態では、好ましい式Ｉの化合物は、式ＩＩ－１ａ２の化合物

【００５５】

【化１２】



II-1a2

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

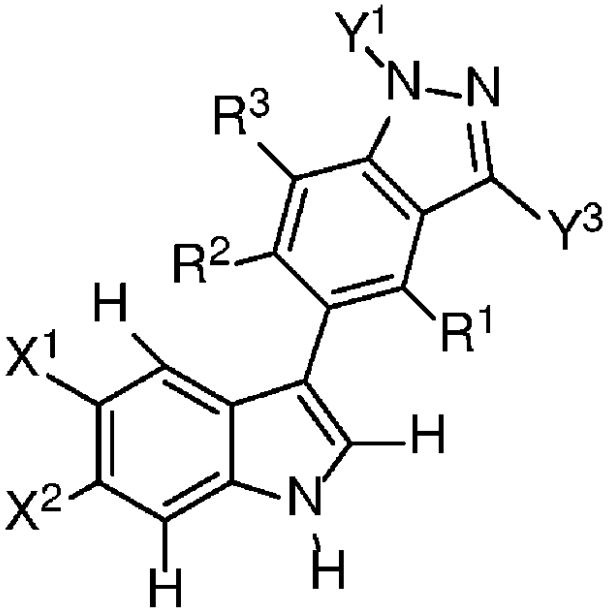
【００５６】

好ましい実施形態によれば、式ＩＩ－１ａ２において、Ｙ^{1}は、Ｈを表し、Ｙ^{2}は、式Ｉで規定したとおりであり、好ましくは、Ｙ^{2}は、

－　水素原子、

－ $CR^6R^7R^8$
を表し、R^6、R^7、およびR^8は、それぞれ独立に、
・水素原子、
・直鎖または分岐Ｃ１～Ｃ１０アルキル、好ましくは、メチル、エチル、またはプロピル［ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SOR^9、アリール、ＣＯ－アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、
・ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、モルホリンから選択されることが好ましいヘテロシクリル［ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SO_2R^9、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、
・－ＣＯ－R^{11}または－SO_2R^{11}［R^{11}は、アミン、アルキル、ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、またはテトラヒドロチオピランジオキシド）から選択される基を表し、ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SOR^9、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］
を表し、
・R^6、R^7、およびこれらが結合している炭素原子は、一緒になって、環を形成しており、前記環は、モルホリン、ピペラジン、またはピペリジンから選択されることが好ましいヘテロシクリルであることが好ましく、ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SO_2R^9、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す。
【００５７】
一実施形態では、好ましい式Ｉの化合物は、式ＩＩ－１ｂ１の化合物
【００５８】

【化１３】



II-1b1

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

【００５９】

好ましい実施形態によれば、式ＩＩ－１ｂ１において、Y^3は、Ｈを表し、Y^1は、式Ｉで規定したとおりであり、好ましくは、Y^1は、

－　水素原子、

－　$CR^6R^7R^8$

を表し、R^6、R^7、およびR^8は、それぞれ独立に、

・水素原子、

・直鎖または分岐Ｃ１～Ｃ１０アルキル、好ましくは、メチル、エチル、またはプロピル［ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SOR^9、アリール、ＣＯ－アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、

・ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、モルホリンから選択されることが好ましいヘテロシクリル［ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SO_2R^9、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、

・$-CO-R^{11}$または$-SO_2R^{11}$［R^{11}は、アミン、アルキル、ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、またはテトラヒドロチオピランジ

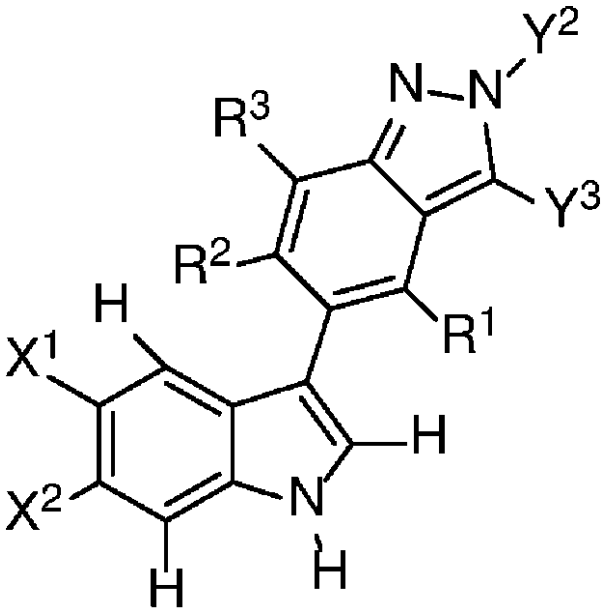
オキシド）から選択される基を表し、ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯＲ^{9}、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］
を表し、
・Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、およびこれらが結合している炭素原子は、一緒になって、環を形成しており、前記環は、モルホリン、ピペラジン、またはピペリジンから選択されることが好ましいヘテロシクリルであることが好ましく、ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す。

【００６０】

一実施形態では、好ましい式Ｉの化合物は、式ＩＩ－１ｂ２の化合物

【００６１】

【化１４】



II-1b2

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

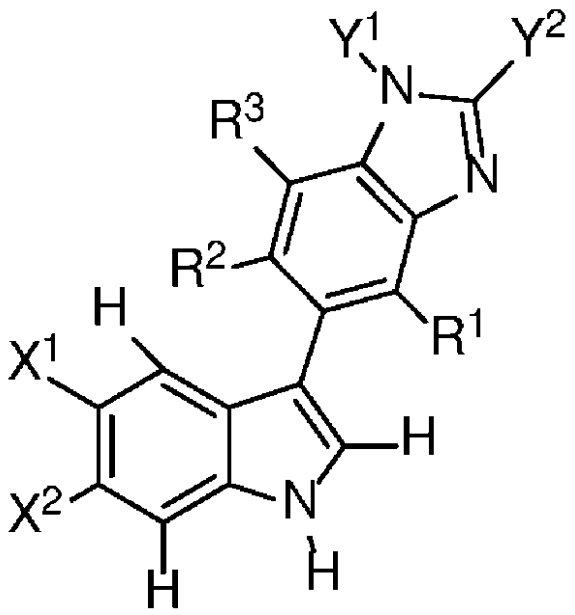
【００６２】

好ましい実施形態によれば、式ＩＩ－１ｂ２において、Ｙ^{3}は、Ｈを表し、Ｙ^{2}は、式Ｉで規定したとおりであり、好ましくは、Ｙ^{2}は、

－　水素原子、

－ $CR^6R^7R^8$
を表し、R^6、R^7、およびR^8は、それぞれ独立に、
・水素原子、
・直鎖または分岐Ｃ１～Ｃ１０アルキル、好ましくは、メチル、エチル、またはプロピル［ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SOR^9、アリール、ＣＯ－アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、
・ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、モルホリンから選択されることが好ましいヘテロシクリル［ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SO_2R^9、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、
・－ＣＯ－R^{11}または－SO_2R^{11}［R^{11}は、アミン、アルキル、ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、またはテトラヒドロチオピランジオキシド）から選択される基を表し、ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SOR^9、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］
を表し、
・R^6、R^7、およびこれらが結合している炭素原子は、一緒になって、環を形成しており、前記環は、モルホリン、ピペラジン、またはピペリジンから選択されることが好ましいヘテロシクリルであることが好ましく、ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SO_2R^9、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す。
【００６３】
一実施形態では、好ましい式Ｉの化合物は、式ＩＩ－２ａ１の化合物
【００６４】

【化１５】



II-2a1

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

【００６５】

好ましい実施形態によれば、式ＩＩ－２ａ１において、Y^1は、Ｈを表し、Y^2は、式Ｉで規定したとおりであり、好ましくは、Y^2は、

－　水素原子、

－　$CR^6R^7R^8$、NR^6R^7、およびOR^6

を表し、R^6、R^7、およびR^8は、それぞれ独立に、

・水素原子、

・OR^9またはNR^9R^{10}［R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノ、ＣＯ－アルキル、SO_2R^{11}から選択される置換されていてもよい基を表し、R^{11}は、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、

・直鎖または分岐Ｃ１～Ｃ１０アルキル、好ましくは、メチル、エチル、またはプロピル［ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SOR^9、アリール、ＣＯ－アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、

・ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、モルホリンから選択されることが好ましいヘテロシクリル［ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SO_2R^9、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換

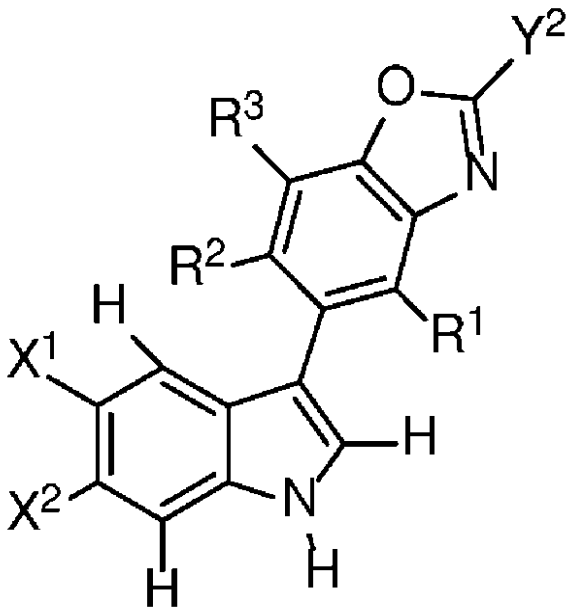
基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、
・－ＣＯ－R^{11}または－SO_2R^{11}［R^{11}は、アミン、アルキル、ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、またはテトラヒドロチオピランジオキシド）から選択される基を表し、ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SOR^9、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］
を表し、
・R^6、R^7、およびこれらが結合している炭素原子は、一緒になって、環を形成しており、前記環は、モルホリン、ピペラジン、またはピペリジンから選択されることが好ましいヘテロシクリルであることが好ましく、ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SO_2R^9、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す。

【００６６】

一実施形態では、好ましい式Ｉの化合物は、式ＩＩ－２ａ２の化合物

【００６７】

【化１６】



II-2a2

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

【００６８】

好ましい実施形態によれば、式ＩＩ－２ａ２において、Y^2は、

－　水素原子、

－　$CR^6R^7R^8$、NR^6R^7、およびOR^6

を表し、R^6、R^7、およびR^8は、それぞれ独立に、

・水素原子、

・ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、モルホリンから選択されることが好ましいヘテロシクリル［ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SO_2R^9、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、

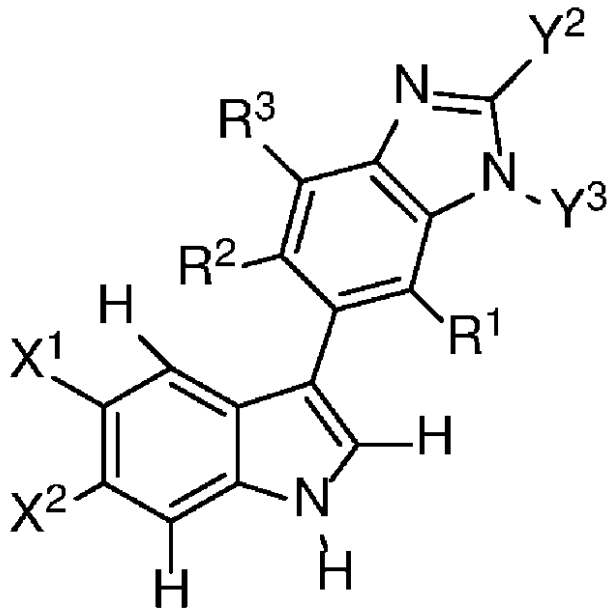
・$-CO-R^{11}$または$-SO_2R^{11}$［R^{11}は、アミン、アルキル、ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、またはテトラヒドロチオピランジオキシド）から選択される基を表し、ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SOR^9、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す。

【００６９】

一実施形態では、好ましい式Ｉの化合物は、式ＩＩ－２ｂ１の化合物

【００７０】

【化１７】



II-2b1

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

【００７１】

好ましい実施形態によれば、式ＩＩ－２ｂ１において、Y^3は、Ｈを表し、Y^2は、式Ｉで規定したとおりであり、好ましくは、Y^2は、

－　水素原子、

－　$CR^6R^7R^8$

を表し、R^6、R^7、およびR^8は、それぞれ独立に、

・水素原子、

・OR^9またはNR^9R^{10}［R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノ、ＣＯ－アルキル、SO_2R^{11}から選択される置換されていてもよい基を表し、R^{11}は、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、

・直鎖または分岐Ｃ１～Ｃ１０アルキル、好ましくは、メチル、エチル、またはプロピル［ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SOR^9、アリール、ＣＯ－アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、

・ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、モルホリンから選択されることが好ましいヘテロシクリル［ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9

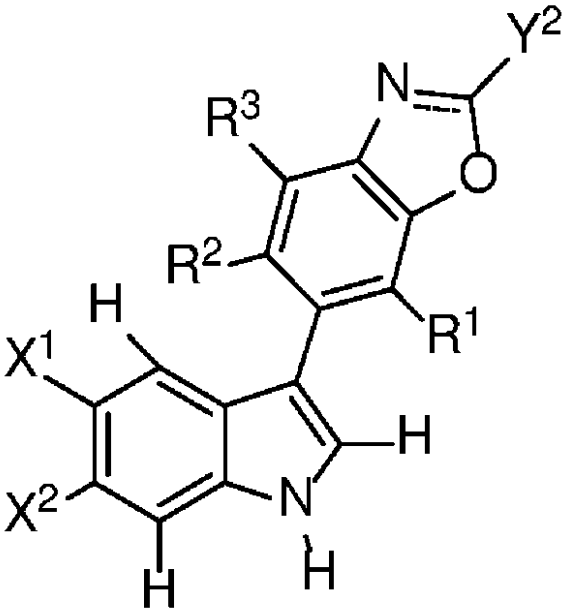
ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_2$Ｒ^{9}、ＳＯ$_2$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_2$Ｒ^{10}、ＳＯ$_2$Ｒ^{9}、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］
を表す。

【００７２】

一実施形態では、好ましい式Ｉの化合物は、式ＩＩ－２ｂ２の化合物

【００７３】

【化１８】



II-2b2

ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物であり、式中、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、およびＹ^{2}は、式Ｉで規定したとおりであり、点線は、不在であるか、または結合である。

【００７４】

好ましい実施形態によれば、式ＩＩ－２ｂ２において、点線が不在であり、ＮとＣの間に単結合がある場合、Ｙ２は、オキソであり、点線が存在し、ＮとＣの間に二重結合がある場合、Ｙ^{2}は、

－　水素原子、

－　ＣＲ^{6}Ｒ^{7}Ｒ^{8}、ＮＲ^{6}Ｒ^{7}、およびＯＲ^{6}

を表し、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、およびＲ^{8}は、それぞれ独立に、

・水素原子、

・ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、モルホリン、または２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタンから選択されることが好ましいヘテロシクリルまたはＣ１－ヘテロシクリル［ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_2$Ｒ^{9}、ＳＯ$_2$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_2$Ｒ^{10}、ＳＯ$_2$Ｒ^{9}、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換

されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］、
・－ＣＯ－Ｒ^{11}または－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{11}［Ｒ^{11}は、アミン、アルキル、ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、またはテトラヒドロチオピランジオキシド）から選択される基を表し、ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯＲ^{9}、アリール、ＣＯ－アルキル、アルキルを含む群から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基で置換されていてもよく、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、それぞれ独立に、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アミノから選択される置換されていてもよい基を表す］
を表す。

【００７５】

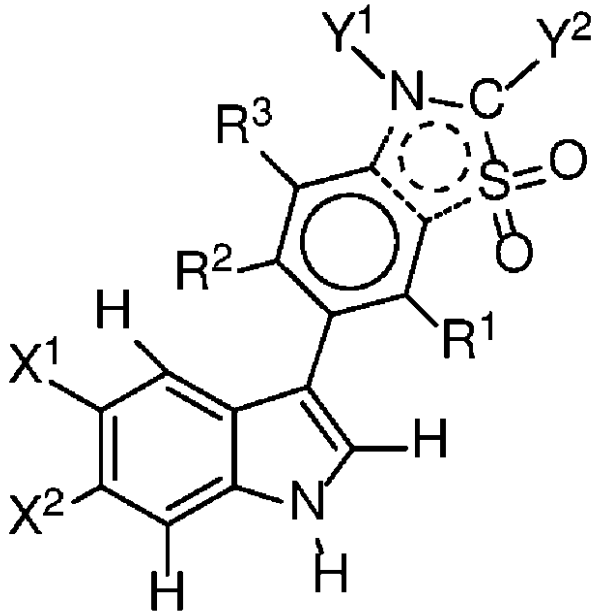
一実施形態では、ヘテロ環の１つまたは複数は、Ｈ、またはＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、Ｃ１～Ｃ３低級アルキル、好ましくはＣＨ$_{3}$、もしくはＣＯＯＨから選択される基の少なくとも１つで置換されている。

【００７６】

一実施形態では、好ましい式Ｉの化合物は、式ＩＩ－２ｂ３の化合物

【００７７】

【化１９】



II-2b3

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

【００７８】

式ＩＩ－２ｂ３の一実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、またはＲ^{3}は、それぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、またはＣ１～Ｃ６アルキル、好ましくはＣ１アルキルである。式ＩＩ－２ｂ３

の別の実施形態では、X^1およびX^2は、独立に、Ｈまたはハロゲンである。

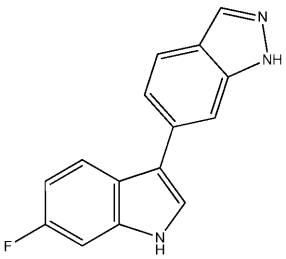
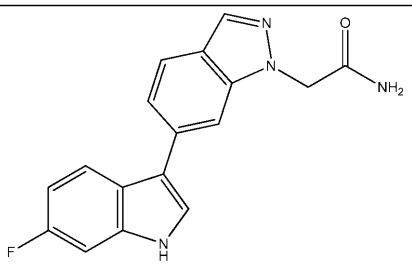
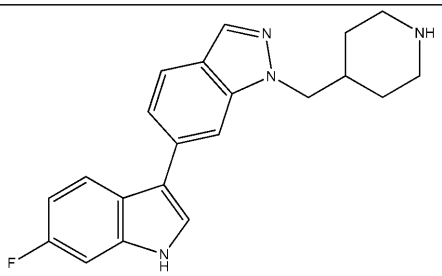
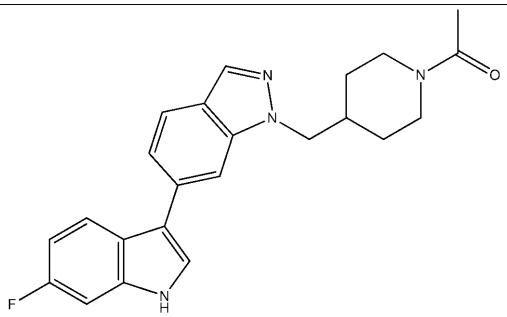
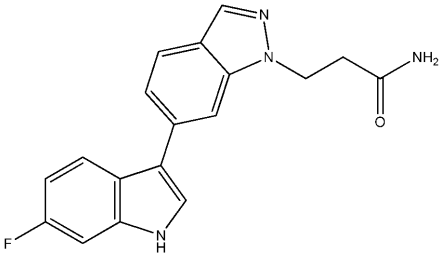
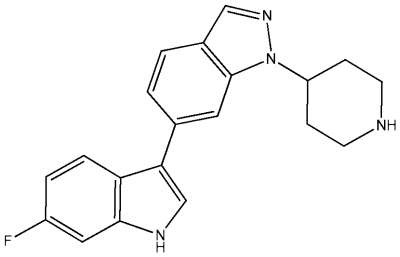
【００７９】

特に好ましい本発明の式Ｉの化合物は、以下で表１に掲載する化合物である。

【００８０】

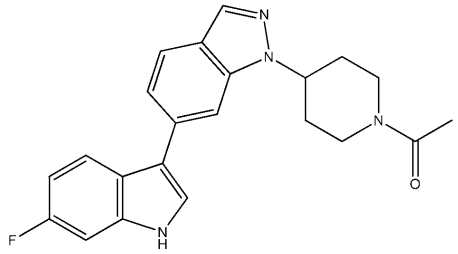
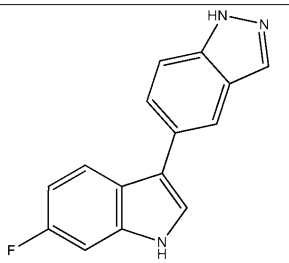
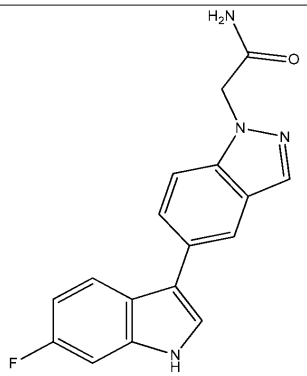
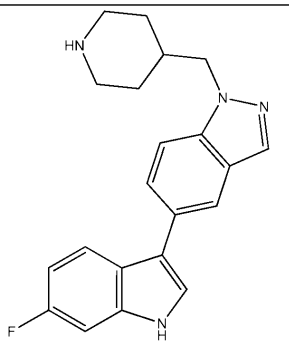
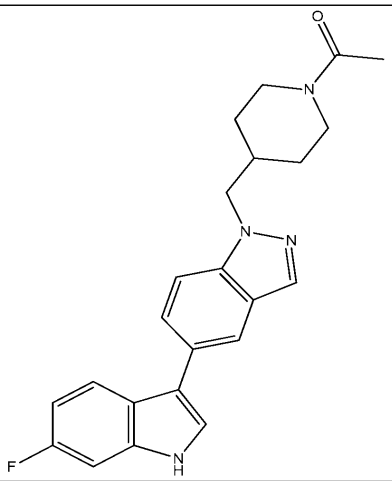
【表１－１】

表１

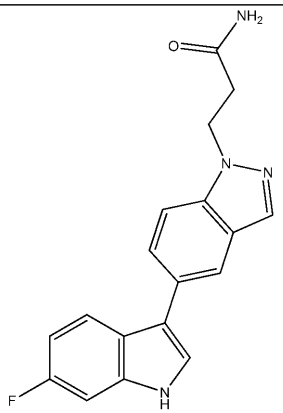
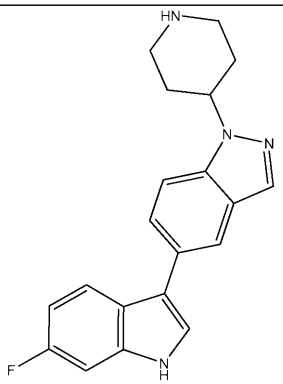
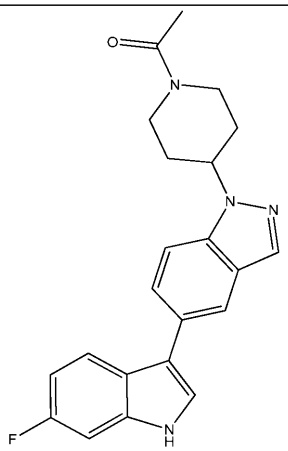
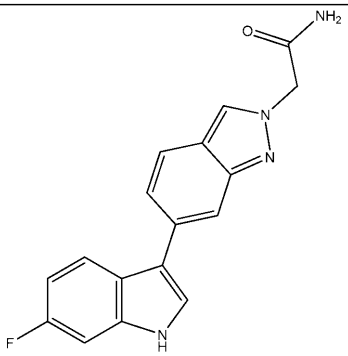
化合物番号	構造	化学名
1		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-インダゾール
2		2-(6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-インダゾール-1-イル)アセトアミド
3		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-1*H*-インダゾール
4		1-(4-((6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-インダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン
5		3-(6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-インダゾール-1-イル)プロパンアミド
6		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1*H*-インダゾール

【００８１】

【表１－２】

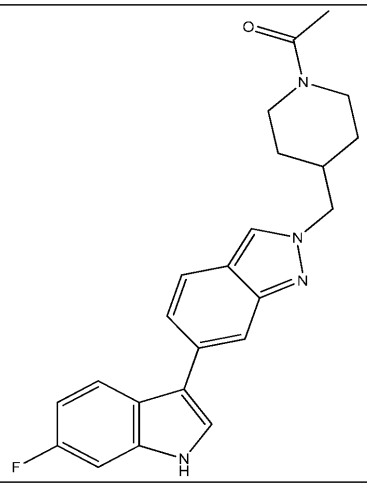
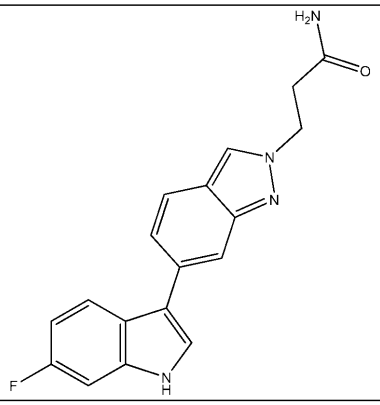
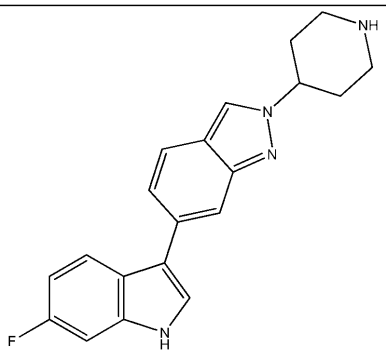
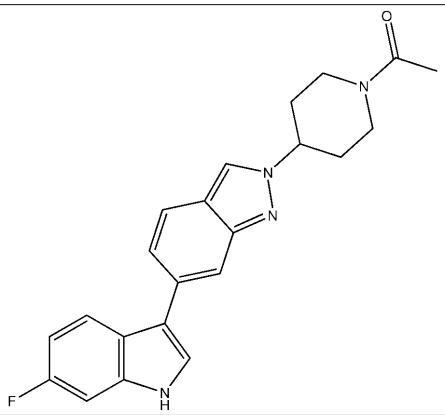
化合物番号	構造	化学名
7		1-(4-(6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-インダゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン
8		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-インダゾール
9		2-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-インダゾール-1-イル)アセトアミド
10		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-1*H*-インダゾール
11		1-(4-((5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-インダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン

【００８２】
【表１－３】

化合物番号	構造	化学名
12		3-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-インダゾール-1-イル)プロパンアミド
13		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1*H*-インダゾール
14		1-(4-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-インダゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン
15		2-(6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2*H*-インダゾール-2-イル)アセトアミド

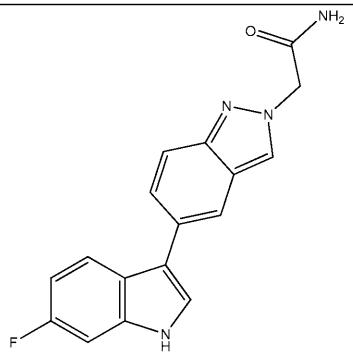
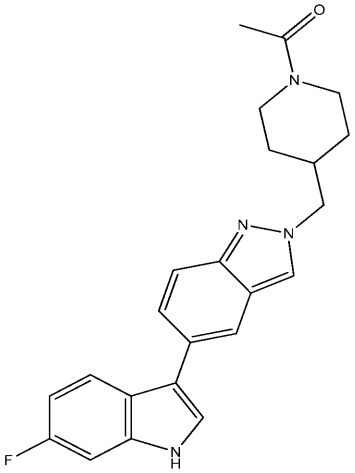
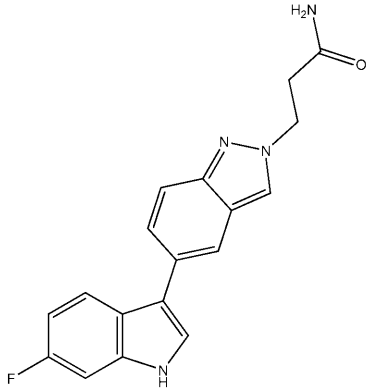
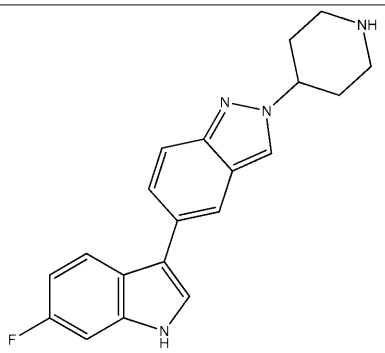
【００８３】

【表１－４】

化合物番号	構造	化学名
16		1-(4-((6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2*H*-インダゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン
17		3-(6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2*H*-インダゾール-2-イル)プロパンアミド
18		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)-2*H*-インダゾール
19		1-(4-(6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2*H*-インダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン

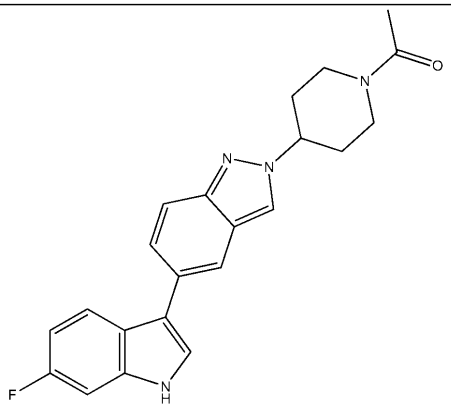
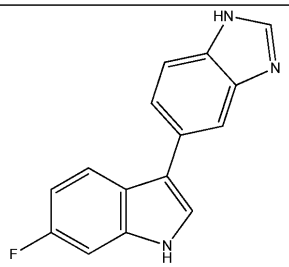
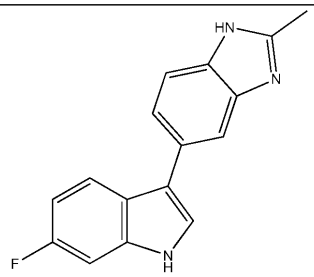
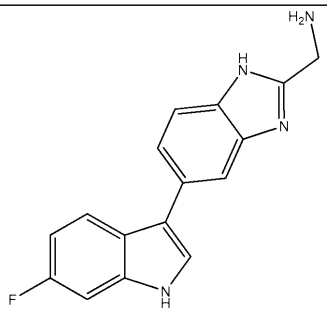
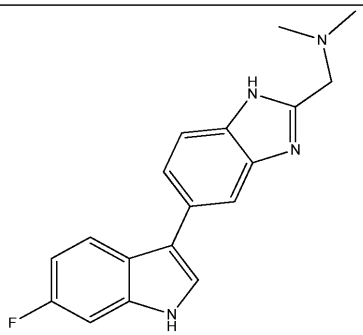
【００８４】

【表１－５】

化合物番号	構造	化学名
20		2-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2*H*-インダゾール-2-イル)アセトアミド
21		1-(4-((5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2*H*-インダゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン
22		3-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2*H*-インダゾール-2-イル)プロパンアミド
23		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)-2*H*-インダゾール

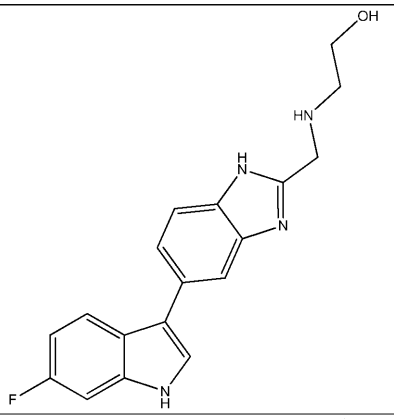
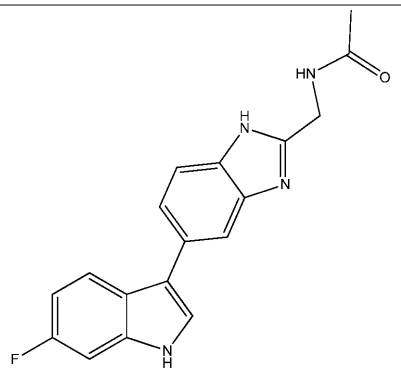
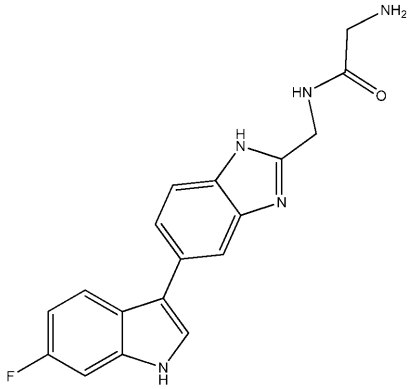
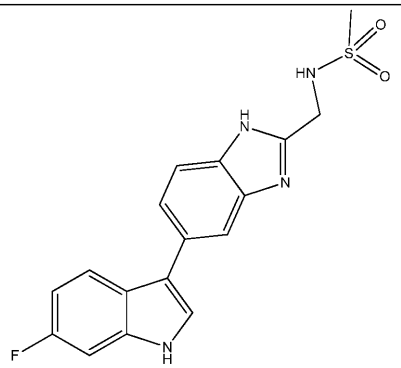
【００８５】

【表１－６】

化合物番号	構造	化学名
24		1-(4-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2*H*-インダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン
25		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール
26		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-メチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール
27		(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メタンアミン
28		1-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-*N*,*N*-ジメチルメタンアミン

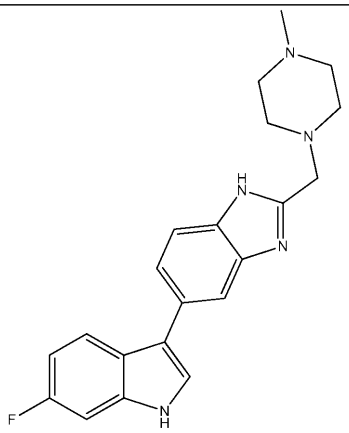
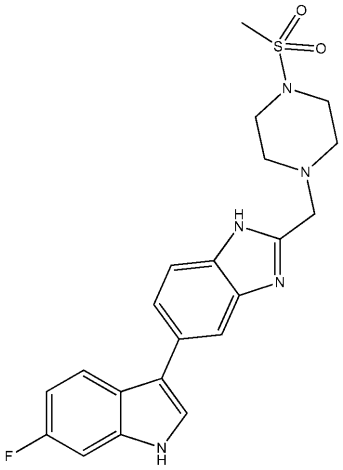
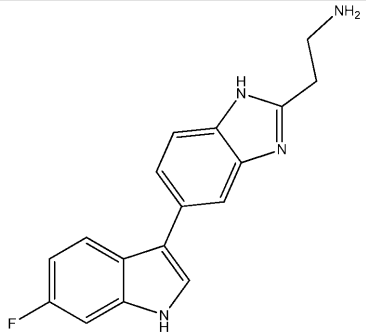
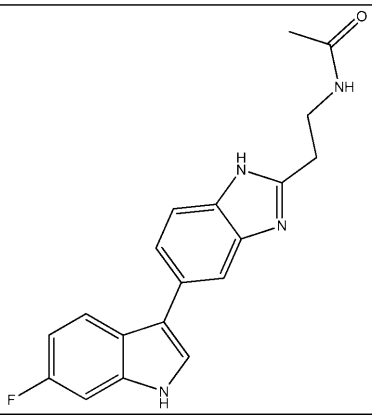
【００８６】

【表１－７】

化合物番号	構造	化学名
29		2-(((5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)エタノール
30		*N*-((5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)アセトアミド
31		2-アミノ-*N*-((5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)アセトアミド
32		*N*-((5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド

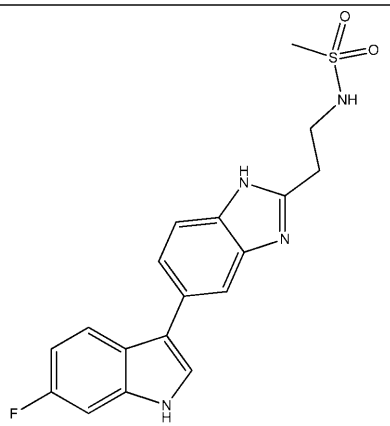
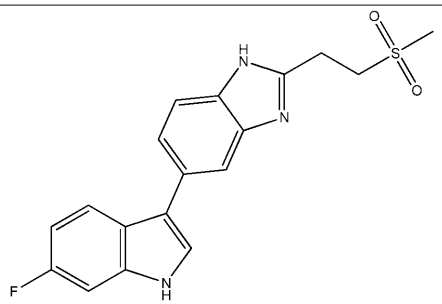
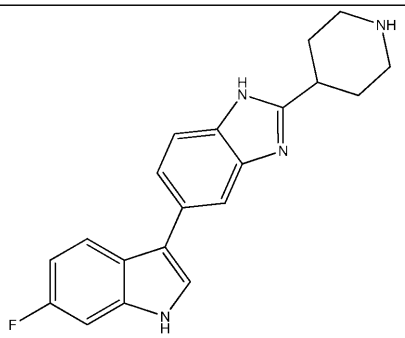
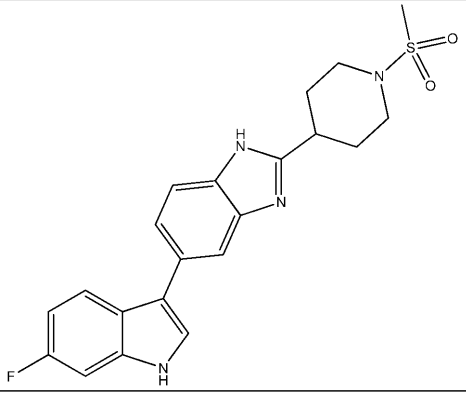
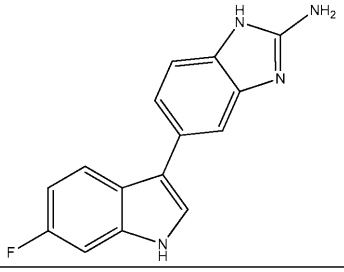
【００８７】

【表１－８】

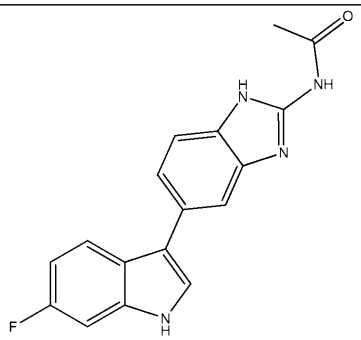
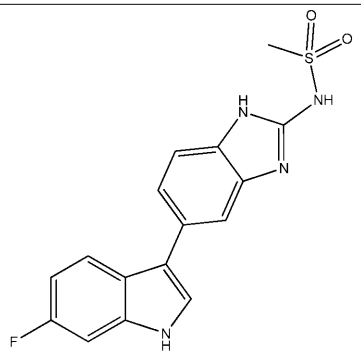
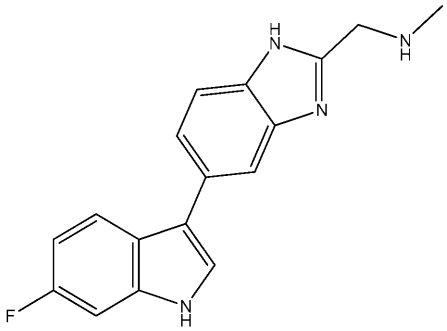
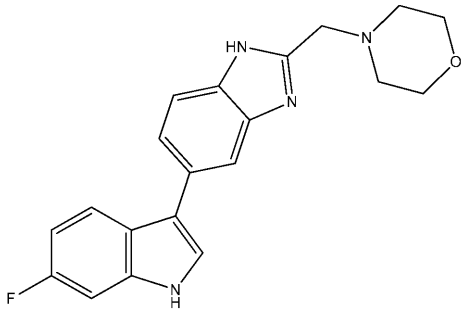
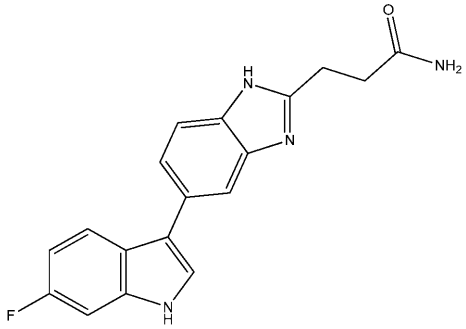
化合物番号	構造	化学名
33		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール
34		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-((4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール
35		2-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エタンアミン
36		*N*-(2-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)アセトアミド

【００８８】

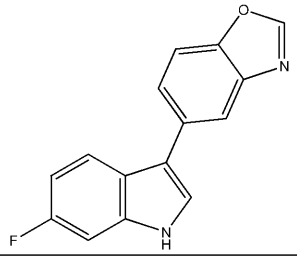
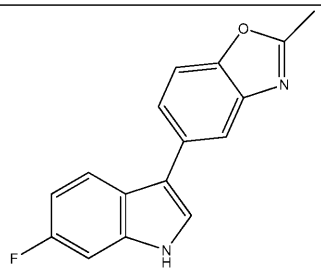
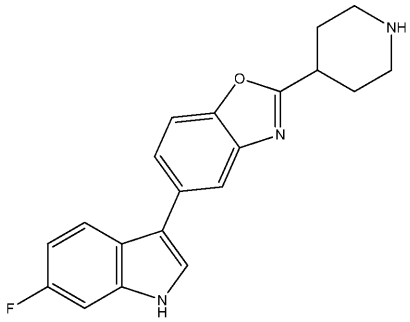
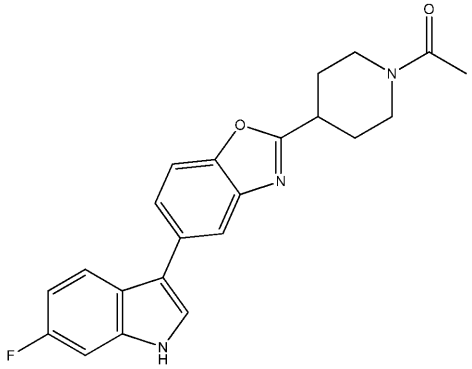
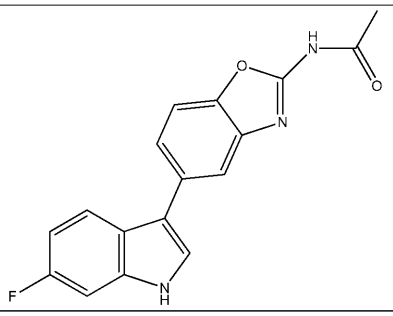
【表１－９】

化合物番号	構造	化学名
37		*N*-(2-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)メタンスルホンアミド
38		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール
39		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール
40		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール
41		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

【００８９】
【表１－１０】

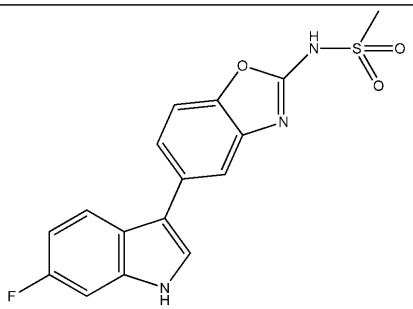
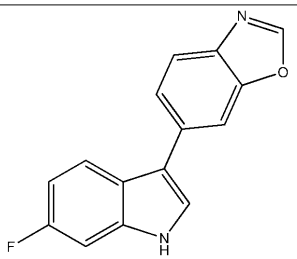
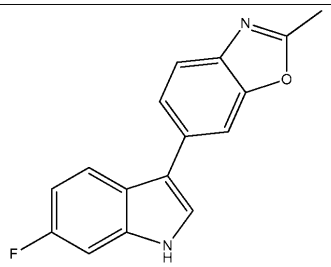
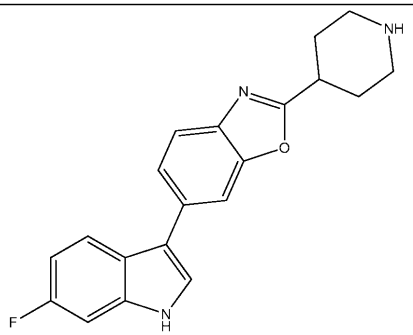
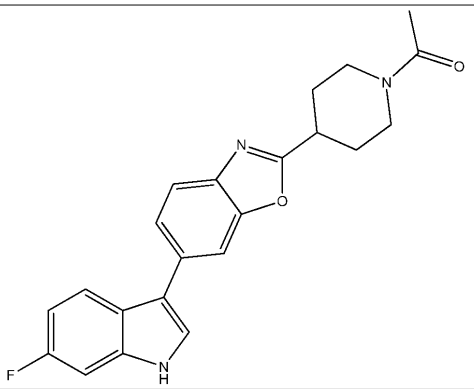
化合物番号	構造	化学名
42		*N*-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アセトアミド
43		*N*-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メタンスルホンアミド
44		1-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-*N*-メチルメタンアミン
45		4-((5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)モルホリン
46		3-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロパンアミド

【００９０】
【表１－１１】

化合物番号	構造	化学名
47		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール
48		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-メチルベンゾ[d]オキサゾール
49		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール
50		1-(4-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン
51		*N*-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アセトアミド

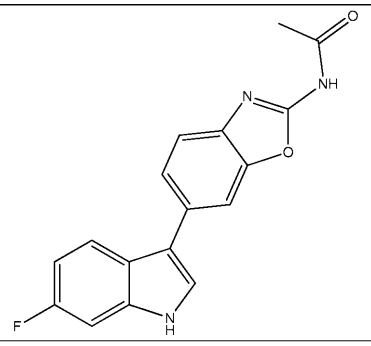
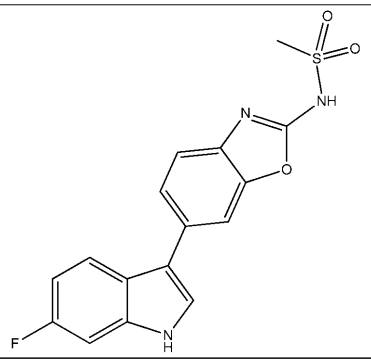
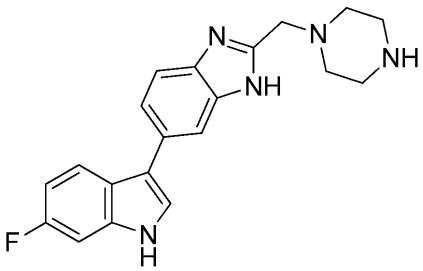
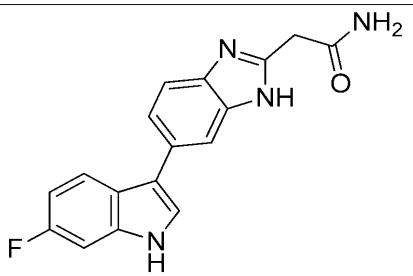
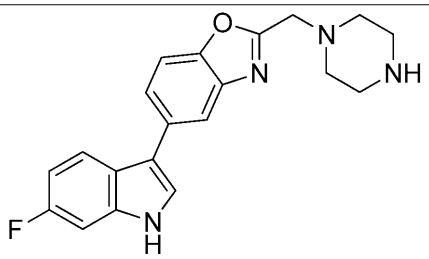
【００９１】

【表１－１２】

化合物番号	構造	化学名
52		*N*-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メタンスルホンアミド
53		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール
54		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-メチルベンゾ[d]オキサゾール
55		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール
56		1-(4-(6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン

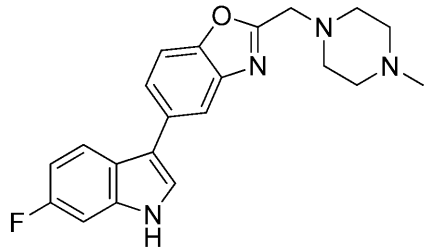
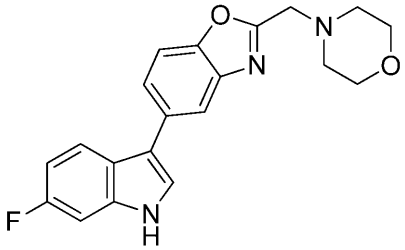
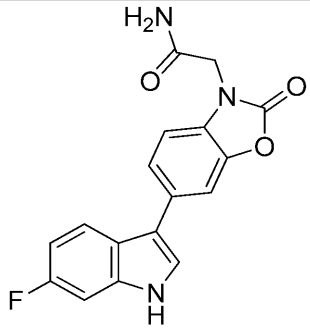
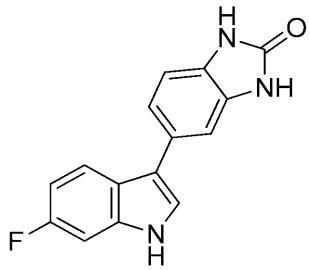
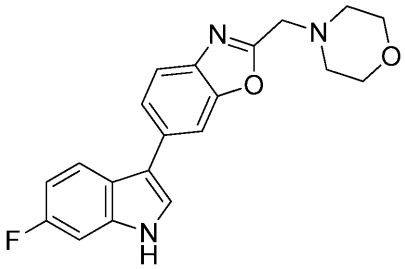
【００９２】

【表１－１３】

化合物番号	構造	化学名
57		*N*-(6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アセトアミド
58		*N*-(6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メタンスルホンアミド
59		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(ピペラジン-1-イルメチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール
60		2-(6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アセトアミド
61		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(ピペラジン-1-イルメチル)ベンゾ[d]オキサゾール

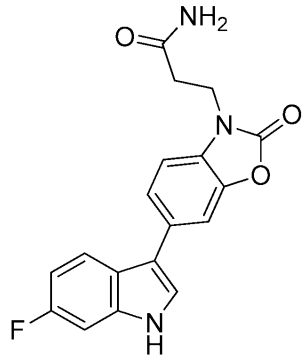
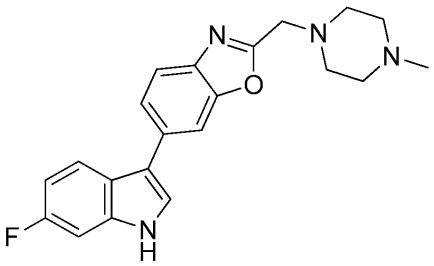
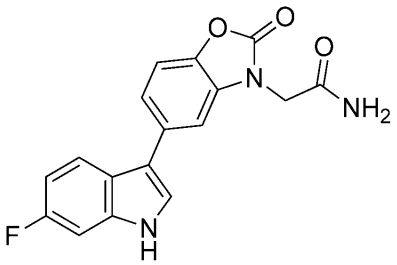
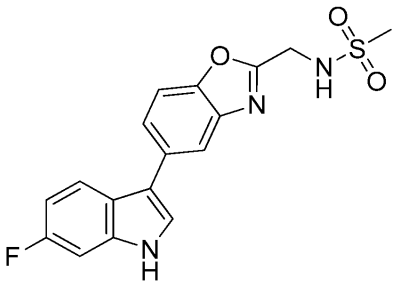
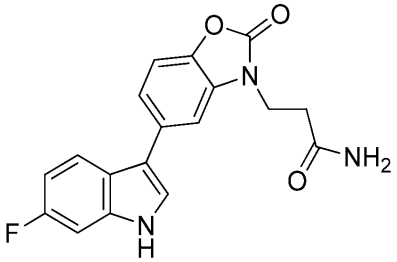
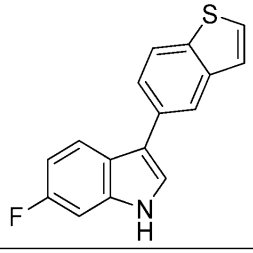
【００９３】

【表１－１４】

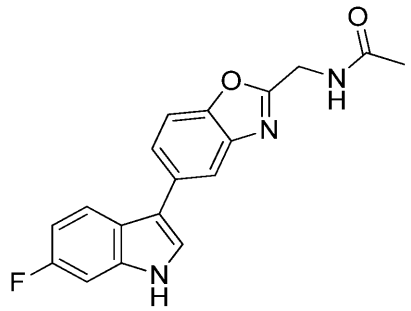
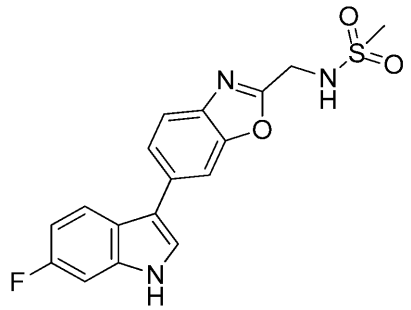
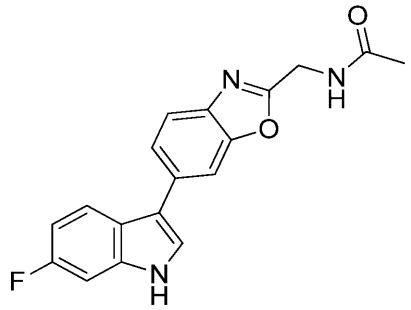
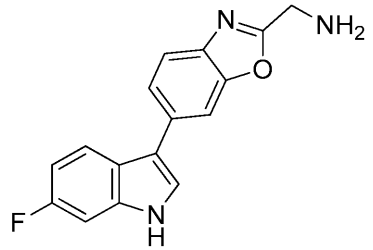
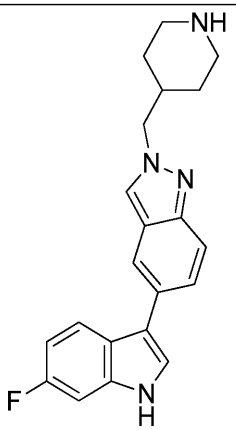
化合物番号	構造	化学名
62		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]オキサゾール
63		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(モルホリノメチル)ベンゾ[d]オキサゾール
64		2-(6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2*H*)-イル)アセトアミド
65		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3*H*)-オン
66		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(モルホリノメチル)ベンゾ[d]オキサゾール

【００９４】

【表１－１５】

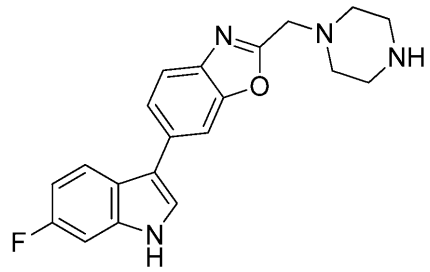
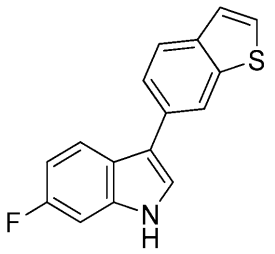
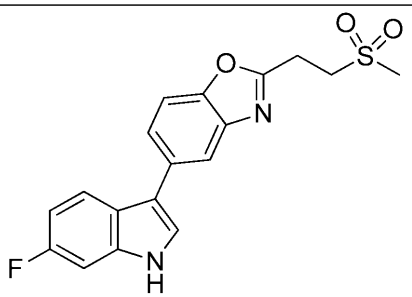
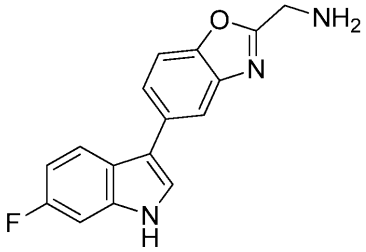
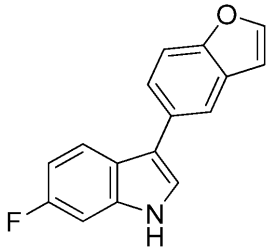
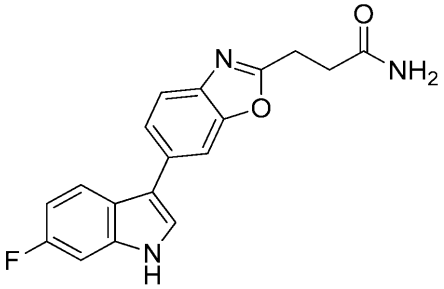
化合物番号	構造	化学名
67		3-(6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2*H*)-イル)プロパンアミド
68		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]オキサゾール
69		2-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2*H*)-イル)アセトアミド
70		*N*-((5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド
71		3-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2*H*)-イル)プロパンアミド
72		3-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-6-フルオロ-1*H*-インドール

【００９５】
【表１－１６】

化合物番号	構造	化学名
73		*N*-((5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)アセトアミド
74		*N*-((6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド
75		*N*-((6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)アセトアミド
76		(6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メタンアミン
77		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(ピペリジン-4-イルメチル)-2*H*-インダゾール

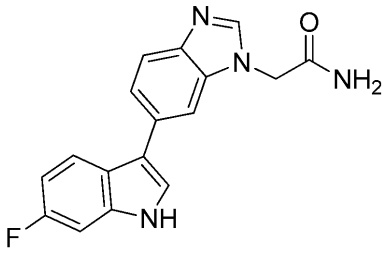
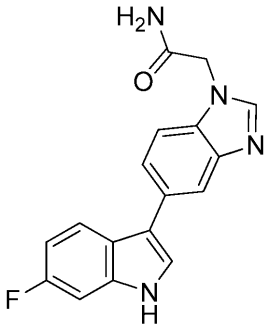
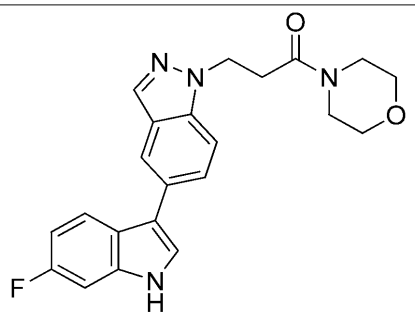
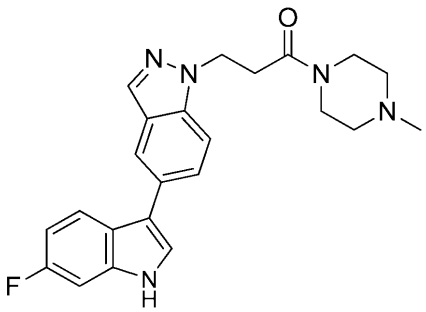
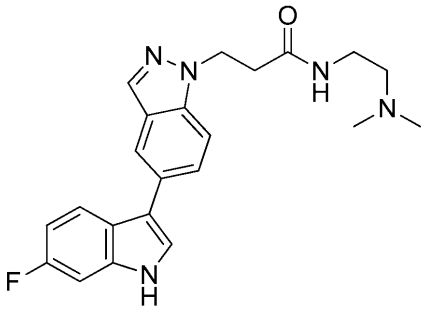
【００９６】

【表１－１７】

化合物番号	構造	化学名
78		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(ピペラジン-1-イルメチル)ベンゾ[d]オキサゾール
79		3-(ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)-6-フルオロ-1*H*-インドール
80		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(2-(メチルスルホニル)エチル)ベンゾ[d]オキサゾール
81		(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メタンアミン
82		3-(ベンゾフラン-5-イル)-6-フルオロ-1*H*-インドール
83		3-(6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)プロパンアミド

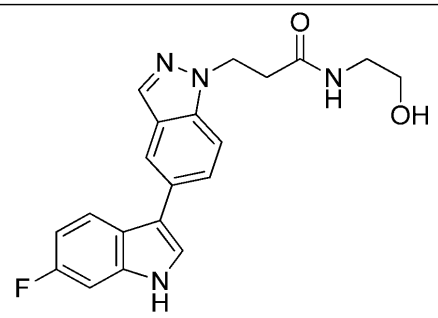
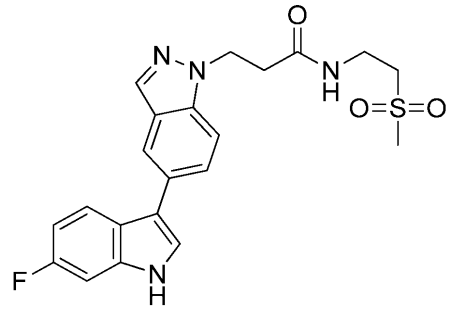
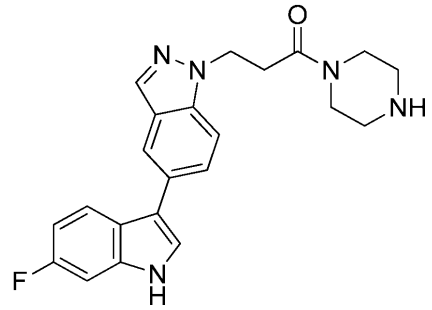
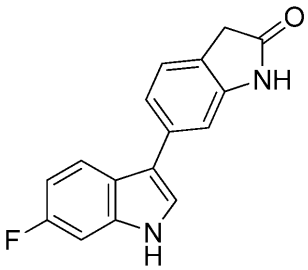
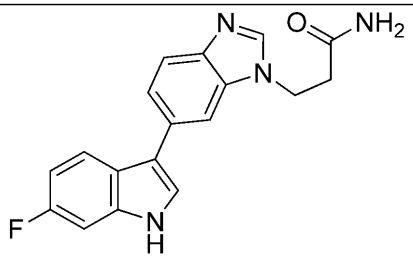
【００９７】

【表１－１８】

化合物番号	構造	化学名
84		2-(6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アセトアミド
85		2-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アセトアミド
86		3-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-インダゾール-1-イル)-1-モルホリノプロパン-1-オン
87		3-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-インダゾール-1-イル)-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン
88		*N*-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-インダゾール-1-イル)プロパンアミド

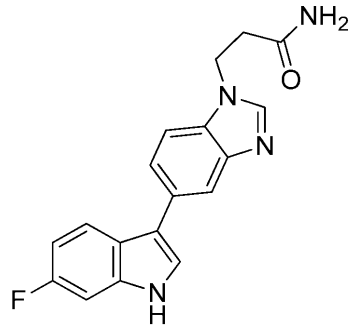
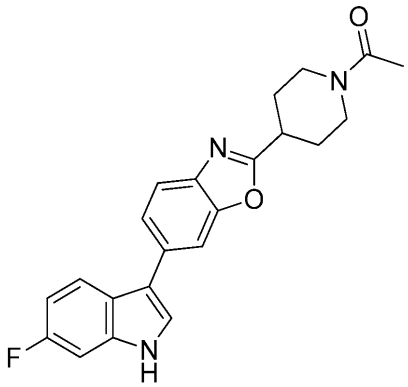
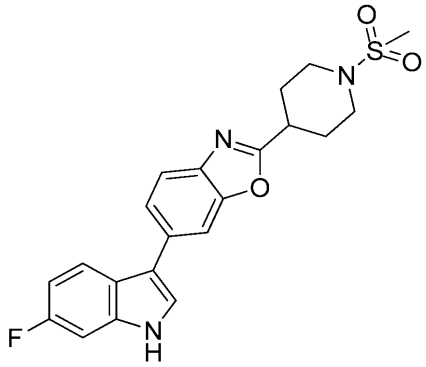
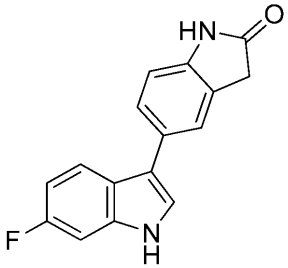
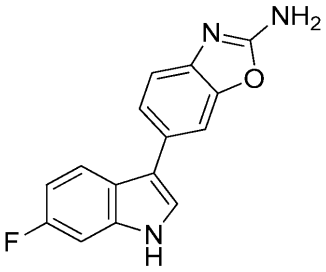
【００９８】

【表１－１９】

化合物番号	構造	化学名
89		3-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-インダゾール-1-イル)-*N*-(2-ヒドロキシエチル)プロパンアミド
90		3-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-インダゾール-1-イル)-*N*-(2-(メチルスルホニル)エチル)プロパンアミド
91		3-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-インダゾール-1-イル)-1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン
92		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)インドリン-2-オン
93		3-(6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロパンアミド

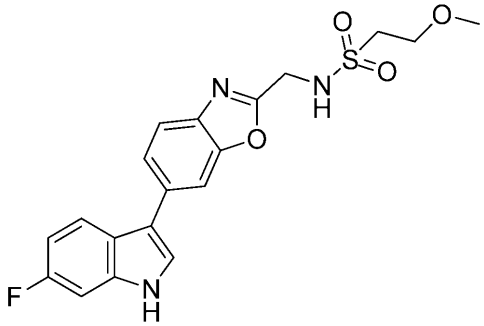
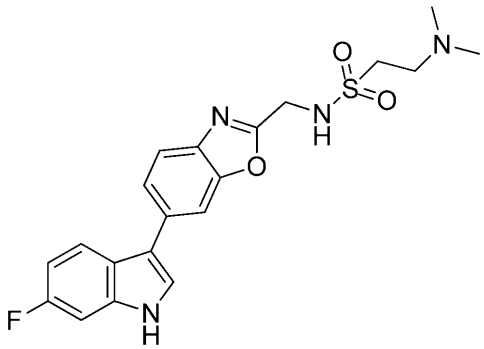
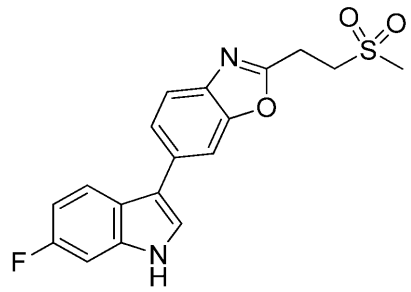
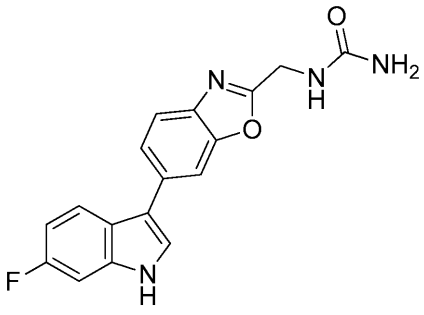
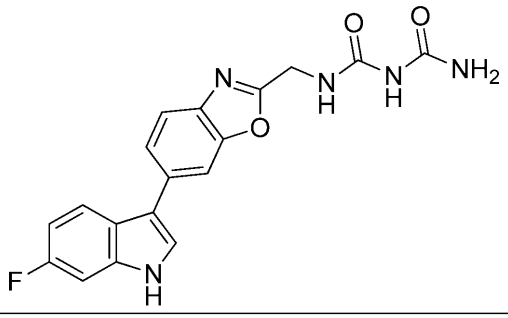
【００９９】

【表１－２０】

化合物番号	構造	化学名
94		3-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロパンアミド
95		1-(4-(6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン
96		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール
97		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)インドリン-2-オン
98		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン

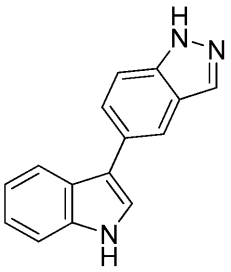
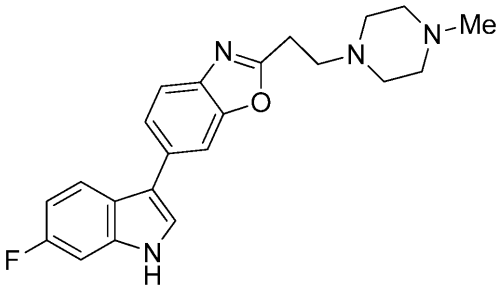
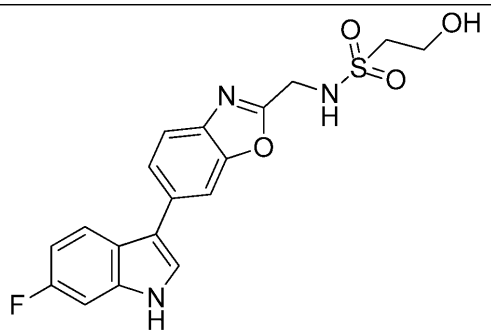
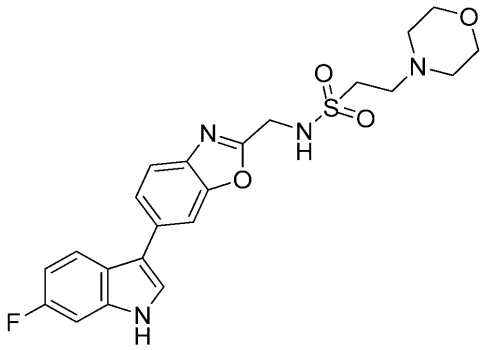
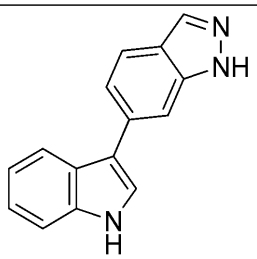
【０１００】

【表１－２１】

化合物番号	構造	化学名
99		*N*-((6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)-2-メトキシエタンスルホンアミド
100		2-(ジメチルアミノ)-*N*-((6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド
101		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(2-(メチルスルホニル)エチル)ベンゾ[d]オキサゾール
102		1-((6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)尿素
103		1-カルバモイル-1-((6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)尿素

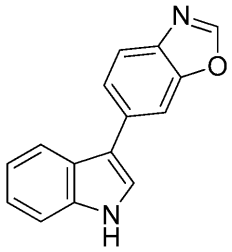
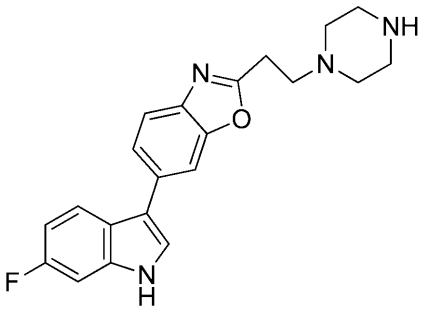
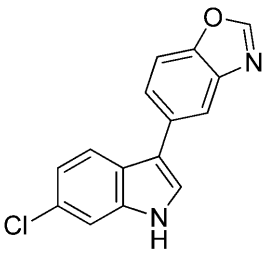
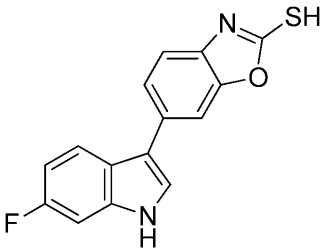
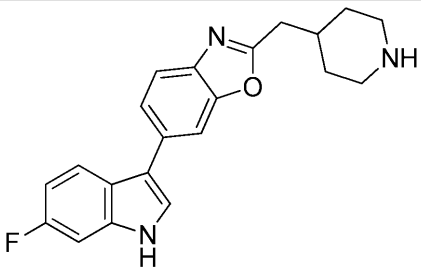
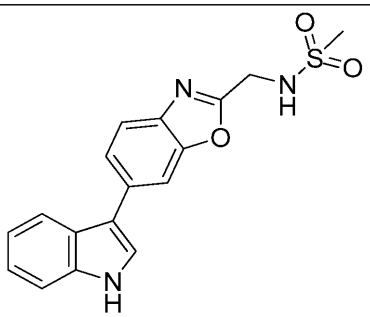
【０１０１】

【表１－２２】

化合物番号	構造	化学名
104		5-(1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-インダゾール
105		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)ベンゾ[d]オキサゾール
106		*N*-((6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)-2-ヒドロキシエタンスルホンアミド
107		*N*-((6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)-2-モルホリノエタンスルホンアミド
108		6-(1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-インダゾール

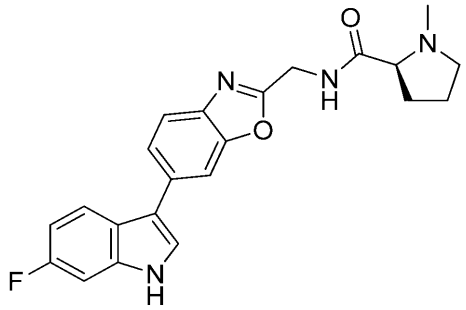
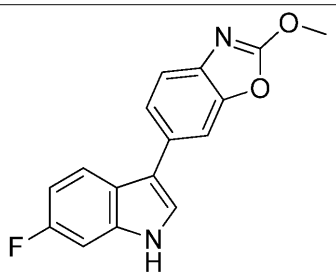
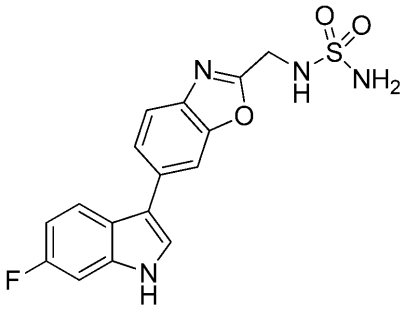
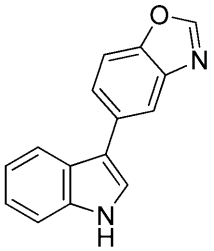
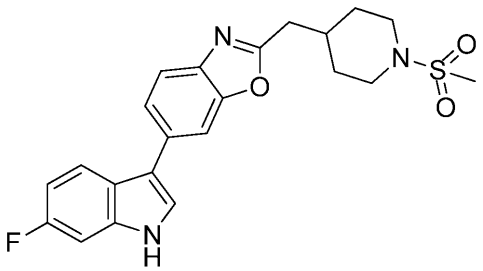
【０１０２】

【表１－２３】

化合物番号	構造	化学名
109		6-(1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール
110		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)ベンゾ[d]オキサゾール
111		5-(6-クロロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール
112		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-チオール
113		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(ピペリジン-4-イルメチル)ベンゾ[d]オキサゾール
114		*N*-((6-(1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド

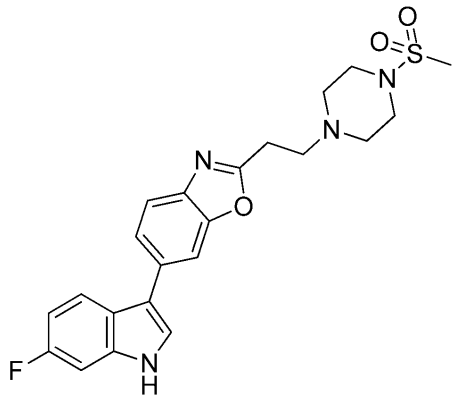
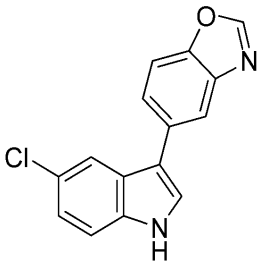
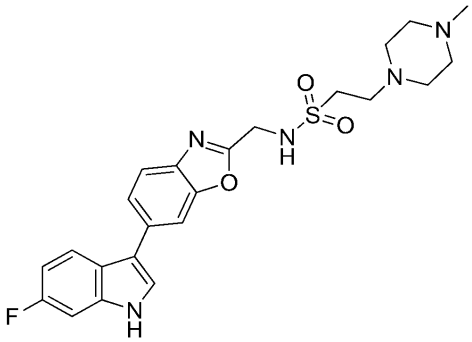
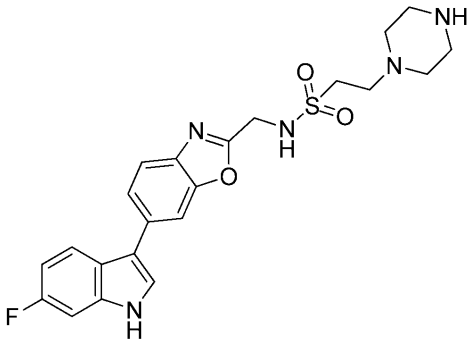
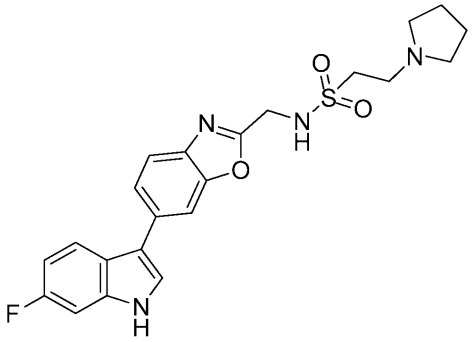
【０１０３】

【表１－２４】

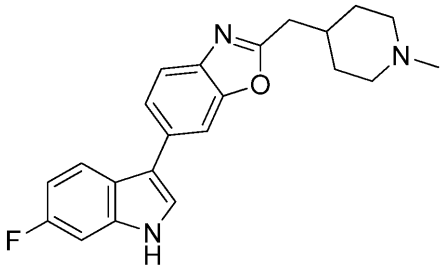
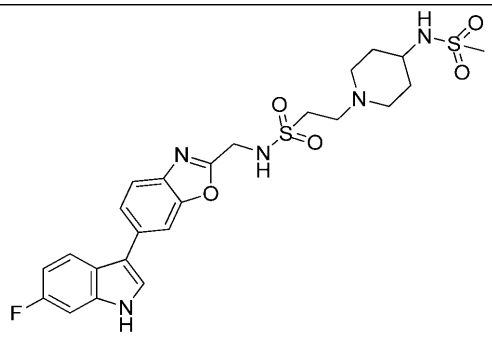
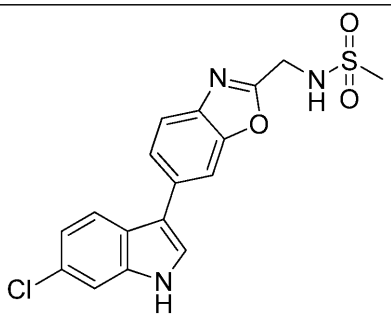
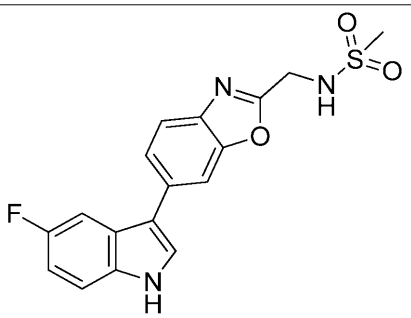
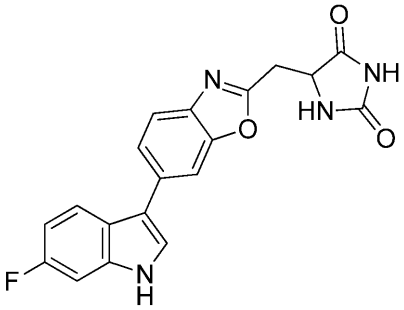
化合物番号	構造	化学名
115		(S)-*N*-((6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)-1-メチルピロリジン-2-カルボキサミド
116		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-メトキシベンゾ[d]オキサゾール
117		アミノ{[6-(6-フルオロインドール-3-イル)ベンゾオキサゾール-2-イル]メチル}スルホンアミド
118		5-(1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール
119		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]オキサゾール

【０１０４】

【表１－２５】

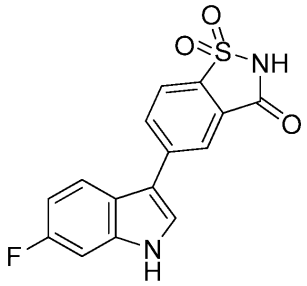
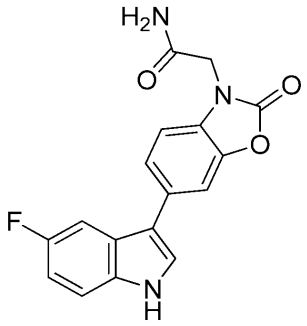
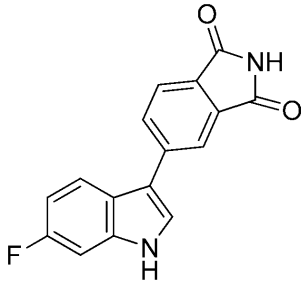
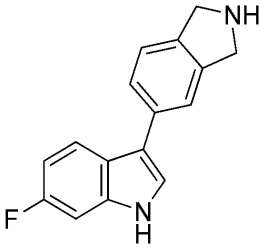
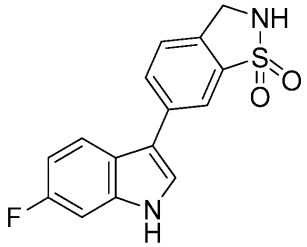
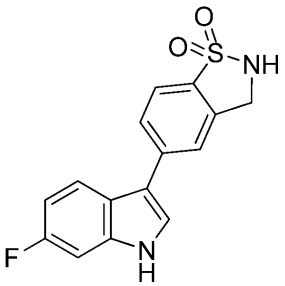
化合物番号	構造	化学名
120		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(2-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)エチル)ベンゾ[d]オキサゾール
121		5-(5-クロロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール
122		*N*-((6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタンスルホンアミド
123		*N*-((6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)-2-(ピペラジン-1-イル)エタンスルホンアミド
124		*N*-((6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)-2-(ピロリジン-1-イル)エタンスルホンアミド

【０１０５】
【表１－２６】

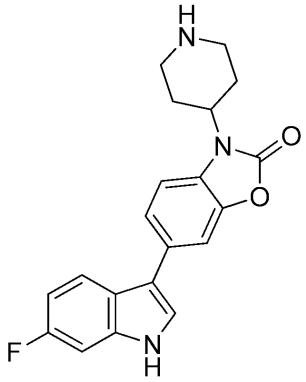
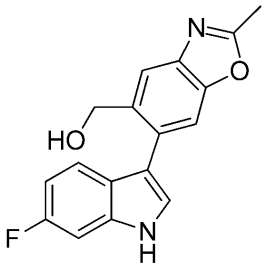
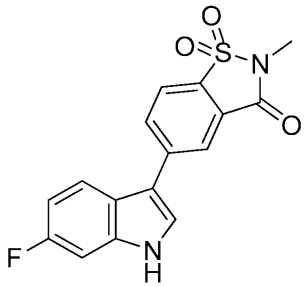
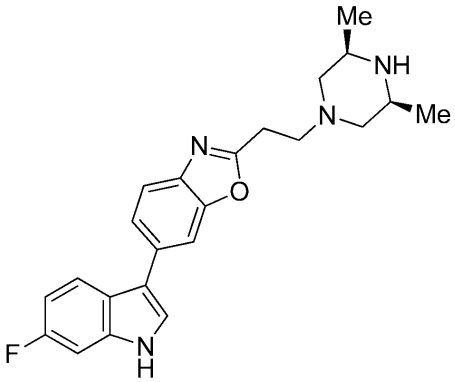
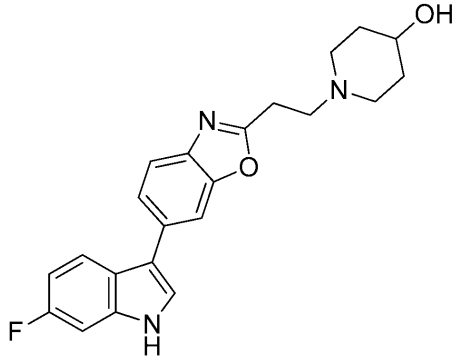
化合物番号	構造	化学名
125		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]オキサゾール
126		*N*-((6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)-2-(4-(メチルスルホンアミド)ピペリジン-1-イル)エタンスルホンアミド
127		*N*-((6-(6-クロロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド
128		*N*-((6-(5-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド
129		5-((6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

【０１０６】

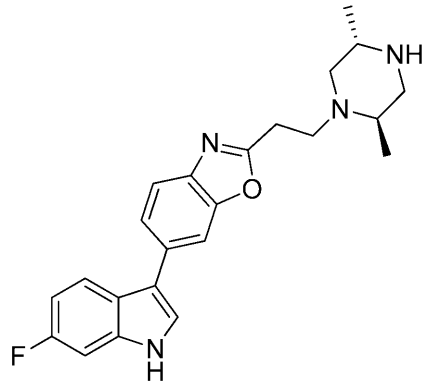
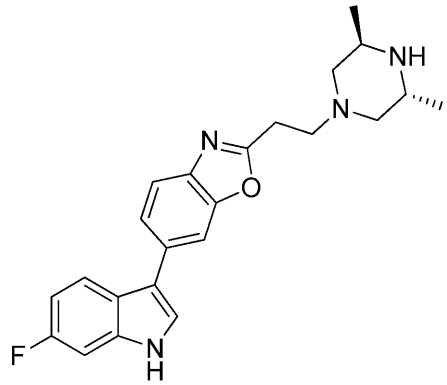
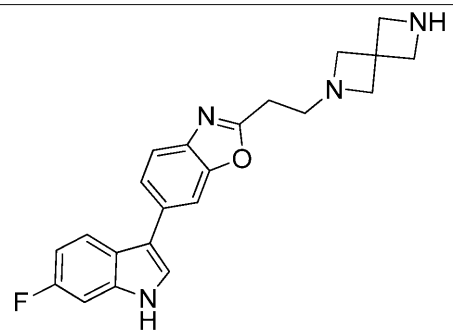
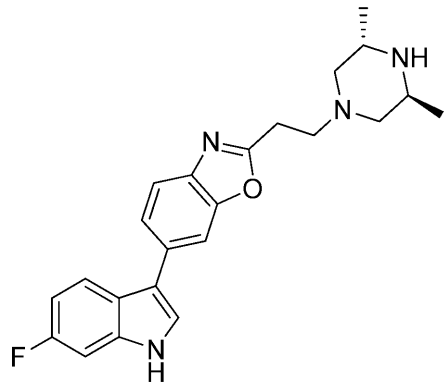
【表１－２７】

化合物番号	構造	化学名
130		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]イソチアゾール-3(2*H*)-オン 1,1-ジオキシド
131		2-(6-(5-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2*H*)-イル)アセトアミド
132		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
133		6-フルオロ-3-(イソインドリン-5-イル)-1*H*-インドール
134		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]イソチアゾール-3(2*H*)-オン 1,1-ジオキシド
135		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド

【０１０７】
【表１－２８】

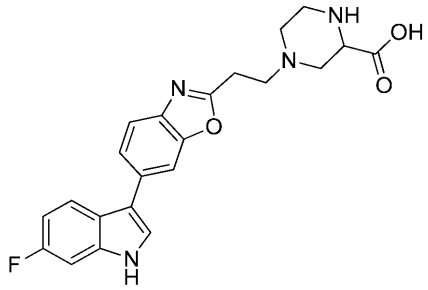
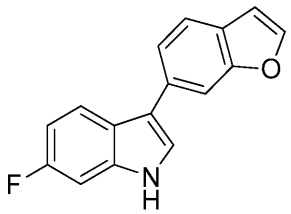
化合物番号	構造	化学名
136		6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-3-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3*H*)-オン
137		(6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メタノール
138		5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-メチルベンゾ[d]イソチアゾール-3(2*H*)-オン 1,1-ジオキシド
139		2-(2-(*cis*-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)エチル)-6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール
140		1-(2-(6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)エチル)ピペリジン-4-オール

【０１０８】
【表１－２９】

化合物番号	構造	化学名
141		2-(2-(*trans*-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)エチル)-6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール
142		(+)-2-(2-((3*R*,5*R*)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)エチル)-6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール
143		2-(2-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル)-6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール
144		(-)-2-(2-((3*S*,5*S*)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)エチル)-6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール

【０１０９】

【表１－３０】

化合物番号	構造	化学名
145		4-(2-(6-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)エチル)ピペラジン-2-カルボン酸
146		3-(ベンゾフラン-6-イル)-6-フルオロ-1*H*-インドール

または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物

【０１１０】

表１において、用語「Ｃｐｄ」は、化合物を意味する。

【０１１１】

表１の化合物は、ＣｈｅｍＢｉｏＤｒａｗ（登録商標）Ｕｌｔｒａバージョン１２．０（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を使用して命名した。

【０１１２】

式Ｉおよびその下位式の化合物は、不斉中心を含んでいる場合もあり、したがって、異なる立体異性体型として存在することもある。それに応じて、本発明は、可能なすべての立体異性体を包含し、ラセミ化合物だけでなく、個々の鏡像異性体およびその非ラセミ混合物もなお包含する。化合物は、単一の鏡像異性体として所望される場合、それぞれ当技術分野で知られているような、立体特異的合成、最終生成物もしくは好都合ないずれかの中間体の分割、またはキラルクロマトグラフィー法によって得ることができる。最終生成物、中間体、または出発材料の分割は、当技術分野で知られている適切ないずれかの方法によって行うことができる。

【０１１３】

本発明の化合物は、「薬学的に許容できる塩」の形であってもよい。式Ｉの化合物の薬学的に許容できる塩には、その酸付加塩および塩基塩が含まれる。適切な酸付加塩は、非毒性の塩を形成する酸から生成される。例としては、酢酸塩、ラクトビオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ラウリン酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、硫酸水素塩／硫酸塩、ホウ酸塩、カムシル酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、酒石酸水素塩、メチル臭化物、臭化物、メチル硝酸塩、エデト酸カルシウム、粘液酸塩、ナプシル酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、Ｎオレイン酸塩、エデト酸塩、エストル酸塩（ｅｓｔｏｌａｔｅ）、パントテン酸塩、ポリガラクツロン酸塩（ｐｏｌｙｇａｌａｃｕｒｏｎａｔｅ）、サリチル酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、硫酸塩、ヘキシルレソルシン酸（ｈｅｘｙｌｒｏｓｏｒｃｉｎａｔｅ）、次酢酸塩、ヒドラバミン、ヒドロキシナフトエ酸塩（ｈｙｄｒｏｘｙｎａｐｈｔｈａｌｏａｔｅ）、エトレート（ｅｔｏｌａｔｅ）、トリエトヨウ化物、吉草酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、２－ナプシル酸塩、ニコチン酸

塩、硝酸塩、オロト酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、およびキシノホ酸塩（ｘｉｎｏｆｏａｔｅ）が挙げられる。適切な塩基塩は、非毒性の塩を形成する塩基から生成される。例としては、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオールアミン、グリシン、リシン、マグネシウム、メグルミン、オールアミン、オルニチン、Ｎ，Ｎ－ジベンジルエチレンジアミン（Ｎ，Ｎ－ｄｉｂｅｎｚｙｅｔｈｅｌｅｎｅｄｉａｍｉｎｅ）、ピペラジン、トリ（ヒドロキシメチルアミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウム、メチルグカミン（ｍｅｔｈｙｌｇｕｃａｍｉｎｅ）、アンモニウム塩、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、２－（ジエチルアミノ）エタノール、エタノールアミン、モルホリン、４－（２－ヒドロキシエチル）モルホリン、および亜鉛塩が挙げられる。酸および塩基の半塩、たとえば、半硫酸塩および半カルシウム塩を生成してもよい。薬学的に許容できる好ましい塩としては、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、硫酸水素塩／硫酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、および酢酸塩が挙げられる。

【０１１４】

本発明の化合物が酸性の基に加えて塩基性の基を含んでいる場合、本発明の化合物は、分子内塩を形成することもあり、このような化合物は、本発明の範囲内である。本発明の化合物が水素供与ヘテロ原子（たとえば、ＮＨ）を含んでいる場合、本発明は、前記水素原子が分子内の塩基性基または原子に移動してできた塩および／または異性体もカバーする。

【０１１５】

式Ｉの化合物の薬学的に許容できる塩は、これらの方法の１つまたは複数

（ｉ）式Ｉの化合物を所望の酸と反応させる、

（ｉｉ）式Ｉの化合物を所望の塩基と反応させる、

（ｉｉｉ）式Ｉの化合物の適切な前駆体から酸もしくは塩基に不安定な保護基を除去する、もしくは適切な環式前駆体、たとえば、ラクトンもしくはラクタムを、所望の酸を使用して開環する、もしくは

（ｉｖ）式Ｉの化合物のある塩を、適切な酸と反応させて、もしくは適切なイオン交換カラムによって、別の塩に変換する、

ことによって調製することができる。

こうした反応はすべて、通常は溶液中で実施される。塩は、溶液から沈殿することもあり、濾過によって収集してもよいし、または溶媒を蒸発させて回収してもよい。塩のイオン化の程度は、完全なイオン化から、ほとんどイオン化していない程度まで、様々となりうる。

【０１１６】

本発明の化合物は、上で定義したとおりである、薬学的に許容できる塩の形で投与することができる。そうした塩は、たとえば、遊離酸を適切な有機または無機塩基と反応させることによる、標準の手順によって調製することができる。アミノなどの塩基性基が存在する場合には、酸性塩、すなわち、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、パモ酸塩などを剤形として使用することができる。

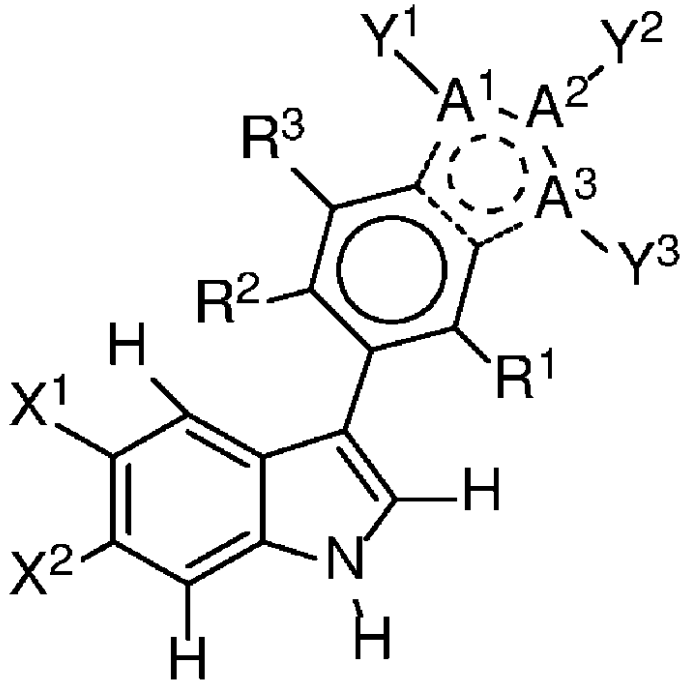
【０１１７】

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

【０１１８】

本明細書全体における式Ｉの化合物への言及はすべて、その鏡像異性体、塩、溶媒和物、多形体、多成分錯体、および液晶への言及を含めて、その下位式、式ＩＩ（ＩＩ－１、ＩＩ－１ａ、ＩＩ－１ａ１、ＩＩ－１ａ２、ＩＩ－１ｂ、ＩＩ－１ｂ１、ＩＩ－１ｂ２、ＩＩ－２、ＩＩ－２ａ、ＩＩ－２ａ１、ＩＩ－２ａ２、ＩＩ－２ｂ、ＩＩ－２ｂ１、ＩＩ

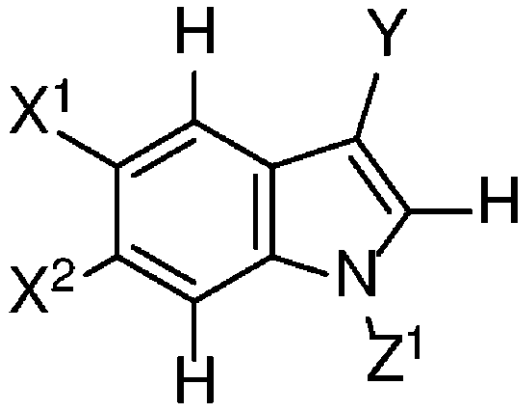
－２ｂ２、ＩＩ－２ｂ３を含める）を包含する。
【０１１９】
本発明の化合物には、そのすべての多形体および晶癖、そのプロドラッグおよび異性体（光学、幾何、および互変異性体を含める）を含めた、上で規定したとおりの式Ｉの化合物、ならびに同位体標識された式Ｉの化合物を包含する。
【０１２０】
加えて、一般に、本発明の化合物の塩に関して、薬学的に許容できる塩が好ましいとしても、広い意味で、本発明は、たとえば、本発明の化合物の単離および／または精製に使用してもよい、薬学的に許容されない塩も包含することを留意すべきである。たとえば、光学活性のある酸または塩基に対して形成された塩を使用して、上記の式Ｉの化合物の光学活性異性体の分離を促進しうる、ジアステレオ異性体塩を生成することができる。
【０１２１】
本発明は一般に、式Ｉの化合物の薬学的に許容できるすべてのプレドラッグおよびプロドラッグもカバーする。
【０１２２】
製造方法
式Ｉの化合物は、当業者に知られている反応を用いた異なる方法によって調製することができる。
【０１２３】
本発明はさらに、式Ｉの化合物
【０１２４】
【化２０】



Ｉ

ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物［式中、X^1、X^2、R^1、R^2、R^3、A^1、A^2、A^3、Y^1、Y^2、およびY^3は、式Ｉで規定したとおりである］の第一の製造方法であって、
（ａ１）式（ｉ）の化合物
【０１２５】

【化２１】

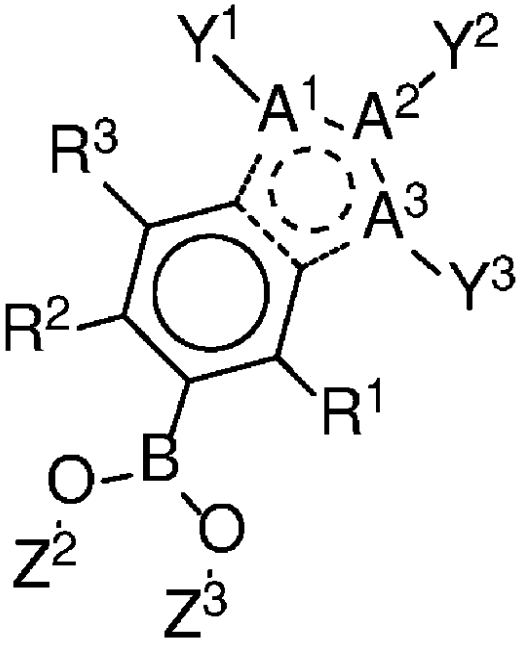


(i)

［式中、
X^1およびX^2は、式Ｉで規定したとおりであり、
Z^1は、Ｈ、または、たとえばアリールスルホニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、メトキシメチル、パラメトキシベンジル、ベンジル、もしくは当業者に知られている適切な他のいずれかの保護基などのアミノ保護基を表し、
Ｙは、ハロゲン（好ましくは、ヨウ素、臭素、または塩素）、１～６個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ（好ましくは、メチルスルホニルオキシまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシ）、または６～１０個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ（好ましくは、フェニルまたはｐ－トリルスルホニルオキシ）、または当業者に知られているいずれかの脱離基を表す］を、
式（ｉｉ）の化合物

【０１２６】

【化２２】

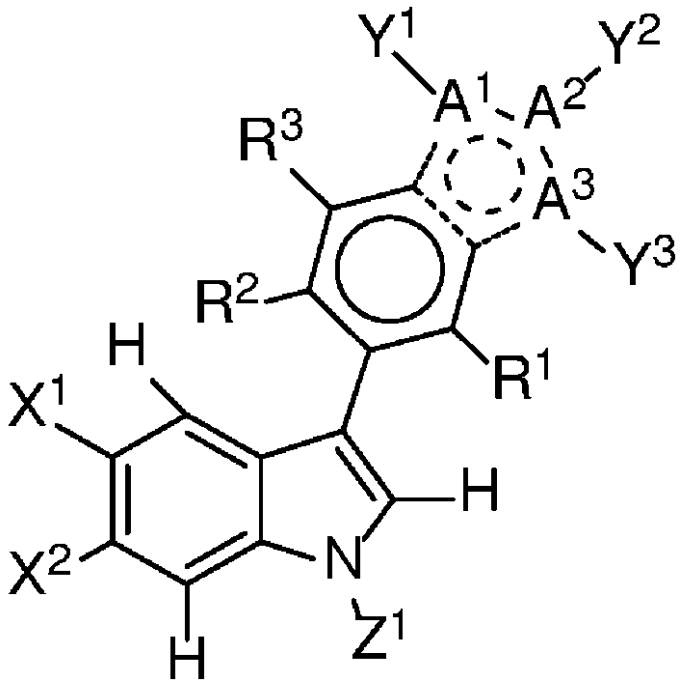


(ii)

［式中、
R^1、R^2、R^3、A^1、A^2、A^3、Y^1、Y^2、およびY^3は、式Ｉで規定したとおりであり、
Z^2およびZ^3は、Ｈまたはアルキル基を表すか、Z^2およびZ^3は、環を形成していてもよい］と反応させて、式（ｉｉｉ）の化合物

【０１２７】

【化２３】



(iii)

［式中、Z^1、X^1、X^2、R^1、R^2、R^3、A^1、A^2、A^3、Y^1、Y^2、およびY^3は、上で規定したとおりである］を得るステップと、
（ｂ１）Z^1がＨでない場合、式（ｉｉｉ）の化合物のインドールアミンを脱保護して、式Ｉの化合物を得るステップと
を含む製造方法に関する。

【０１２８】
一実施形態によれば、本発明の方法のステップ（ａ１）は、限定はしないが、$Pd_2(dba)_3$、$Pd(PPh_3)_4$、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）または１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（ＩＩ）、$Pd(OAc)_2$、Ｐｄ／Ｃなどの触媒を用い、または用いずに、限定はしないが、Ｘ－Ｐｈｏｓ、Ｓ－Ｐｈｏｓ、$P(oTol)_3$、PPh_3、ＢＩＮＡＰ、$P(tBu)_3$、または当業者に知られている適切な他のいずれかのホスフィン配位子などの、追加の配位子の存在下、または非存在下で実施することができる。

【０１２９】
一実施形態によれば、本発明の方法のステップ（ａ１）は、限定はしないが、K_3PO_4、K_2CO_3、Na_2CO_3などの塩基の存在下で実施することができる。

【０１３０】
一実施形態によれば、本発明の方法のステップ（ａ１）は、限定はしないが、ジオキサン、ＴＨＦ、ＤＭＦ、水、またはこれらの混合物などの適切な溶媒の存在下で、好ましくは、ジオキサンまたはＴＨＦと水の混合物中で実施することができる。

【０１３１】
一実施形態によれば、本発明の方法のステップ（ａ１）は、マイクロ波照射を用い、または用いずに、２０℃～約１８０℃の範囲の温度で、１０分～数時間、たとえば、１０分～２４時間の範囲の期間にかけて実施することができる。

【０１３２】

一実施形態によれば、脱保護（ｂ１）は、基Ｚ^{1}の性質に応じて、限定はしないが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの、塩基での処理によって行うことができる。一実施形態によれば、脱保護は、限定はしないが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ｔｅｒｔ－ブタノール、ＴＨＦ、ＤＭＦ、ジオキサン、水、またはこれらの混合物などの適切な溶媒の存在下または非存在下で行うことができる。一実施形態によれば、脱保護は、２０℃～１００℃の範囲の温度、好ましくは約８５℃で、数時間、たとえば、１時間～２４時間行うことができる。

【０１３３】

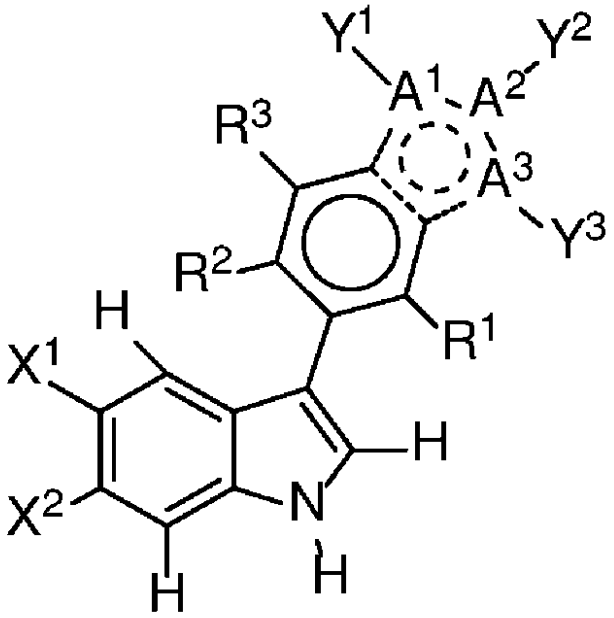
代替実施形態によれば、脱保護（ｂ１）は、基Ｚ^{1}の性質に応じて、限定はしないが、ＨＣｌ、ＴＦＡ、ＨＦ、ＨＢｒなどの強酸の存在下で行うことができる。一実施形態によれば、脱保護は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ｔｅｒｔ－ブタノール、ＴＨＦ、ＤＭＦ、ジオキサン、水、またはこれらの混合物などの適切な溶媒の存在下または非存在下で行うことができる。一実施形態によれば、脱保護は、約２０℃～約１００℃の間の温度で、１０分～数時間の間からなる期間にかけて、たとえば、１０分～２４時間行うことができる。

【０１３４】

本発明はさらに、式Ｉの化合物

【０１３５】

【化２４】

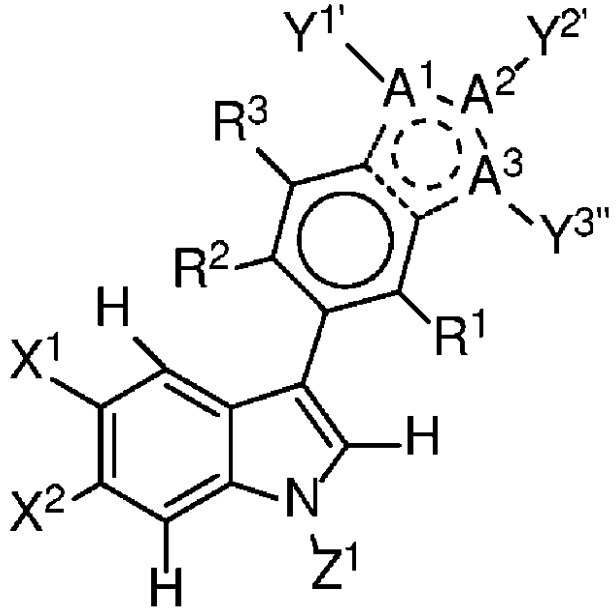


Ｉ

ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物［式中、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ａ^{1}、Ａ^{2}、Ａ^{3}、Ｙ^{1}、Ｙ^{2}、およびＹ^{3}は、式Ｉで規定したとおりであり、
但し、Ｙ^{1}、Ｙ^{2}、およびＹ^{3}のうちの少なくとも１つは、Ｈまたは不在でない］の第二の製造方法であって、
（ａ２）式（ｉｖ）の化合物

【０１３６】

【化２５】

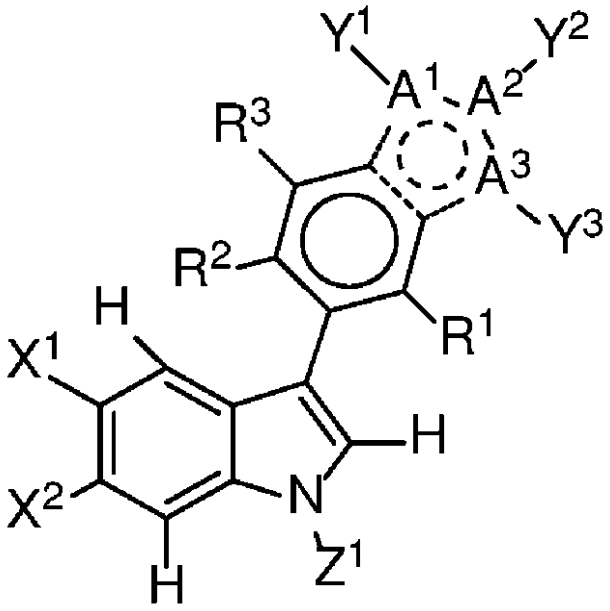


(iv)

［式中、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ａ^{1}、Ａ^{2}、Ａ^{3}は、式Ｉで規定したとおりであり、
Ｙ^{1}’、Ｙ^{2}’、およびＹ^{3}’は、それぞれ、式Ｉで規定したとおりのＹ^{1}、Ｙ^{2}、およびＹ^{3}を表し、但し、Ｙ^{1}’、Ｙ^{2}’、およびＹ^{3}’のうちの少なくとも１つは、Ｈであり、
Ｚ^{1}は、Ｈ、または、たとえばアリールスルホニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、メトキシメチル、パラメトキシベンジル、ベンジル、もしくは当業者に知られている適切な他のいずれかの保護基などのアミノ保護基を表す］をアルキル化して、式（ｖ）の化合物

【０１３７】

【化２６】



(V)

［式中、X^1、X^2、R^1、R^2、R^3、A^1、A^2、A^3、Y^1、Y^2、Y^3、およびZ^1は、上記のとおりに規定され、但し、Y^1、Y^2、およびY^3のうちの少なくとも１つは、Ｈまたは不在でない］を得るステップと、
（ｂ２）Z^1がＨでない場合、式（ｖ）の化合物のインドール窒素を脱保護して、式Ｉの化合物を得るステップと
を含む製造方法に関する。

【０１３８】

一実施形態によれば、アルキル化ステップ（ａ２）は、式（ｖｉ）の化合物

Y^4-X

の存在下で実施され、式中、Y^4は、式Ｉで規定したとおりのY^1、Y^2、またはY^3を表し、但し、Y^4は、Ｈまたは不在でなく、
Ｘは、ハロゲン（好ましくは、ヨウ素、臭素、または塩素）、１～６個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ（好ましくは、メチルスルホニルオキシまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシ）、６～１０個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ（好ましくは、フェニルまたはｐ－トリルスルホニルオキシ）、または当業者に知られている他のいずれかの脱離基を表す。

【０１３９】

一実施形態によれば、本発明の方法のステップ（ａ２）は、限定はしないが、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウムなどの、塩基の存在下で実施することができる。

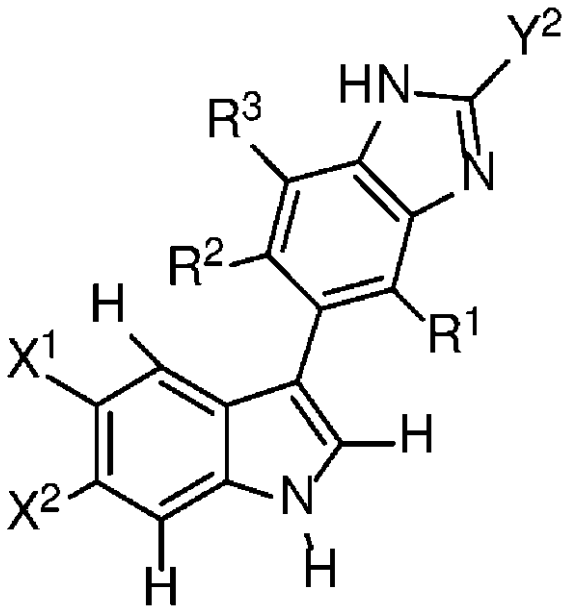
【０１４０】

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

【０１４１】

一実施形態によれば、本発明の方法のステップ（ａ２）は、限定はしないが、ヨウ化テトラブチルアンモニウムなどの、触媒量の適切なヨウ化物塩の存在下または非存在下で実

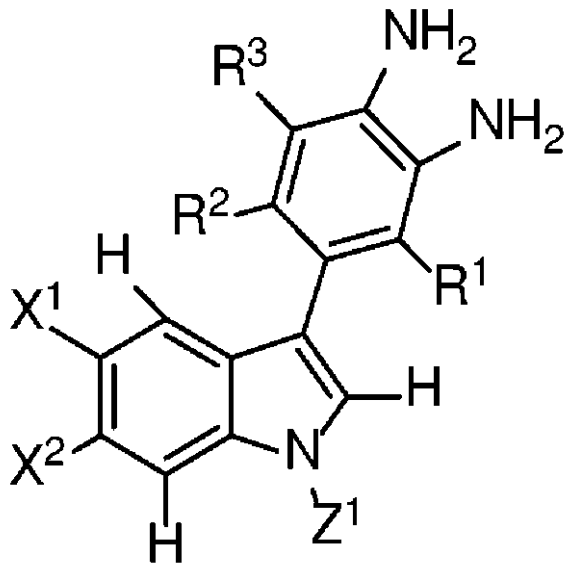
施することができる。
【０１４２】
一実施形態によれば、本発明の方法のステップ（ａ２）は、マイクロ波照射を用いまたは用いずに、２０℃～約１８０℃の範囲の温度で実施することができる。
【０１４３】
一実施形態によれば、本発明の方法のステップ（ａ２）は、１０分～数時間の範囲の期間、たとえば、１０分～２４時間実施することができる。
【０１４４】
一実施形態によれば、脱保護ステップ（ｂ２）は、脱保護（ｂ１）について上述した条件で実施することができる。
【０１４５】
本発明はさらに、Y^1がＨである式ＩＩ－２ａ１の化合物
【０１４６】
【化２７】



II-2a1, Y^1がHである

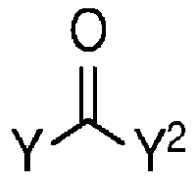
ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物［式中、X^1、X^2、R^1、R^2、R^3、およびY^2は、式Ｉで規定したとおりである］の第三の製造方法であって、
（ａ３）式（ｖｉｉ）の化合物
【０１４７】

【化２８】



(vii)

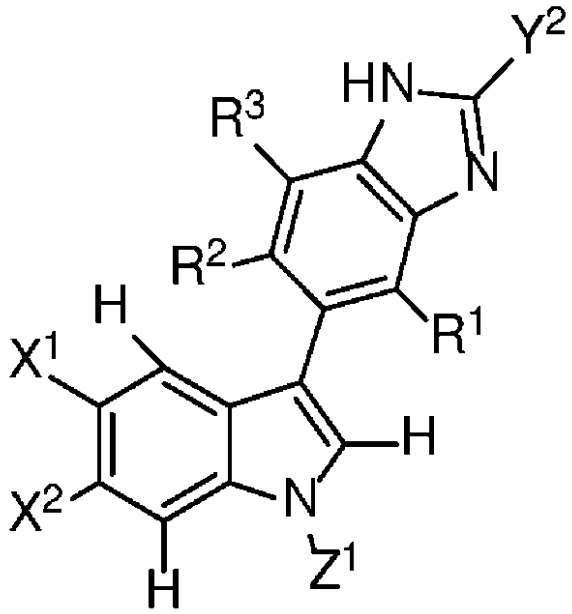
［式中、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]は、上で規定したとおりであり、
Ｚ[1]は、Ｈ、または、たとえばアリールスルホニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、メトキシメチル、パラメトキシベンジル、ベンジル、もしくは当業者に知られている適切な他のいずれかの保護基などのアミノ保護基を表す］を、
式（ｖｉｉｉ）の化合物
【０１４８】
【化２９】



(viii)

［式中、Ｙ[2]は、上記のとおりに規定され、
Ｙは、ヒドロキシル、ハロゲン（好ましくは、ヨウ素、臭素、または塩素）、１～６個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ（好ましくは、メチルスルホニルオキシまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシ）、６～１０個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ（好ましくは、フェニルまたはｐ－トリルスルホニルオキシ）、または当業者に知られている他のいずれかの脱離基を表す］と反応させて、
式（ｉｘ）の化合物
【０１４９】

【化３０】



(ix)

［式中、X^1、X^2、R^1、R^2、R^3、Y^2、およびZ^1は、上記のとおりに規定される］を得るステップと、
（ｂ３）Z^1がＨでない場合、式（ｉｘ）の化合物のインドールアミンを脱保護して、Y^1がＨであるＩＩ－２ａ１の化合物を得るステップと
を含む製造方法に関する。

【０１５０】

一実施形態によれば、Ｙがヒドロキシルを表す場合、本発明の方法のステップ（ａ３）は、限定はしないが、ＨＡＴＵ、ＤＣＣ、ＤＩＣ、ＢＯＰ、ＰｙＢＯＰなどの、適切なアミドカップリング試薬の存在下、限定はしないがＨＯＢｔなどの追加の添加剤を用い、または用いずに実施することができる。

【０１５１】

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

【０１５２】

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

【０１５３】

一実施形態によれば、ステップ（ａ３）は、環化の完了に必要な場合には必ず、限定はしないが酢酸などの、適切な酸を加えるステップをさらに含む。

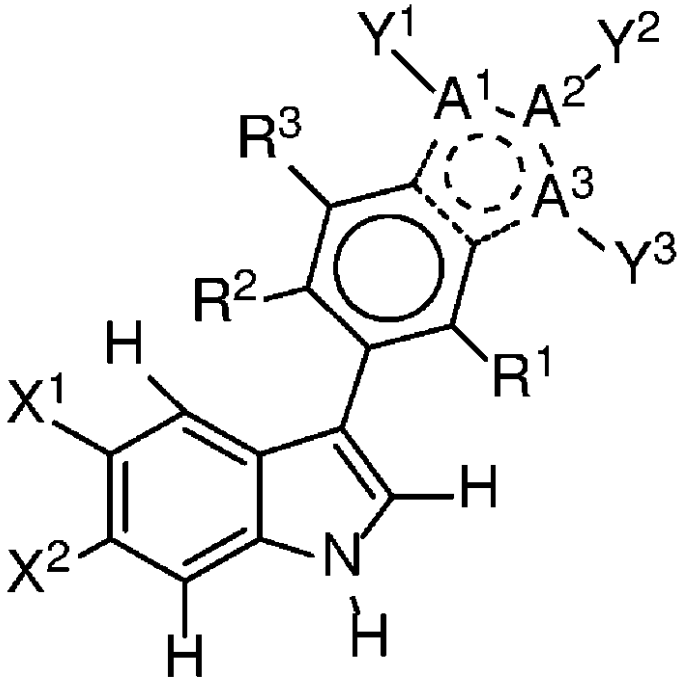
【０１５４】

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

【０１５５】

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

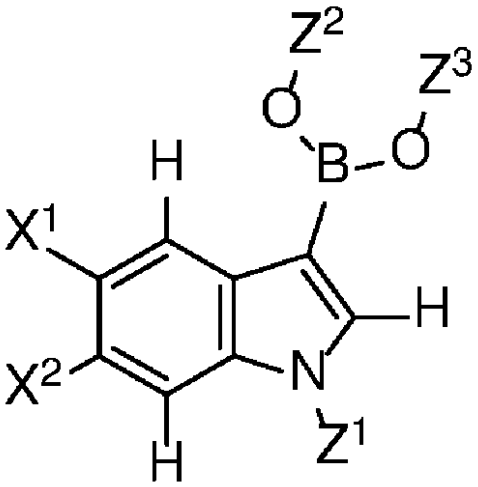
【０１５６】
一実施形態によれば、脱保護ステップ（ｂ３）は、脱保護（ｂ１）について上述した条件で実施することができる。
【０１５７】
本発明はさらに、式Ｉの化合物
【０１５８】
【化３１】



Ｉ

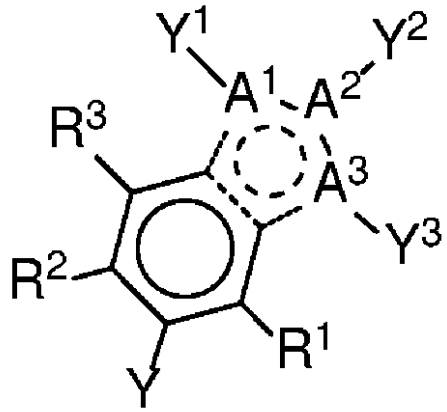
ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物［式中、X^1、X^2、R^1、R^2、R^3、A^1、A^2、A^3、Y^1、Y^2、およびY^3は、式Ｉで規定したとおりである］の第四の製造方法であって、
（ａ４）式（ｘ）の化合物
【０１５９】

【化３２】



(X)

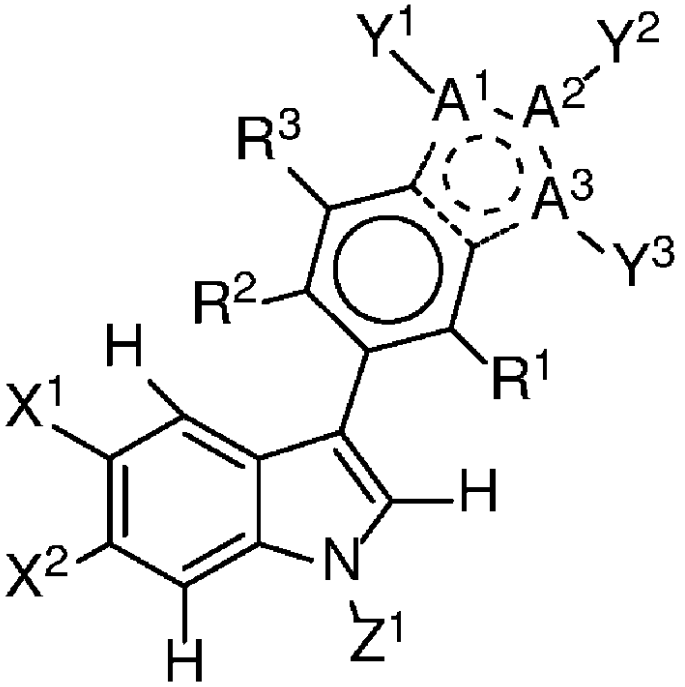
［式中、
X^1およびX^2は、式Ｉで規定したとおりであり、
Z^1は、Ｈ、または、たとえばアリールスルホニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、メトキシメチル、パラメトキシベンジル、ベンジル、もしくは当業者に知られている適切な他のいずれかの保護基などのアミノ保護基を表し、
Z^2およびZ^3は、Ｈまたはアルキル基を表すか、Z^2およびZ^3は、環を形成していてもよい］を、
式（ｘｉ）の化合物
【０１６０】
【化３３】



(Xi)

［式中、
R^1、R^2、R^3、A^1、A^2、A^3、Y^1、Y^2、およびY^3は、式Ｉで規定したとおりであり、
Ｙは、ハロゲン（好ましくは、ヨウ素、臭素、または塩素）、１～６個の炭素原子を有す

るアルキルスルホニルオキシ（好ましくは、メチルスルホニルオキシまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシ）、６～１０個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ（好ましくは、フェニルまたはｐ－トリルスルホニルオキシ）、または当業者に知られているいずれかの脱離基を表す］と反応させて、
式（ｘｉｉ）の化合物
【０１６１】
【化３４】



(xii)

［式中、Z^1、X^1、X^2、R^1、R^2、R^3、A^1、A^2、A^3、Y^1、Y^2、およびY^3は、上で規定したとおりである］を得るステップと、
（ｂ４）Z^1がＨでない場合、式（ｘｉｉ）の化合物のインドールアミンを脱保護して、式Ｉの化合物を得るステップと
を含む製造方法に関する。
【０１６２】
一実施形態によれば、本発明の方法のステップ（ａ４）は、限定はしないが、$Pd_2(dba)_3$、$Pd(PPh_3)_4$、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）または１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（ＩＩ）、$Pd(OAc)_2$、Ｐｄ／Ｃなどの触媒を、限定はしないが、Ｘ－Ｐｈｏｓ、Ｓ－Ｐｈｏｓ、$P(oTol)_3$、PPh_3、ＢＩＮＡＰ、$P(tBu)_3$、または当業者に知られている適切な他のいずれかのホスフィン配位子などの追加配位子の存在下または非存在下で用い、または用いずに、実施することができる。
【０１６３】
一実施形態によれば、本発明の方法のステップ（ａ４）は、限定はしないが、K_3PO_4、K_2CO_3、Na_2CO_3などの、塩基の存在下で実施することができる。
【０１６４】
一実施形態によれば、本発明の方法のステップ（ａ４）は、限定はしないが、ジオキサン、ＴＨＦ、ＤＭＦ、水、またはこれらの混合物などの、適切な溶媒の存在下で、好ましくは、ジオキサンまたはＴＨＦと水の混合物中で実施することができる。

【０１６５】
一実施形態によれば、本発明の方法のステップ（ａ４）は、マイクロ波照射を用い、または用いずに、２０℃～約１８０℃の範囲の温度で、１０分～数時間の範囲の期間、たとえば、１０分～２４時間実施することができる。
【０１６６】
一実施形態によれば、脱保護ステップ（ｂ４）は、脱保護（ｂ１）について上述した条件で実施することができる。
【０１６７】
一般に、個々のいずれかの式（Ｉ）の化合物の合成経路は、各分子の特定の置換基および必要な中間体の入手しやすさに応じて決まり、こうした要素も、当業者に正しく認識されている。
【０１６８】
別の一般法によれば、当業者によく知られている適切な相互交換技術を用いて、式Ｉの化合物を、式Ｉの代替化合物に変換することができる。
【０１６９】
式Ｉおよび関連式の化合物は、さらに、その官能性誘導体の１つから、加溶媒分解剤または水素化分解剤での処理によって、式Ｉの化合物を遊離させて取得することもできる。
【０１７０】
加溶媒分解または水素化分解のための好ましい出発材料は、１つまたは複数の遊離アミノおよび／もしくはヒドロキシル基の代わりに、対応する保護されたアミノ／もしくはヒドロキシル基を含んでいる以外は式Ｉおよび関連式に一致するもの、好ましくは、Ｎ原子に結合したＨ原子の代わりにアミノ保護基を有するもの、特に、ＨＮ基の代わりにＲ＊－Ｎ基［Ｒ＊は、アミノ保護基を意味する］を有するもの、および／またはヒドロキシル基のＨ原子の代わりにヒドロキシル保護基を有するもの、たとえば、－ＣＯＯＨ基の代わりに－ＣＯＯＲ＊＊基［Ｒ＊＊は、ヒドロキシル保護基を意味する］を有する以外は式Ｉに一致するものである。
【０１７１】
出発材料の分子中に、同一または異なる複数の保護されたアミノおよび／またはヒドロキシル基が存在することもありうる。存在する保護基が互いに異なっている場合、それらの保護基は、多くの場合、選択的に切り離すことができる。
【０１７２】
用語「アミノ保護基」は、一般用語で知られており、化学反応に対してアミノ基を保護する（封鎖する）のに適しているが、分子中の他の場所で所望の化学反応が実施された後に容易に除去される基に関係する。このような基の典型は、特に、非置換または置換アシル、アリール、アラルコキシメチル、またはアラルキル基である。アミノ保護基は、所望の反応（または連続する反応）の後に除去されるので、そのタイプおよび大きさは、なおそれほど重要ではないが、しかし、１～２０個、特に１～８個の炭素原子を有するものが好ましい。用語「アシル基」は、本方法に関連して、広い意味で理解される。この用語は、脂肪族、芳香脂肪族（ａｒａｌｉｐｈａｔｉｃ）、芳香族、またはヘテロ環式のカルボン酸またはスルホン酸から導かれるアシル基、詳細には、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、特にアラルコキシカルボニル基を包含する。このようなアシル基の例は、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどのアルカノイル；フェニルアセチルなどのアラルカノイル；ベンゾイルやトリルなどのアロイル；ＰＯＡなどのアリールオキシアルカノイル；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル、ＢＯＣ（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）、２－ヨードエトキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル；ＣＢＺ（「カルボベンゾキシ」）、４－メトキシベンジルオキシカルボニル、ＦＭＯＣなどのアラルコキシカルボニル；およびＭｔｒなどのアリールスルホニルである。好ましいアミノ保護基は、ＢＯＣおよびＭｔｒ、さらに、ＣＢＺ、Ｆｍｏｃ、ベンジル、およびアセチルである。
【０１７３】

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

【０１７４】

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

【０１７５】

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

【０１７６】

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

【０１７７】

適切な不活性溶媒の例は、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素；トリクロロエチレン、１，２－ジクロロエタン、テトラクロロメタン、トリフルオロメチルベンゼン、クロロホルム、ジクロロメタンなどの塩素化炭化水素；メタノール、エタノール、イソプロパノール、ｎ－プロパノール、ｎ－ブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノールなどのアルコール；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジオキサンなどのエーテル；エチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）などのグリコールエーテル；アセトンやブタノンなどのケトン；アセトアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）などのアミド；アセトニトリルなどのニトリル；ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）などのスルホキシド；二硫化炭素；ギ酸や酢酸などのカルボン酸；ニトロメタンやニトロベンゼンなどのニトロ化合物；酢酸エチルなどのエステル、または前記溶媒の混合物である。

【０１７８】
エステルは、たとえば、ＨＣｌ、H_2SO_4を使用し、または水、水／ＴＨＦ、水／ＴＨＦ／エタノール、もしくは水／ジオキサン中にて０℃～１００℃の間の温度でＬｉＯＨ、ＮａＯＨ、もしくはＫＯＨを使用して加水分解することができる。
【０１７９】
さらに、遊離アミノ基は、塩化アシルもしくは無水アシルを使用して従来のようにしてアシル化する、または、有利に、ジクロロメタンやＴＨＦなどの不活性溶媒中にて、かつ／もしくはトリエチルアミンやピリジンなどの塩基の存在下、－６０℃～＋３０℃の間の温度で、非置換もしくは置換ハロゲン化アルキルを使用してアルキル化することができる。
【０１８０】
保護および脱保護方法についてはどれも、Ｐｈｉｌｉｐ Ｊ．Ｋｏｃｉｅｎｓｋｉ、「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ」、Ｇｅｏｒｇ Ｔｈｉｅｍｅ Ｖｅｒｌａｇ、シュトゥットガルト、ニューヨーク、１９９４、およびＴｈｅｏｄｏｒａ Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐｅｔｅｒ Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ、「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、第３版、１９９９を参照されたい。
【０１８１】
実施例の部に記載する反応スキームは、実例にすぎず、一切本発明を限定すると解釈すべきでない。
【０１８２】
適用分野
本発明はさらに、本発明の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物のＴＤＯ２阻害薬としての使用を対象とする。
【０１８３】
それに応じて、特に好ましい実施形態において、本発明は、式Ｉ、および下位式の化合物、特に上記表１のもの、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物の、ＴＤＯ２阻害薬としての使用に関する。
【０１８４】
したがって、別の態様において、本発明は、ＴＤＯ２阻害薬などの活性医薬成分を合成するための、こうした化合物、またはその鏡像異性体、塩、および溶媒和物の使用に関する。
【０１８５】
一実施形態では、本発明は、式Ｉ、および下位式の化合物、特に上記表１のもの、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物の、がん細胞の免疫認識および破壊を増進するための使用に関する。
【０１８６】
したがって、本発明の化合物は、特にがんの予防および／または治療において、医薬として有用である。
【０１８７】
一態様では、本発明の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物は、がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病などの神経変性障害、ＨＣＶおよびＨＩＶなどの慢性ウイルス感染症、うつ病、ならびに肥満の治療および／または予防において使用するためのものである。
【０１８８】
本発明はさらに、がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病などの神経変性障害、ＨＣＶおよびＨＩＶなどの慢性ウイルス感染症、うつ病、ならびに肥満を治療または予防する方法であって、それを必要とする哺乳動物種に、治療有効量の本発明による化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。

【０１８９】
種々のがんが当技術分野で知られている。がんは、転移性でも、または非転移性でもよい。がんは、家族性でも、または散在性でもよい。一部の実施形態では、がんは、白血病および多発性骨髄腫からなる群から選択される。本発明の方法を使用して治療することができる追加のがんとしては、たとえば、良性および悪性の固形腫瘍ならびに良性および悪性の非固形腫瘍が挙げられる。
【０１９０】
固形腫瘍の例としては、限定はしないが、胆道がん、脳腫瘍（神経膠芽腫および髄芽細胞腫を含める）、乳がん、子宮頚がん、絨毛癌、結腸がん、子宮内膜がん、食道がん、胃がん、上皮内新生物（ボーエン病およびページェット病を含める）、肝臓がん、肺がん、神経芽細胞腫、口腔がん（扁平上皮癌を含める）、卵巣がん（上皮細胞、間質細胞、胚細胞、および間葉細胞から生じるものを含める）、膵臓がん、前立腺がん、直腸がん、腎がん（腺癌およびウィルムス腫瘍を含める）、肉腫（平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、および骨肉腫を含める）、皮膚がん（黒色腫、カポジ肉腫、基底細胞がん、および扁平上皮がんを含める）、胚腫瘍（ｇｅｒｍｉｎａｌ　ｔｕｍｏｕｒｓ）を含めた精巣がん（精上皮腫、および奇形腫や絨毛癌などの非精上皮腫）、間質腫瘍、胚細胞腫瘍、および甲状腺がん（甲状腺腺癌および髄様癌を含める）が挙げられる。
【０１９１】
非固形腫瘍の例としては、限定はしないが、造血器新生物が挙げられる。本明細書で使用する場合、造血器新生物とは、リンパ系障害、骨髄系障害、およびＡＩＤＳ関連白血病を包含する専門用語である。
【０１９２】
リンパ系障害には、限定はしないが、急性リンパ性白血病および慢性リンパ球増殖性障害（たとえば、リンパ腫、骨髄腫、および慢性リンパ性白血病）が含まれる。リンパ腫には、たとえば、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、およびリンパ球性リンパ腫が含まれる。慢性リンパ性白血病には、たとえば、Ｔ細胞慢性リンパ性白血病およびＢ細胞慢性リンパ性白血病が含まれる。
【０１９３】
本発明はまた、式Ｉの化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物の薬学的に有効な量を、それを必要とする患者に投与することを含む、患者においてがんの発症を遅らせる方法を提供する。
【０１９４】
患者は、温血動物、より好ましくはヒトであることが好ましい。
【０１９５】
本発明の化合物は、がんの治療および／または予防において特に有用である。
【０１９６】
特定の実施形態では、本発明の化合物は、がんの治療および／または予防において特に有用である。
【０１９７】
本発明はさらに、がんを治療および／または予防する医薬を製造するための、式Ｉの化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物の使用を提供する。
【０１９８】
本発明の別の特色によれば、そのような治療を必要とする患者、好ましくは温血動物、より一層好ましくはヒトにおいてＴＤＯ２活性を調節する方法であって、前記患者に、有効量の本発明の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物を投与することを含む方法が提供される。
【０１９９】
製剤
本発明はまた、式Ｉの化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶

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

【０２００】

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

【０２０１】

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

【０２０２】

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

【０２０３】

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

【０２０４】

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

【０２０５】

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

【０２０６】

本発明の活性化合物は、予防または治療する状態、および投与経路に応じて、単一の一

日量として、一日量を１回または複数に分けて、またはたとえば点液注入を使用して実質的に継続して、投与することができる。

【０２０７】

定義

本発明では、以下の用語は、次の意味を有する。

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

【０２０８】

用語「ハロゲン」とは、フルオロ（Ｆ）、クロロ（Ｃｌ）、ブロモ（Ｂｒ）、またはヨード（Ｉ）を意味する。

【０２０９】

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

【０２１０】

用語「アルキル」とは、それだけで、または別の置換基の一部として、式C_nH_{2n+1}［式中、ｎは、１以上の数である］のヒドロカルビルラジカルを指す。アルキル基は、１～１０個（１と１０を含める）の炭素、すなわち、Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８、Ｃ９、またはＣ１０を含有する、すなわち、Ｃ１～Ｃ１０アルキルでよい。ある特定の実施形態では、本発明のアルキル基は、１～６個の炭素原子、好ましくは１～４個の炭素原子、より好ましくは１～３個の炭素原子を含む。アルキル基は、直鎖でも分岐でもよく、本明細書で示すとおりに置換されていることもある。適切なアルキル基としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、ｓ－ブチル、およびｔ－ブチル、ペンチルおよびその異性体（たとえば、ｎ－ペンチル、ｉｓｏ－ペンチル）、ならびにヘキシルおよびその異性体（たとえば、ｎ－ヘキシル、ｉｓｏ－ヘキシル）が挙げられる。

【０２１１】

用語「ハロアルキル」は、単独または複合語で、１つまたは複数の水素が上で定義したとおりのハロゲンで置き換えられている、上で定義したとおりの意味を有するアルキルラジカルを指す。このようなハロアルキルラジカルの非限定的な例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。一例では、ハロアルキルは、少なくとも１つのハロゲンで置換されているＣ１～Ｃ６アルキル基である。別の例では、ハロアルキルは、少なくとも１つのハロゲンで置換されているＣ１～Ｃ４アルキル基である。各ハロゲン置換は、独立に選択されるものでよい。

【０２１２】

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

【０２１３】
用語「ヘテロ原子」とは、硫黄、窒素、または酸素原子を指す。
【０２１４】
シクロアルキル基中の少なくとも１個の炭素原子がヘテロ原子で置き換えられる場合において、結果として生じた環を、本明細書では「ヘテロシクリル」と呼ぶ。
【０２１５】
本明細書で使用する用語「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環」は、それだけで、または別の基の一部として、少なくとも１つの含炭素原子環中に少なくとも１つのヘテロ原子を有する、（たとえば、３～７員単環式、７～１１員二環式、または合計３～１０個の環原子を含んでいる）非芳香族完全飽和または部分不飽和環式基を指す。ヘテロ原子を含んでいるヘテロ環式基の各環は、窒素、酸素、および／または硫黄原子から選択される１、２、３、または４個のヘテロ原子を有することがあり、窒素および硫黄ヘテロ原子は、場合により酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は、場合により四級化されていてもよい。ヘテロ環は、３～７個（３と７を含める）またはその間の整数の炭素原子を収容しうる。ヘテロ環式基の炭素原子のいずれかは、オキソ（たとえば、ピペリドン、ピロリジノン）で置換されていることもある。ヘテロ環式基は、原子価の点で許容される、環または環系のいずれかのヘテロ原子または炭素原子の箇所で結合していてよい。多環ヘテロ環の環は、縮合し、架橋し、かつ／または１つまたは複数のスピロ原子を介して連結していてよい。非限定的な典型的なヘテロ環式基としては、ピペリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、イミダゾリニル、モルホリニル、オキセタニル、ピラゾリジニル　イミダゾリジニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、ピロリジニルが挙げられる。
【０２１６】
本明細書で使用する用語「アリール」とは、通常は５～１２個、好ましくは６～１０個の原子を含んでいる、単環（すなわち、フェニル）または縮合もしくは共有結合した複数の芳香族環（たとえば、ナフチル）を有しており、少なくとも１つの環が芳香族である、多価不飽和芳香族ヒドロカルビル基を指す。芳香族環は、それに縮合した１つ～２つの追加の環（シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール）を場合により含んでもよい。アリールは、本明細書で列挙する炭素環（含炭素環）系の、部分的に水素化された誘導体も包含するものとする。アリールの非限定的な例は、フェニル、ビフェニリル、ビフェニレニルナフタレニル、インデニルを含む。
【０２１７】
本明細書で使用する用語「ヘテロアリール」とは、それだけで、または別の基の一部として、限定はしないが、通常は５～６個の原子を含んでいる、縮合または共有結合した１～２つの環を含んでおり、その少なくとも１つが芳香族であり、こうした環の１つまたは複数にある１個または複数の炭素原子が、酸素、窒素、および／または硫黄原子で置き換えられている、５～１２個の炭素原子の芳香族環または環系を指し、窒素および硫黄ヘテロ原子は、場合により酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は、場合により四級化されていてもよい。このような環は、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル環に縮合することがある。このようなヘテロアリールの非限定的な例としては、ピリダジニル、ピリジニル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、オキサトリアゾリル、チアトリアゾリル、ピリミジル、ピラジニル、オキサジニル、ジオキシニル、チアジニル、トリアジニル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニルが挙げられる。
【０２１８】

用語「アリールアルキル」とは、いずれかの－アルキル－アリール基を指す。用語「アルキルアリール」とは、いずれかの－アリール－アルキル基を指す。

【０２１９】

用語「ヘテロアリールアルキル」とは、いずれかの－アルキル－ヘテロアリール基を指す。用語「アルキルヘテロアリール」とは、いずれかの－ヘテロアリール－アルキル基を指す。

【０２２０】

用語「アルコキシ」とは、いずれかのＯ－アルキル基を指す。用語「ハロアルコキシ」とは、いずれかのＯ－ハロアルキル基を指す。

【０２２１】

用語「オキソ」とは、＝Ｏ部分を指す。

【０２２２】

用語「アミノ」とは、－ＮＨ２基、または１個もしくは２個の水素原子が有機脂肪族もしくは芳香族基で置換されることでこれから導かれるいずれかの基を指す。－ＮＨ２から導かれる基は、モノアルキルアミノおよびジアルキルアミノを包含する「アルキルアミノ」基、すなわち、Ｎ－アルキル基であることが好ましい。用語「アミノ」の非限定的な例としては、ＮＨ２、ＮＨＭｅ、またはＮＭｅ２が挙げられる。

【０２２３】

用語「アミノ保護基」とは、アミン官能性に対する保護基を指す。好ましい実施形態によれば、アミノ保護基は、アリールスルホニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、メトキシメチル、パラメトキシベンジル、またはベンジルを含む群において選択される。

【０２２４】

用語「脱離基」とは、不均一結合開裂において一対の電子と共に離れた分子断片を指す。好ましい実施形態によれば、脱離基は、ハロゲン、好ましくはヨウ素、臭素、もしくは塩素、１～６個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ、好ましくはメチルスルホニルオキシもしくはトリフルオロメチルスルホニルオキシ、または６～１０個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ、好ましくはフェニル－もしくはｐ－トリルスルホニルオキシを含む群において選択される。

【０２２５】

用語「溶媒和物」は、本明細書では、化学量論または化学量論量未満の１種または複数の薬学的に許容できる溶媒分子、たとえば、エタノールを含んでいる、本発明における化合物を述べるのに使用する。通常、溶媒和物は、化合物の生理活性または毒性を実質的に変化させず、そのため、本明細書で規定するとおりの式Ｉおよびその下位式の非溶媒和物化合物の薬理学的同等物として機能しうる。本明細書で使用する用語「溶媒和物」とは、本発明の化合物の溶媒分子との複合化、物理的会合、および／または溶媒和である。この物理的会合は、水素結合を含めた、様々な度合いのイオン結合および共有結合を含む。ある特定の例では、１種または複数の溶媒分子が結晶質固体の結晶格子に組み込まれている場合などに、溶媒和物を単離することができる。したがって、「溶媒和物」は、溶液相と単離可能な溶媒和物両方を包含する。「溶媒和物」は、式Ｉの化合物の塩の溶媒和物を包含しうる。

【０２２６】

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

【０２２７】

本発明の化合物には、そのすべての多形体および晶癖、そのプロドラッグおよびプロドラッグを含めた、上で規定したとおりの式Ｉの化合物、ならびに同位体標識された式Ｉの化合物が含まれる。

【０２２８】

本発明は、一般に、式Ｉの化合物の薬学的に許容できるすべてのプレドラッグおよびプ

ロドラッグも包含する。

【０２２９】

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

【０２３０】

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

【０２３１】

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

【０２３２】

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

【０２３３】

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

【０２３４】

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

【０２３５】

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

【０２３６】

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

【０２３７】

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

【０２３８】

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

【０２３９】

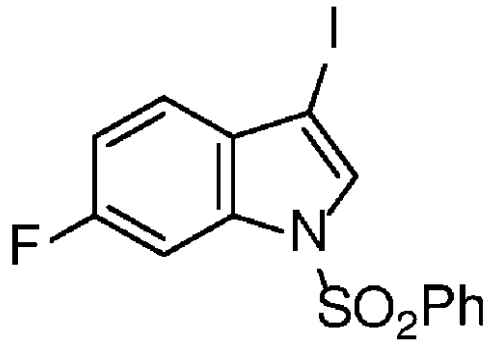
語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、および「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」は、排他的でなく包含的に解釈される。語「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔ）」、「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ）」、およびその変形語は、包含的でなく排他的に解釈される。

【０２４０】

本明細書で使用する場合、用語「約」は、別段指定しない限り、所与の基準からの１０

％の変動性を意味する。
【実施例】
【０２４１】
本発明は、以下の実施例を参照することでよりよく理解される。こうした実施例は、本発明の特定の実施形態を表すものであり、本発明の範囲を限定するものではない。
【０２４２】
Ｉ．化学実施例
以下に記載する実施例において提供する質量分析（ＭＳ）データは、次のように取得した。質量スペクトル：ＬＣ／ＭＳ　Ａｇｉｌｅｎｔ　６１１０（電子スプレーイオン化法、ＥＳＩ）またはＷａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＳＱＤ（ＥＳＩ）。
【０２４３】
以下に記載する実施例において提供するＮＭＲデータは、次のように取得した。Ｂｒｕｋｅｒ　Ｕｌｔｒａｓｈｉｅｌｄ（商標）４００ＰＬＵＳおよびＢｒｕｋｅｒ　Ｆｏｕｒｉｅｒ　３００ＭＨｚ。ＴＭＳを内部標準として使用した。
【０２４４】
マイクロ波化学反応は、Ｂｉｏｔａｇｅの単モードマイクロ波反応器であるＩｎｉｔｉａｔｏｒ　Ｍｉｃｒｏｗａｖｅ　Ｓｙｓｔｅｍ　ＥＵで行った。
【０２４５】
分取高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）精製は、別段報告しない限り、Ｘｂｒｉｄｇｅ（商標）Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム１９×１５０ｍｍ　５μｍを備え付けた、Ｗａｔｅｒｓの質量式自動精製Ｆｒａｃｔｉｏｎｌｙｎｘで行った。ＨＰＬＣ精製はすべて、CH_3CN／H_2O／NH_4HCO_3（５ｍＭ）、CH_3CN／H_2O／ＴＦＡ（０．１％）、またはCH_3CN／H_2O／NH_3H_2O（０．１％）の勾配で行った。
【０２４６】
以下の略語が本明細書において使用され、示される定義を有する。
ＡＣＮは、アセトニトリルであり、ＤＭＳＯは、ジメチルスルホキシドであり、ＤＣＭは、ジクロロメタンであり、ＤＩＰＥＡは、ジイソプロピルエチルアミンであり、ＤＭＦは、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドであり、ｄｐｐｆは、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンであり、ＥｔＯＨは、エタノールであり、ＨＡＴＵは、２－（１Ｈ－７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートメタンアミニウムであり、Ｈｚは、ヘルツであり、ＫＯＡｃは、酢酸カリウムであり、ＭｅＯＨは、メタノールであり、ＭＨｚは、メガヘルツであり、ｍＭは、ミリモル濃度であり、ｍＬは、ミリリットルであり、ｍｉｎは、分であり、ｍｏｌは、モルであり、M^+は、分子イオンであり、$[M+H]^+$は、プロトン化された分子イオンであり、Ｎは、規定度であり、ＮＭＲは、核磁気共鳴であり、PPh_3は、トリフェニルホスフィンであり、ｐｓｉは、平方インチ毎ポンドであり、ＰＰＭは、百万分率であり、ｑｄ　ｐｏは、経口で毎日を意味し、ｒｔは、室温であり、ＲＴは、保持時間であり、ＴＬＣは、薄層クロマトグラフィーであり、ＴＦＡは、トリフルオロ酢酸であり、ＴＥＡは、トリエチルアミンである。
【０２４７】
Ｉ．１．中間体の合成
中間体１：６－フルオロ－３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール
【０２４８】

【化３５】



表題化合物は、報告されている（ＷＯ２０１０／１３６４９１Ａ１）手順と同じ手順を用いて調製した。

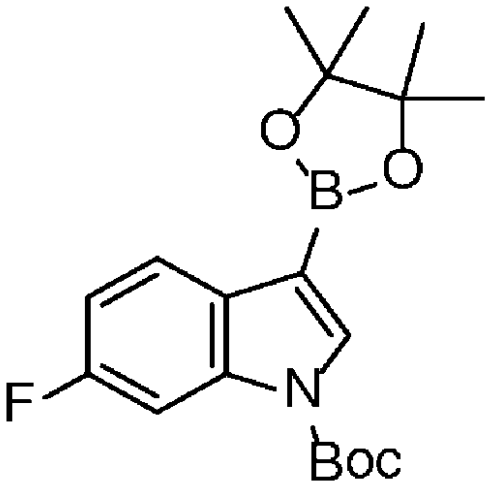
【０２４９】

中間体２：

ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

【０２５０】

【化３６】



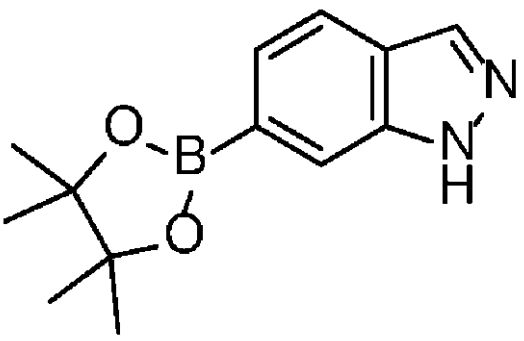
表題化合物は、報告されている（ＵＳ２０１４／２５６７０６Ａ１）手順と同じ手順を用いて調製した。

【０２５１】

中間体３：６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール

【０２５２】

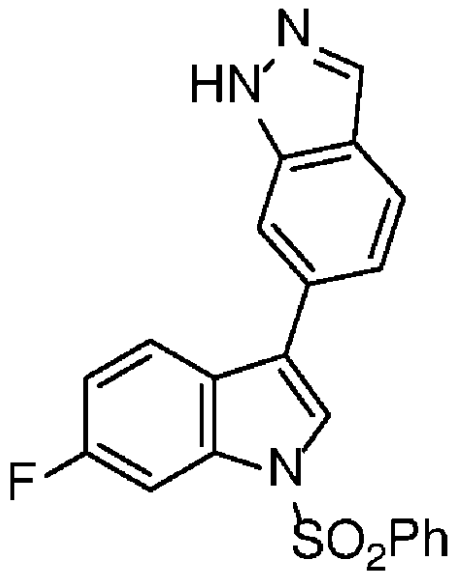
【化３７】



ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の６－ブロモ－１Ｈ－インダゾール（７００ｍｇ；３．５５ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１．５０ｇ；５．９１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（２９０ｍｇ；０．３６ｍｍｏｌ）およびＫＯＡｃ（１．０４ｇ；１０．６ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下１００℃で１５時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中に懸濁させ、セライトに通して濾過し、濃縮して、８６６ｍｇ（１００％）の表題化合物を褐色半固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{13}H_{17}BN_2O_2+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
245.1; 実測値: 245.0.

【０２５３】
中間体４：６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール

【０２５４】
【化３８】



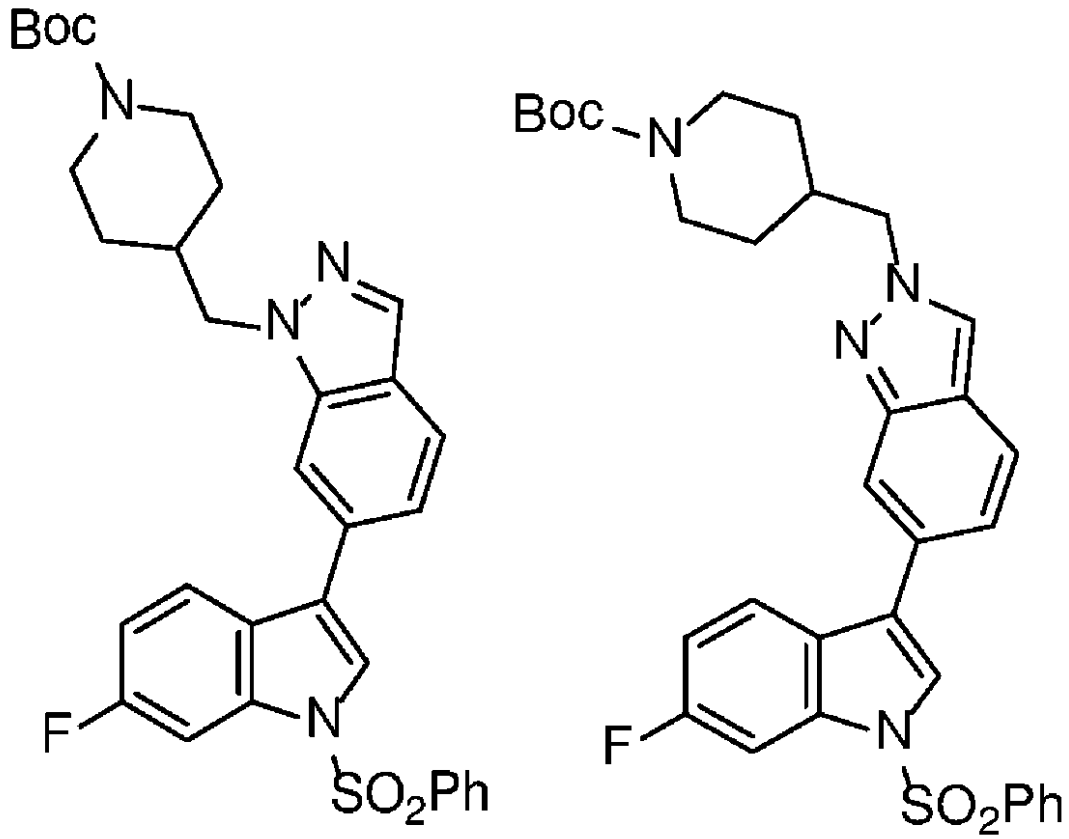
ＤＭＥ（９ｍＬ）および水（３ｍＬ）中の６－フルオロ－３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体１；４００ｍｇ；１．００ｍｍｏｌ）、６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール（中間体３；３６６ｍｇ；１．５０ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（９７８ｍｇ；３．００ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（８２ｍｇ；０．１ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。混合物をマイクロ波反応器内１５０℃で１時間加熱した。混合物をセライトに通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）および水（１００ｍＬ）で希釈した。水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１～２／１）により精製して、３９０ｍｇ（１００％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{21}H_{14}FN_3O_2S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値392.1;
実測値: 391.8. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 13.13 (s, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 4H), 7.93 - 7.78 (m, 4H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 9.3, 9.0, 2.1 Hz, 1H).

【０２５５】
中間体５：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）ピペリジン

－１－カルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０２５６】

【化３９】



ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の６－フルオロ－３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体１；１．００ｇ；２．５５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１０ｇ；３．７５ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（１．６６ｇ；５．０９ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下６０℃で終夜撹拌した。混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝６／１～２／１）により精製して、１．１１ｇ（７４％）の表題化合物の混合物を黄色固体として得た。$C_{32}H_{33}FN_4O_4S+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値

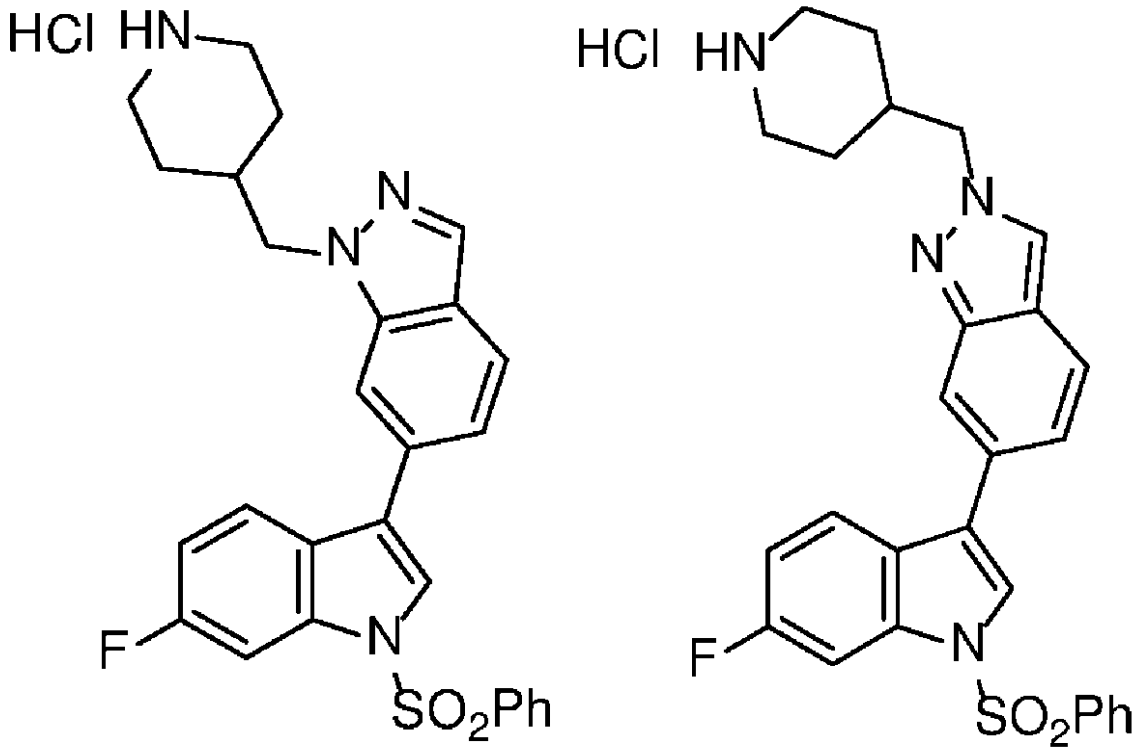
589.2; 実測値: 588.9.

【０２５７】

中間体６：６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－インダゾール塩酸塩および６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イルメチル）－２Ｈ－インダゾール塩酸塩

【０２５８】

【化４０】



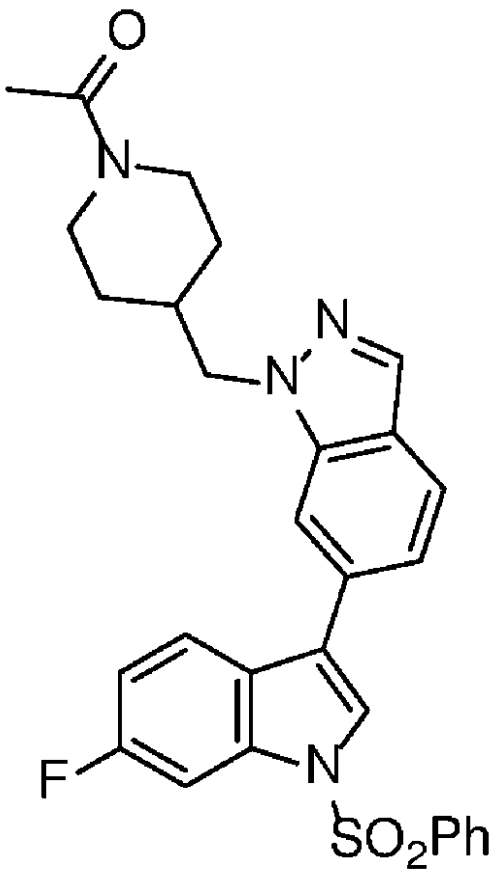
ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体５；１．０６ｇ；１．８０ｍｍｏｌ）の溶液に、濃ＨＣｌ水溶液（１６ｍＬ；３７％）を添加した。反応混合物を１時間撹拌し、真空中で濃縮して、１．５５ｇ（定量的）の表題化合物を黄色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{27}H_{25}FN_4O_2S+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
489.2; 実測値: 488.9.

【０２５９】

中間体７：１－（４－（（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エタノン

【０２６０】

【化４１】



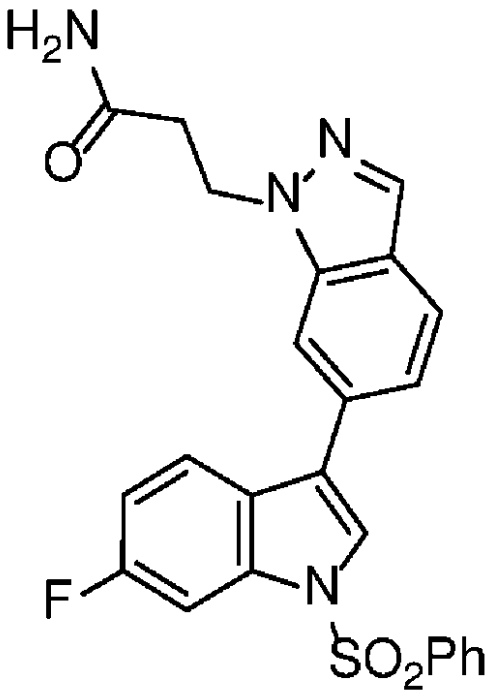
ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－インダゾール塩酸塩および６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イルメチル）－２Ｈ－インダゾール塩酸塩（中間体６；６５０ｍｇ；１．２４ｍｍｏｌ）およびEt_3N（３７２ｍｇ；３．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化アセチル（１１６．６ｍｇ；１．４８ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。反応混合物を１時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）でクエンチした。水層をＤＣＭ（７０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ）により精製して、２６７ｍｇ（４０％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{29}H_{27}FN_4O_3S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
531.2; 実測値: 530.9.

【０２６１】

中間体８：３－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）プロパンアミド

【０２６２】

【化４２】



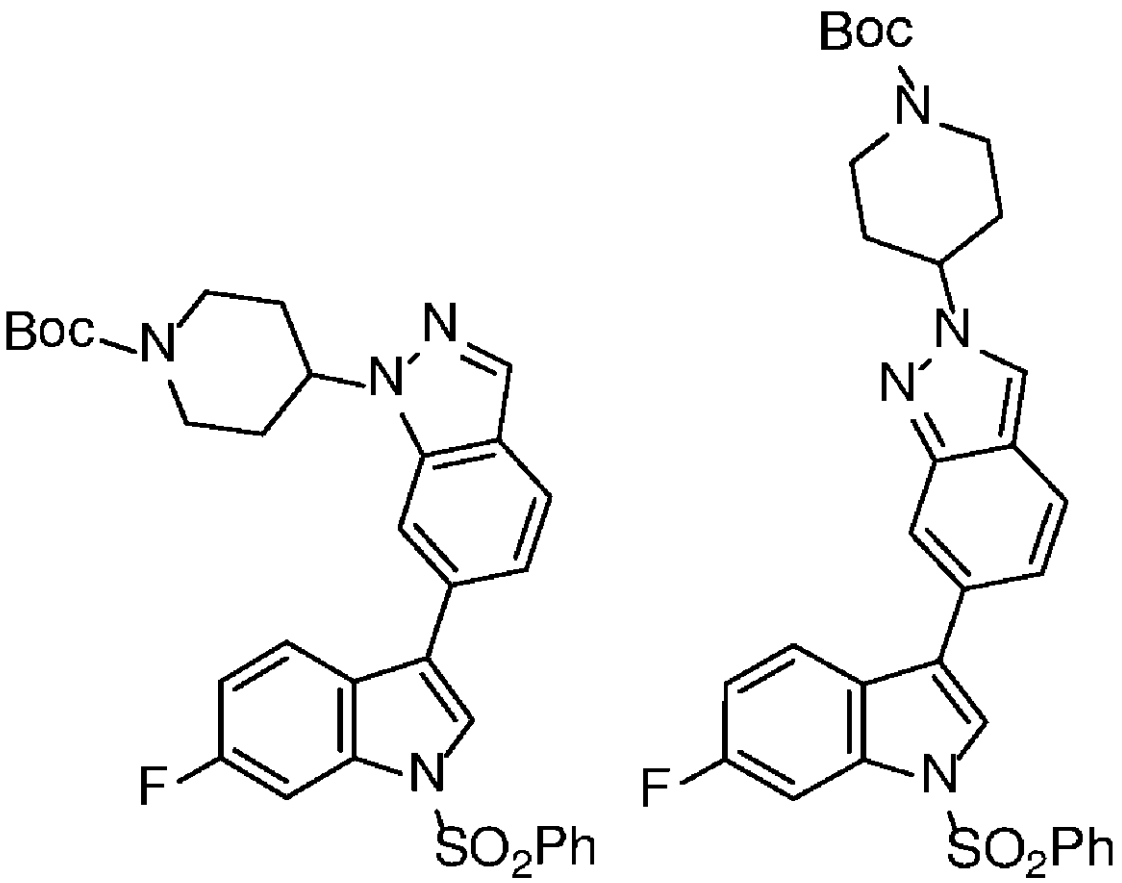
ＤＭＦ（６ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール（中間体４；２００ｍｇ；０．５１ｍｍｏｌ）、３－ブロモプロパンアミド（３８９ｍｇ；２．５６ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２１１ｍｇ；１．５３ｍｍｏｌ）およびＫＩ（８５ｍｇ；０．５１ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波反応器内１３０℃で２時間加熱した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）に注ぎ入れ、水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２／１～０／１）により精製して、９５ｍｇ（４０％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{24}H_{19}FN_4O_3S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
463.1; 実測値: 462.8.

【０２６３】

中間体９：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０２６４】

【化４３】



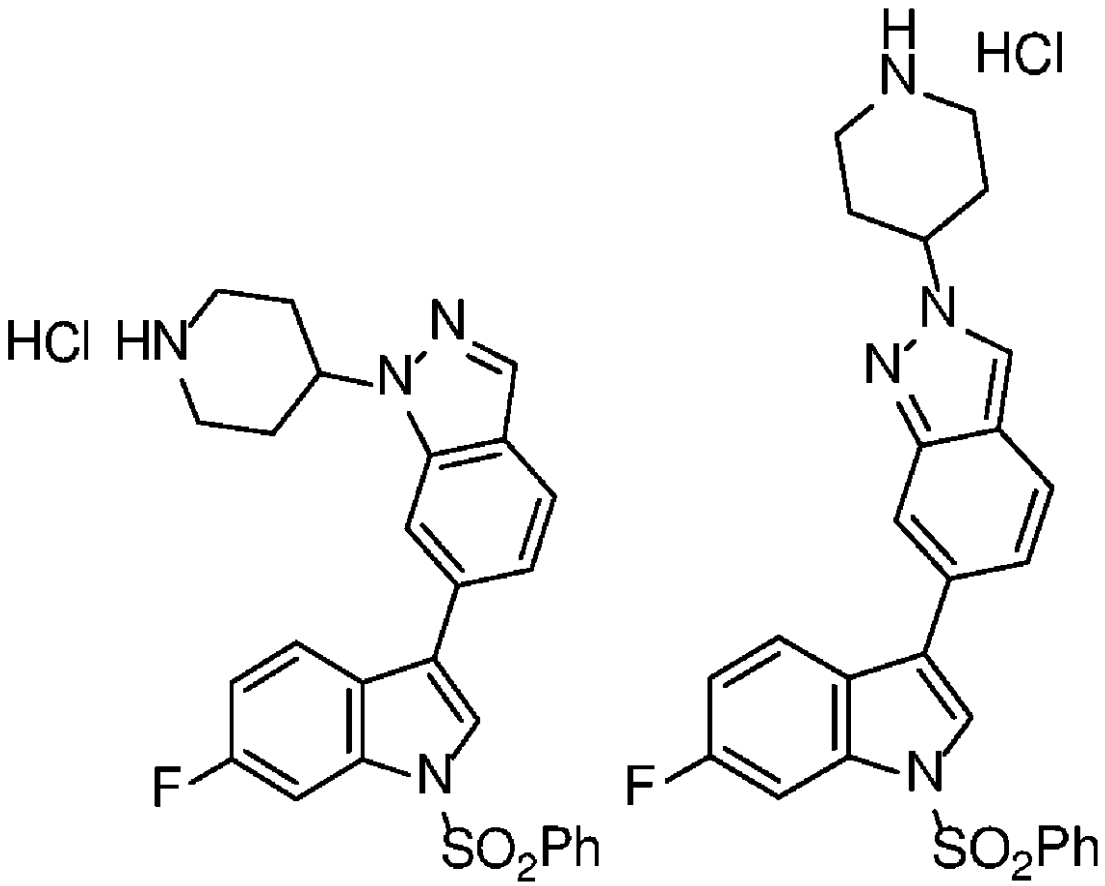
ＤＭＦ（２２ｍＬ）中の６－フルオロ－３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体１；５６０ｍｇ；１．４３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．６０ｇ；２．１５ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（１．００ｇ；３．０７ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下６０℃で終夜撹拌した。混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、濾過し、濃縮して、８２０ｍｇ（定量的）の表題化合物の混合物を黄色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{31}H_{31}FN_4O_4S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
575.2; 実測値: 574.8.

【０２６５】

中間体１０：６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール塩酸塩および６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イル）－２Ｈ－インダゾール塩酸塩

【０２６６】

【化４４】



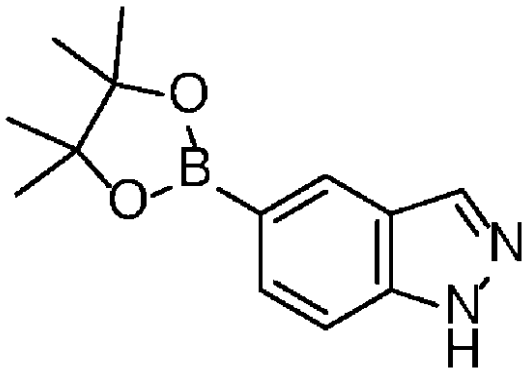
ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体９；８２０ｍｇ；１．４３ｍｍｏｌ）から出発し、中間体６で概説した一般的方法に従って、７３０ｍｇ（１００％）の表題化合物の混合物を黄色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{26}H_{23}FN_4O_2S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
475.2; 実測値: 474.8.

【０２６７】

中間体１１：５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール

【０２６８】

【化４５】



ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール（５００ｍｇ；２．５４ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１．２９ｇ；５．０８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（２００ｍｇ；０．２４ｍｍｏｌ）およびＫＯＡｃ（１．２４ｇ；１２．６ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下９０℃で１５時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、H_2O（５０ｍＬ×２）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、セライトに通して濾過し、濃縮して、１．１８ｇ（定量的）の表題化合物を黄色油状物として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{13}H_{17}BN_2O_2+H^+$

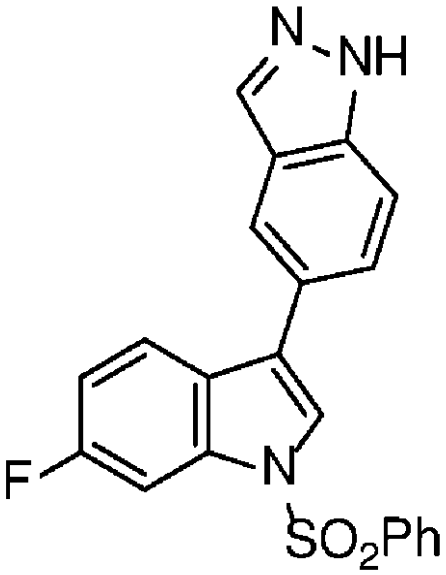
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
245.1; 実測値: 245.2.

【０２６９】

中間体１２：５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール

【０２７０】

【化４６】



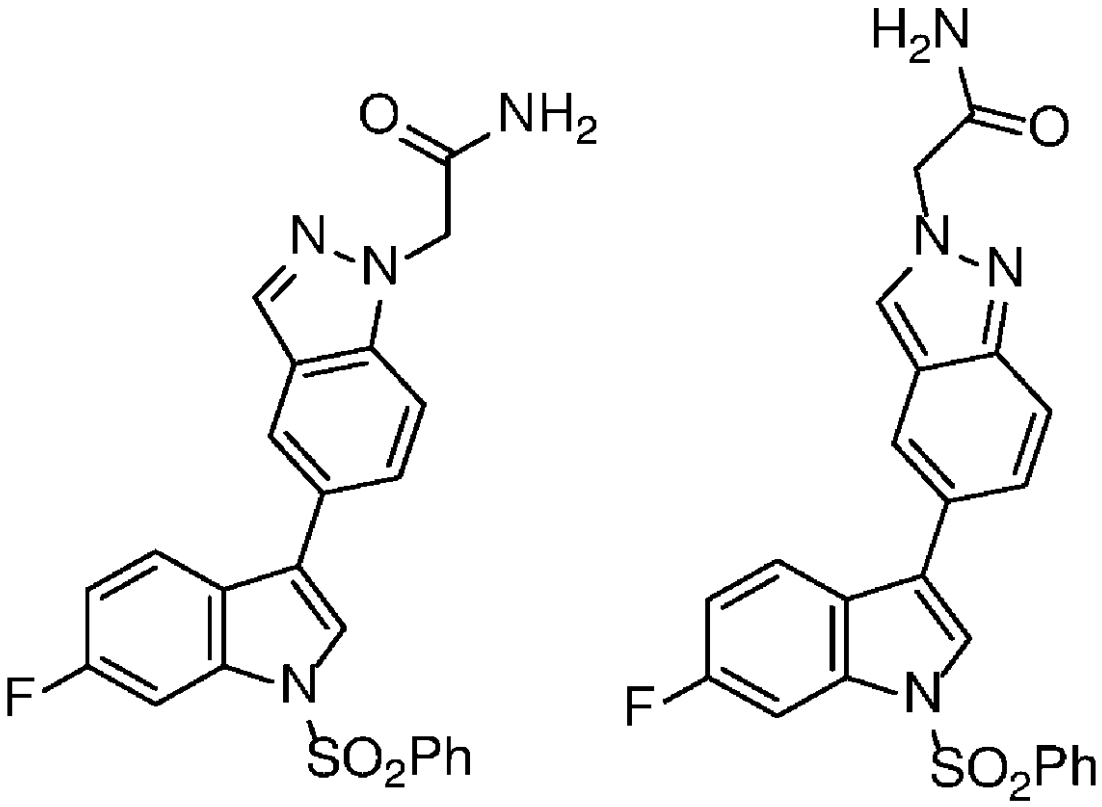
ＤＭＥ（６ｍＬ）および水（２ｍＬ）中の６－フルオロ－３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体１；２００ｍｇ；０．５０ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール（中間体１１；３４５ｍｇの粗製物；０．７４ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（４８８ｍｇ；１．５０ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（４０ｍｇ；０．０５ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。混合物をマイクロ波反応器内１５０℃で３０分間加熱した。混合物をセライトに通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）および水（１００ｍＬ）で希釈した。水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、３００ｍｇ（定量的）の表題化合物を黄色油状物として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{21}H_{14}FN_3O_2S+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
392.1; 実測値: 392.0.

【０２７１】

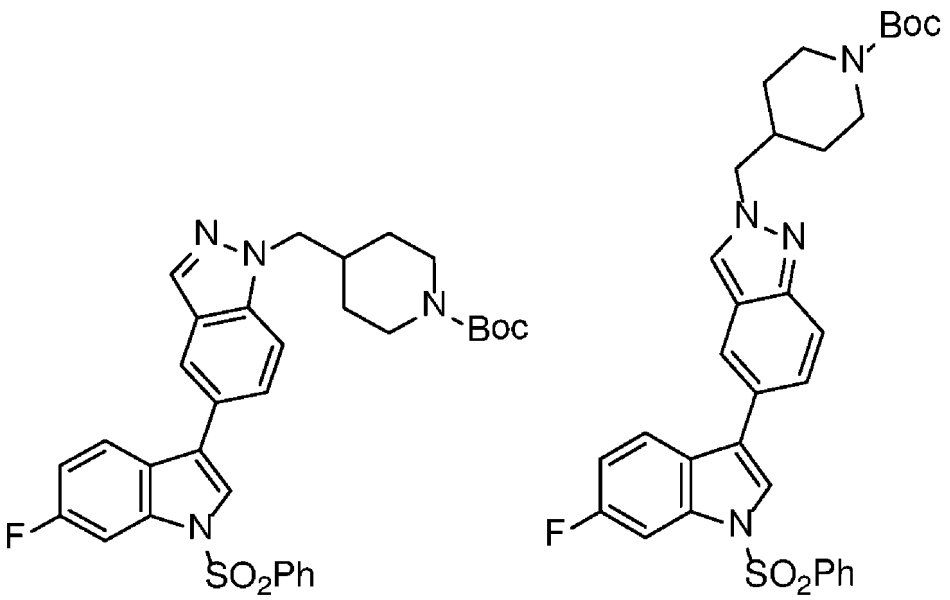
中間体１３：２－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセトアミドおよび２－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）アセトアミド

【０２７２】
【化４７】



ＤＭＦ（１２ｍＬ）中の５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール（中間体１２；５００ｍｇ；１．２８ｍｍｏｌ）、２－ブロモアセトアミド（９００ｍｇ；６．５２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（５４０ｍｇ；３．９１ｍｍｏｌ）およびＫＩ（２２０ｍｇ；１．３３ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波反応器内１３０℃で４時間加熱した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、３５３ｍｇ（６２％）の表題化合物の混合物を褐色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{23}H_{17}FN_4O_3S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
449.1; 実測値: 448.8.
【０２７３】
中間体１４：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル４－（（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０２７４】

【化４８】



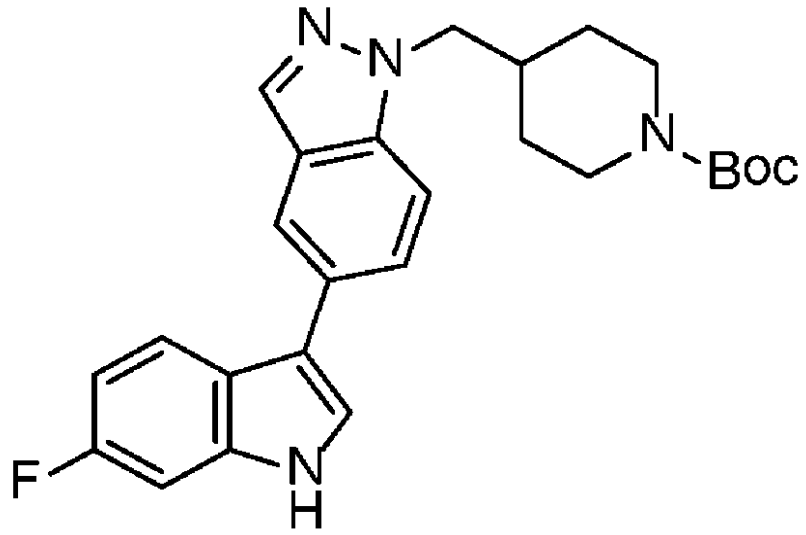
５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール（中間体１２；１．５０ｇ；３．８３ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．３４ｇ；４．５７ｍｍｏｌ）から出発し、中間体５で概説した一般的方法に従って、１．９７ｇ（８８％）の表題化合物の混合物を褐色油状物として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{32}H_{33}FN_4O_4S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
589.2; 実測値: 588.8.

【０２７５】

中間体１５：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

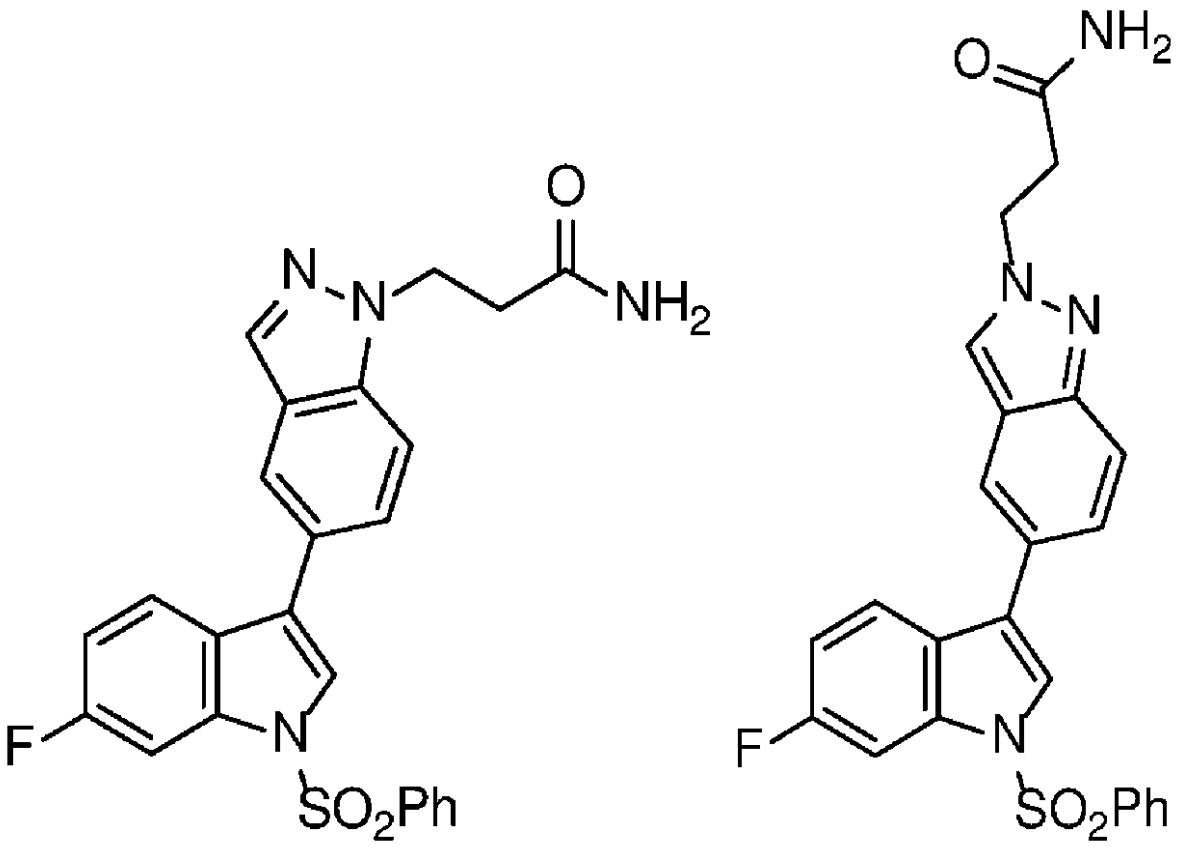
【０２７６】

【化４９】



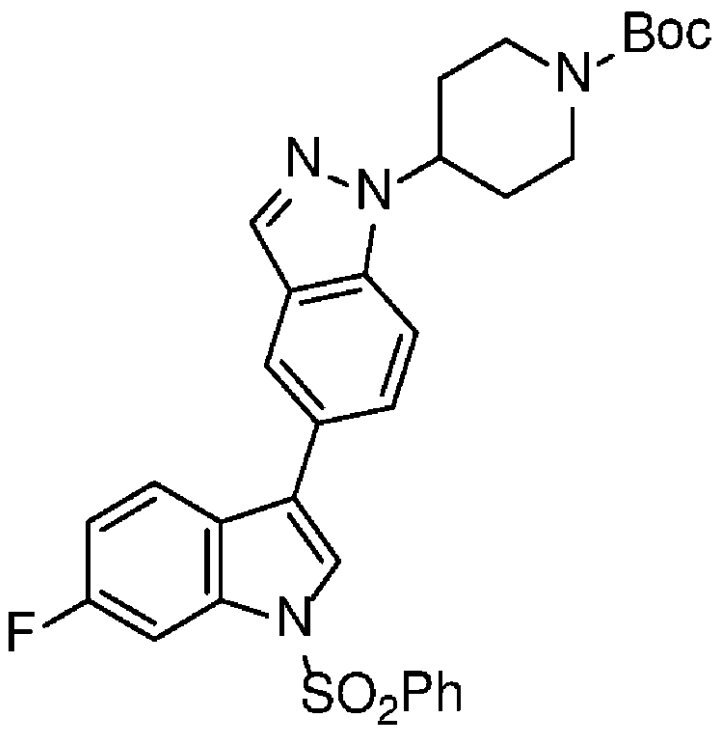
ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル４－（（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾ

ール－２－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体１４；２．００ｇ；３．４０ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（６７９ｍｇ；１７．０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応混合物を８５℃で３０分間撹拌し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３／１）により精製して、１．１８ｇ（７７％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{26}H_{29}FN_4O_2+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
449.2; 実測値: 448.9
【０２７７】
中間体１６：３－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）プロパンアミドおよび３－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）プロパンアミド
【０２７８】
【化５０】



５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール（中間体１２；４９０ｍｇ；１．２５ｍｍｏｌ）から出発し、中間体８で概説した一般的方法に従って、４９２ｍｇ（８５％）の表題化合物の混合物を褐色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{24}H_{19}FN_4O_3S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
463.2; 実測値: 462.8.
【０２７９】
中間体１７：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０２８０】

【化５１】



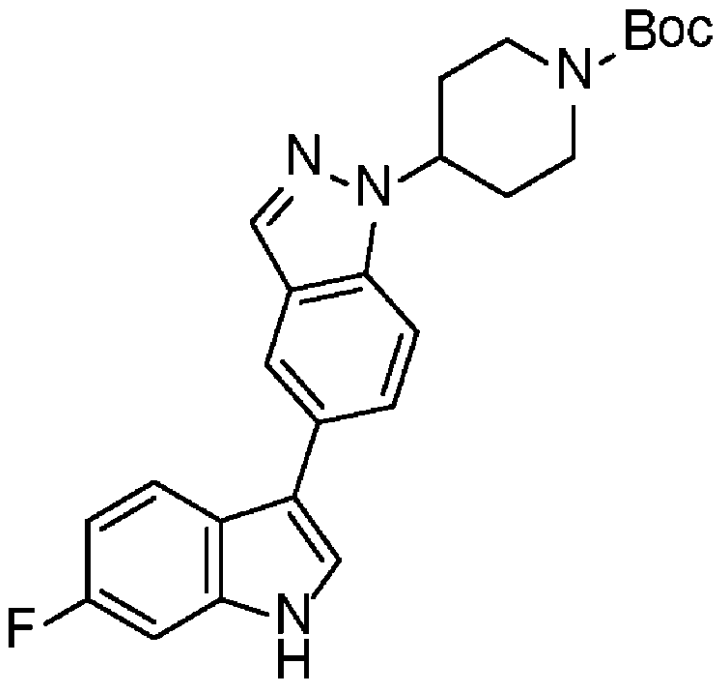
ＤＭＦ（３５ｍＬ）中の５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール（中間体１２；１．８０ｇ；４．６０ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（３．７５ｇ；１１．５ｍｍｏｌ）の混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（メチルスルホニルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．９３ｇ；６．９１ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。混合物を氷水（１８０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（５０ｍＬ）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１～２／１）により精製して、１．７５ｇ（６６％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{31}H_{31}FN_4O_4S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
575.2; 実測値: 574.9.

【０２８１】

中間体１８：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０２８２】

【化５２】



ＭｅＯＨ（６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体１７；１．７５ｇ；３．０５ｍｍｏｌ）の溶液に、水（６ｍＬ）中のＮａＯＨ（８００ｍｇ；２０．０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応混合物を８５℃で６時間撹拌し、真空中で濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）に溶解し、水（４０ｍＬ）、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１～２／１）により精製して、６００ｍｇ（４５％）の表題化合物を黄色油状物として得た。$C_{25}H_{27}FN_4O_2+H^+-(CH_3)_2C=CH_2$

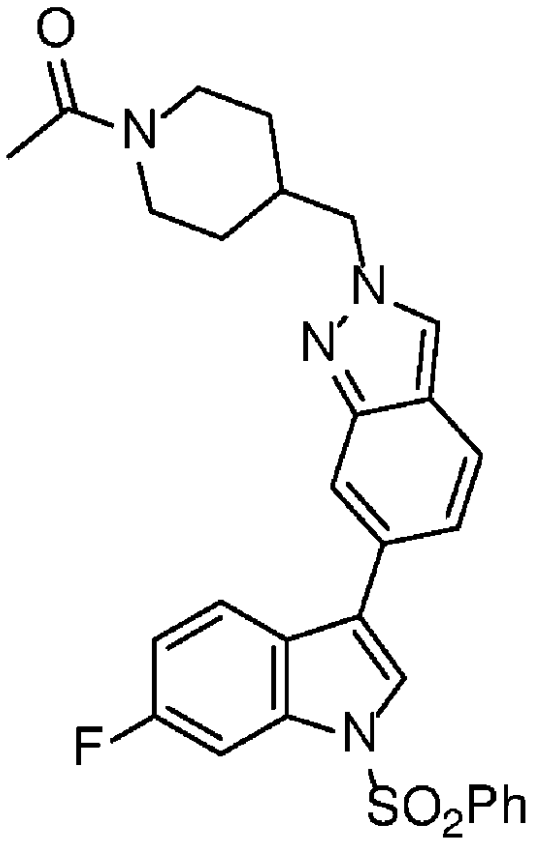
$[M+H-(CH_3)_2C=CH_2]^+$のLC-MS: 計算値 379.2; 実測値: 378.9.

【０２８３】

中間体１９：１－（４－（（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エタノン

【０２８４】

【化５３】



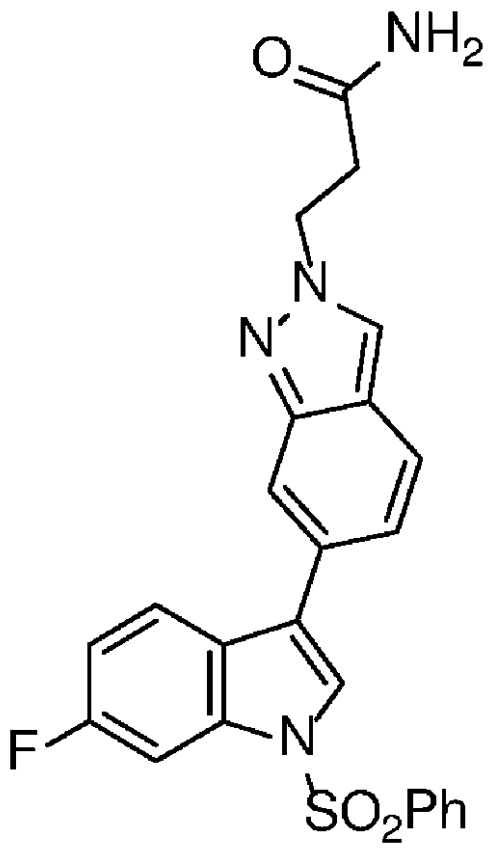
分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ）により中間体７の位置異性体として精製した後、３５８ｍｇ（５４％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{29}H_{27}FN_4O_3S+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値 531.2; 実測値: 530.9.

【０２８５】

中間体２０：３－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）プロパンアミド

【０２８６】

【化５４】



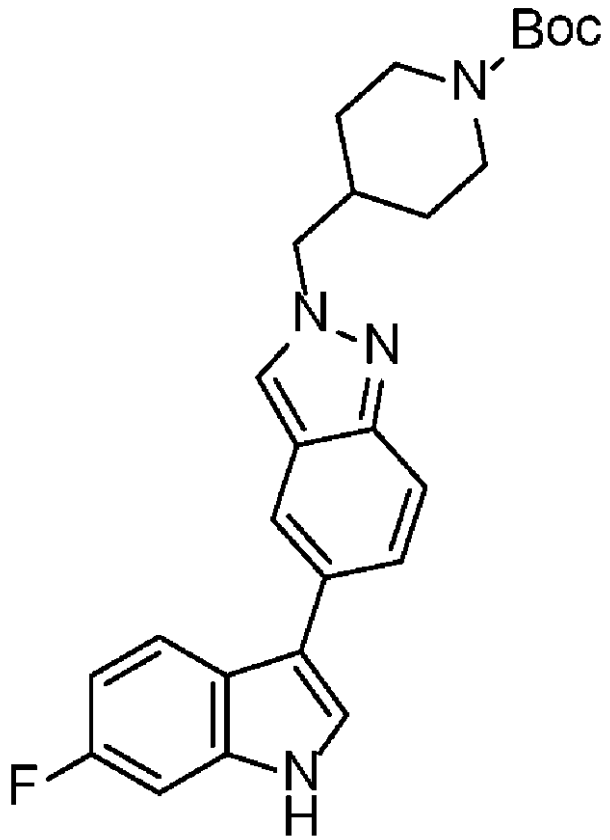
中間体８の調製中、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２／１～０／１）による精製後に、表題化合物（７０ｍｇ、２９％）を黄色固体として得た。

【０２８７】

中間体２１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０２８８】

【化５５】



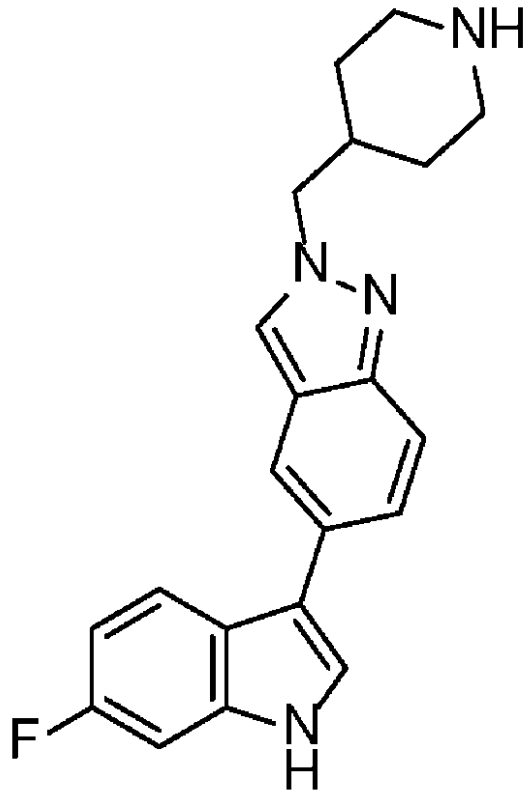
中間体１５の調製中、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３／１）による精製後に、表題化合物（３７７ｍｇ、２５％）を黄色固体として得た。$C_{26}H_{29}FN_4O_2+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
449.2; 実測値: 448.9

【０２８９】

中間体２２：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イルメチル）－２Ｈ－インダゾール

【０２９０】

【化５６】



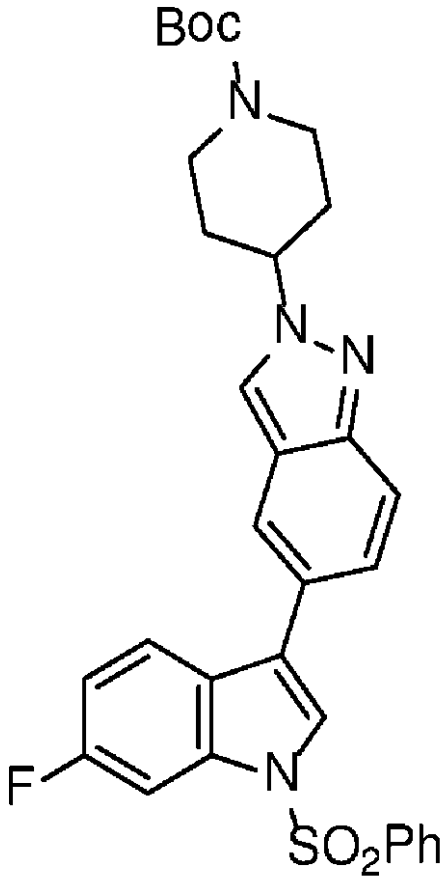
１，４－ジオキサン中飽和ＨＣｌ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体２１；１８９ｍｇ；０．４２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。水層をＮａＯＨ水溶液でｐＨ＝１３に塩基性化し、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）により精製して、１３６ｍｇ（９３％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{21}H_{21}FN_4+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値 349.2; 実測値: 348.9.

【０２９１】

中間体２３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０２９２】

【化５７】



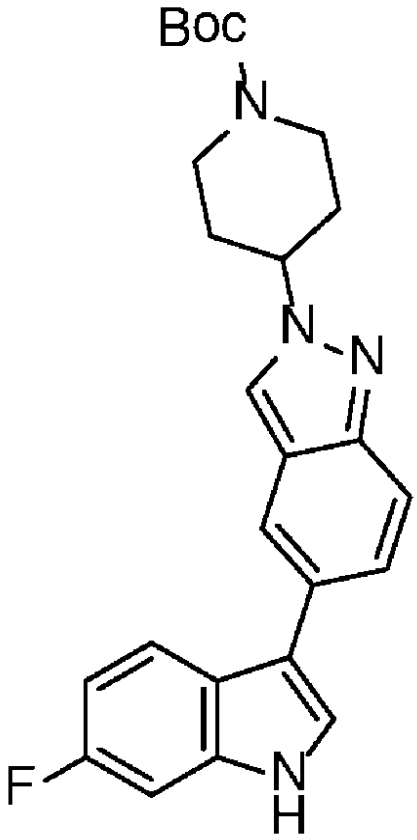
中間体１７の調製中、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１～２／１）による精製後に、表題化合物（３８０ｍｇ、１４％）を黄色固体として得た。$C_{31}H_{31}FN_4O_4S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS：計算値
575.2；実測値：574.9.

【０２９３】

中間体２４：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０２９４】

【化５８】



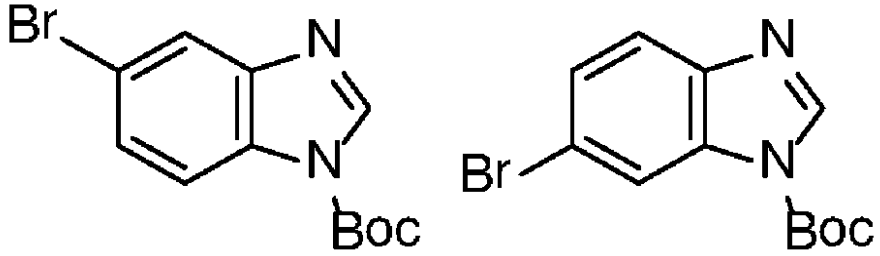
ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体２３；１．７５ｇ；３．０４ｍｍｏｌ）から出発し、中間体１５で概説した一般的方法に従って、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１～２／１）よる精製後に、０．６ｇ（４５％、あまり純粋ではない）の表題化合物を黄色油状物として得た。$C_{25}H_{27}FN_4O_2+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
435.5; 実測値: 434.9.

【０２９５】

中間体２５：ｔｅｒｔ－ブチル５－ブロモ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－カルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル６－ブロモ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－カルボキシレート

【０２９６】

【化５９】



ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の５－ブロモ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（１．００ｇ；５．０８ｍｍｏｌ）の混合物に、Boc_2O（１．３３ｇ；６．０９ｍｍｏｌ）、Et_3N（７７０ｍｇ；７．６１ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（６２ｍｇ；０．５１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素下室温で終夜撹拌し、真空中で濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ（

１５０ｍＬ）に溶解し、H_2O（８０ｍＬ×２）、ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、１．３０ｇ（８６％）の表題化合物の混合物を黄色油状物として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{12}H_{13}BrN_2O_2$+H^+-$(CH_3)_2C=CH_2$

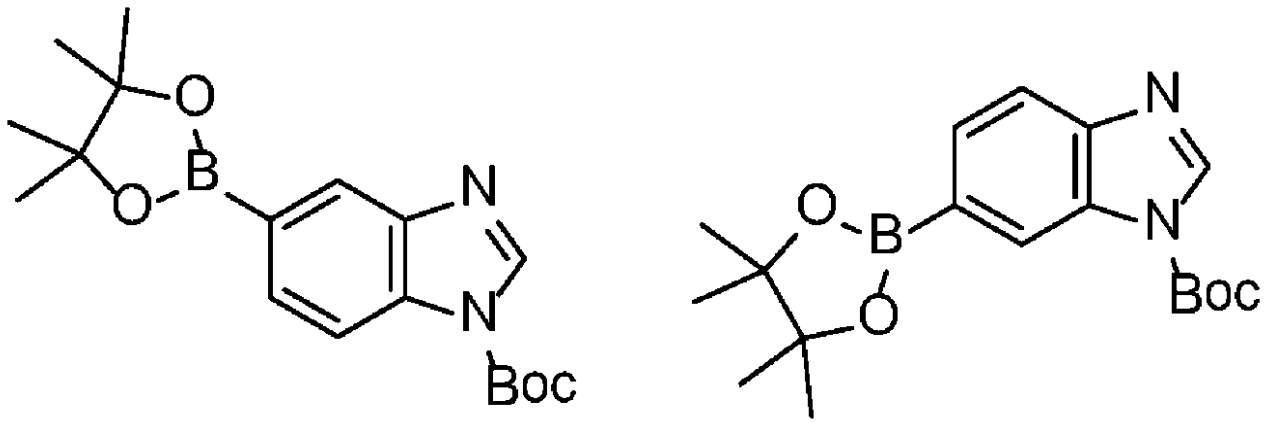
$[M+H-(CH_3)_2C=CH_2]^+$のLC-MS: 計算値241.0; 実測値:
240.9. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 8.42 (s, 0.5H), 8.40 (s, 0.5H), 8.20 (s, 0.5H), 7.95 (s,
0.5H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 0.5H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 0.5H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 1.71 (s, 9H), 互変異性体の混合物.

【０２９７】

中間体２６：ｔｅｒｔ－ブチル５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－カルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－カルボキシレート

【０２９８】

【化６０】



ｔｅｒｔ－ブチル５－ブロモ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－カルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル６－ブロモ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－カルボキシレート（中間体２５；５００ｍｇ；１．６８ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３で概説した一般的方法に従って、１．０９ｇ（定量的）の表題化合物の混合物を黄色油状物として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{18}H_{25}BN_2O_4$+H^+

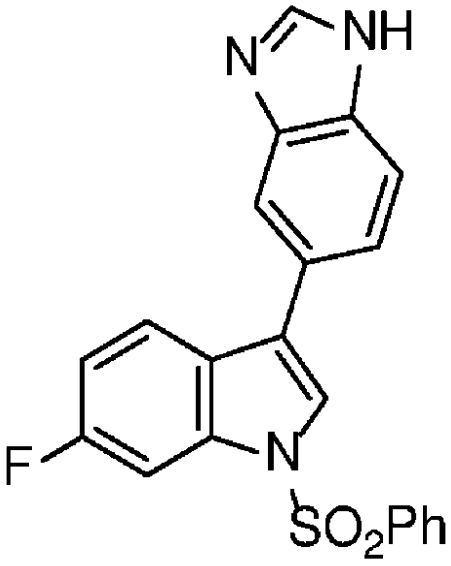
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
345.2; 実測値: 345.0.

【０２９９】

中間体２７：５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【０３００】

【化６１】



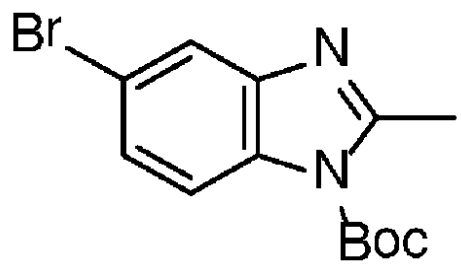
ｔｅｒｔ－ブチル５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－カルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－カルボキシレート（中間体２６；７３０ｍｇの粗製物；０．４６ｍｍｏｌ）および６－フルオロ－３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体１；３００ｍｇ；０．７５ｍｍｏｌ）から出発し、中間体４で概説した一般的方法に従って、５５０ｍｇ（定量的）の表題化合物を黒色油状物として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{21}H_{14}FN_3O_2S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
392.1; 実測値: 391.9.

【０３０１】

中間体２８：ｔｅｒｔ－ブチル５－ブロモ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－カルボキシレート

【０３０２】

【化６２】



５－ブロモ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（３．０ｇ；１３．５１ｍｍｏｌ）から出発し、中間体２５で概説した一般的方法に従って、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝８／１～５／１）による精製後に、１．１４ｇ（２７％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{13}H_{15}BrN_2O_2+H^+-(CH_3)_2C=CH_2$
$[M+H-(CH_3)_2C=CH_2]^+$のLC-MS: 計算値256.0; 実測値:
256.8. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (m,
2H), 7.41 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.72 (s, 9H).

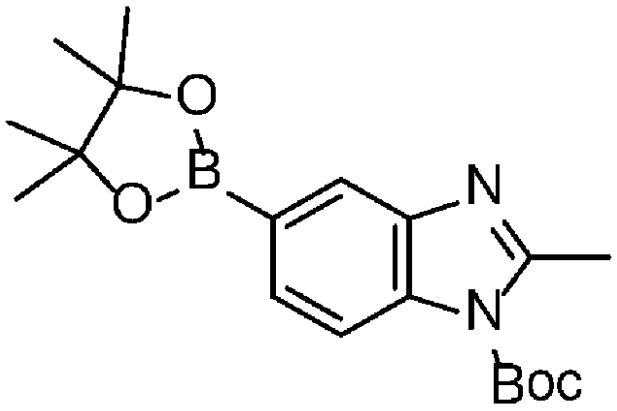
【０３０３】

中間体２９：ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，

３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－カルボキシレート

【０３０４】

【化６３】



ｔｅｒｔ－ブチル５－ブロモ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－カルボキシレート（中間体２８；１．１４ｇ；３．６７ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３で概説した一般的方法に従って、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１）による精製後に、１．５１ｇ（定量的）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{19}H_{27}BN_2O_4+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値359.2;

実測値: 359.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

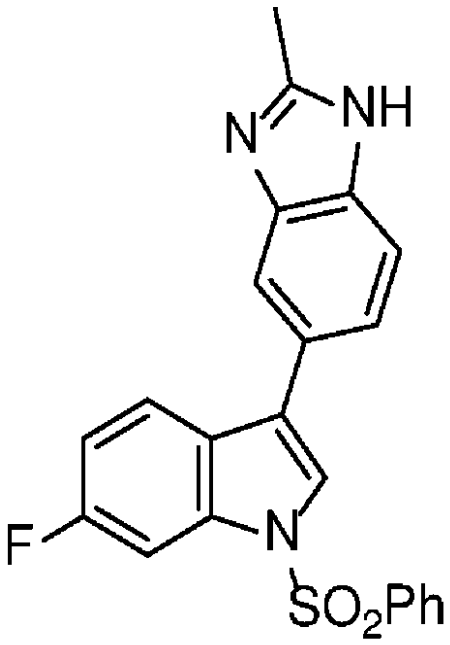
δ [ppm]: 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.66 (s, 9H), 1.32 (s, 12H).

【０３０５】

中間体３０：５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【０３０６】

【化６４】



ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－カルボキシレート

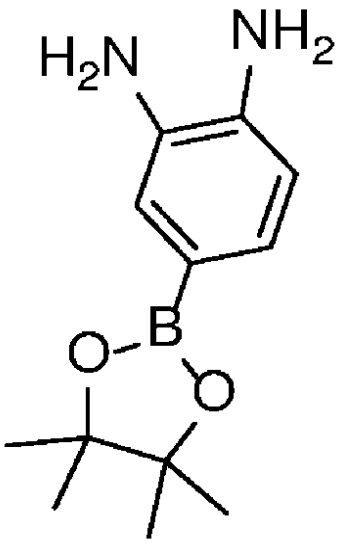
（中間体２９；１．０８ｇ；３．０１ｍｍｏｌ）および６－フルオロ－３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体１；８０２ｍｇ；１．９９ｍｍｏｌ）から出発し、中間体４で概説した一般的方法に従って、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１～２０／１）による精製後に、８７０ｍｇ（定量的）の表題化合物を黒色固体として得た。$C_{22}H_{16}FN_3O_2S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
406.1; 実測値: 405.8.

【０３０７】

中間体３１：４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン

【０３０８】

【化６５】



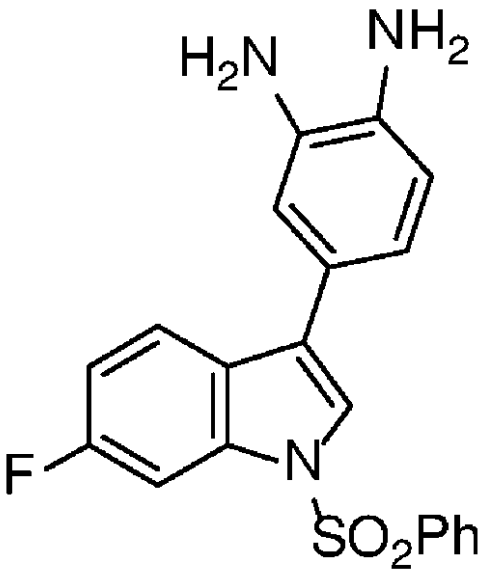
ジオキサン（２００ｍＬ）中の４－ブロモベンゼン－１，２－ジアミン（１０．８ｇ；５７．７ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１７．０ｇ；１７３ｍｍｏｌ）および４４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１６．１ｇ；６３．４ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（２．３６ｇ；２．８９ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌し、室温に冷却し、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１～２／１）により精製して、１１．６ｇ（８６％）の表題化合物を褐色油状物として得た。$C_{12}H_{19}BN_2O_2+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値235.2;
実測値: 235.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)
δ [ppm]: 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), d, J = 7.7 Hz, 1H, 1.32 (s, 12H).

【０３０９】

中間体３２：４－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン

【０３１０】

【化６６】



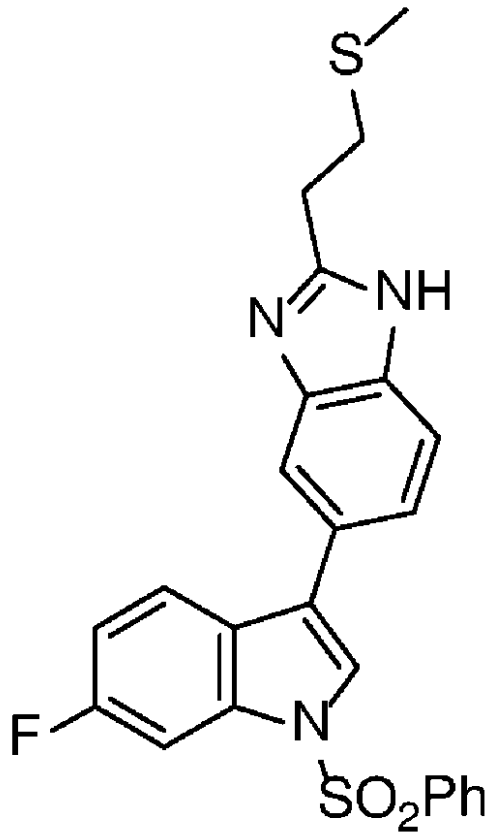
ジオキサン（３００ｍＬ）および水（６０ｍＬ）中の６－フルオロ－３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体１；１９．９ｇ；４９．６ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン（中間体３１；１１．６ｇ；４９．６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（２．０ｇ；２．４５ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２０．５ｇ；１４８ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２００／１～２０／１）により精製して、７．０ｇ（３７％）の表題化合物を褐色油状物として得た。
$C_{20}H_{16}FN_3O_2S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値382.1;
実測値: 381.8. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)
δ [ppm]: 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 9.7, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.01 (ddd, J = 9.3, 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

【０３１１】

中間体３３：５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（メチルチオ）エチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【０３１２】

【化６７】



０℃のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン（中間体３２；５００ｍｇ；１．３１ｍｍｏｌ）および３－（メチルチオ）プロパン酸（１５７ｍｇ；１．３１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（７４８ｍｇ；１．９７ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（２６５ｍｇ；２．６２ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、ＤＣＭ（６０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をトルエン（１０ｍＬ）で希釈し、１６時間加熱還流した。反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１００／１～６／１）により精製して、４６０ｍｇ（７５％）の表題化合物を褐色油状物として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{24}H_{20}FN_3O_2S_2+H^+$

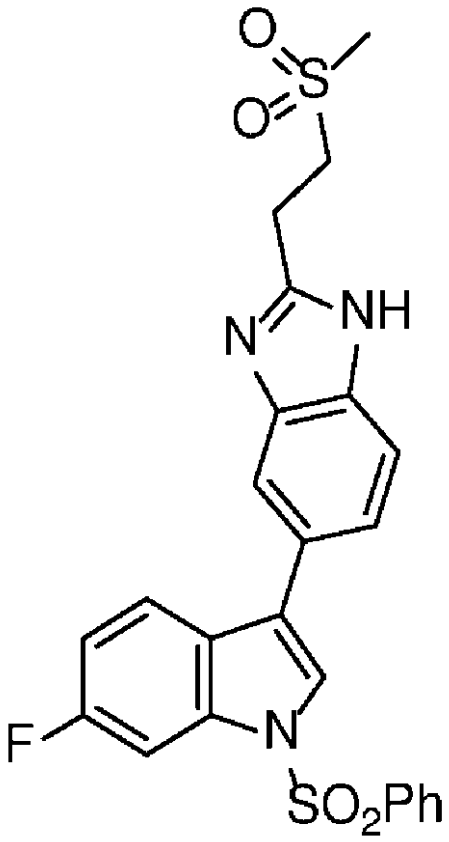
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
466.1; 実測値: 465.8.

【０３１３】

中間体３４：５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（メチルスルホニル）エチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【０３１４】

【化６８】



０℃のＤＣＭ（１５ｍＬ）中の５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（メチルチオ）エチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（中間体３３；４６０ｍｇ；０．９９ｍｍｏｌ）の溶液に、ｍＣＰＢＡ（５００ｍｇ；２．４６ｍｍｏｌ；８５％）を少量ずつ添加した。反応混合物をゆっくりと室温に加温し、３０分間撹拌した。混合物を飽和$NaHSO_3$水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、水層をＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、１７０ｍｇ（３４％）の表題化合物を褐色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{24}H_{20}FN_3O_4S_2$-H^-

[M-H]$^-$のLC-MS: 計算値496.1; 実測値: 495.9. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 3H), 7.65 - 7.52 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.09 - 6.98 (m, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 2.97 (s, 3H).

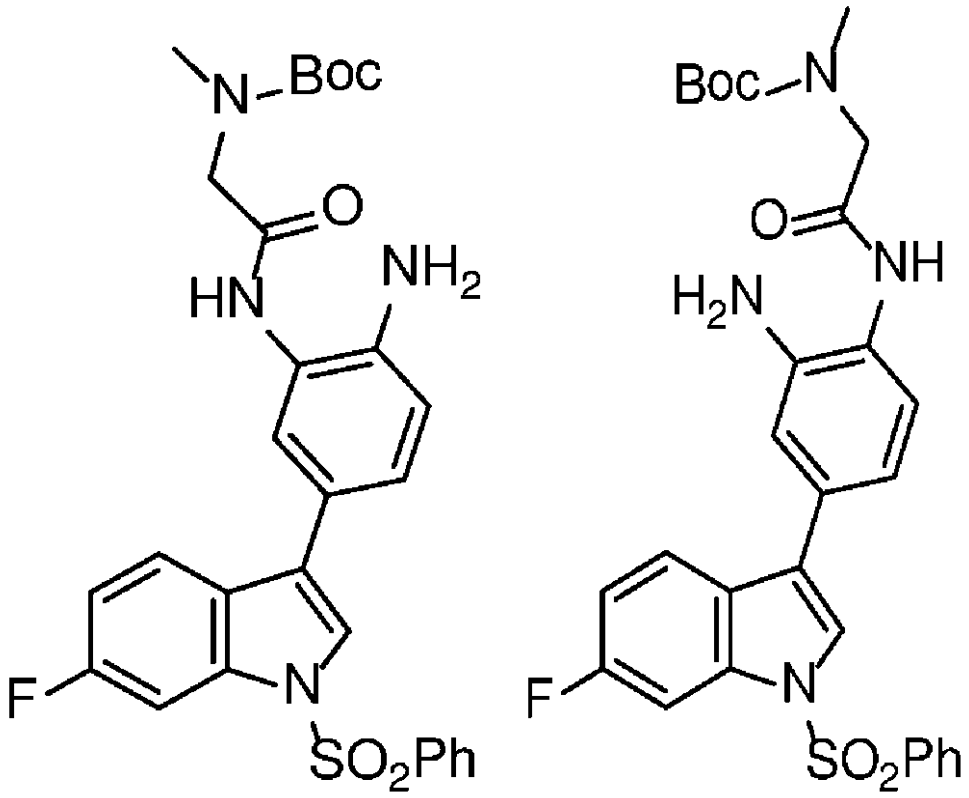
【０３１５】

中間体３５：

ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－アミノ－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルアミノ）－２－オキソエチル（メチル）カルバメートおよびｔｅｒｔ－ブチル２－（２－アミノ－４－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルアミノ）－２－オキソエチル（メチル）カルバメート

【０３１６】

【化６９】



ＴＨＦ（１０ｍＬ）およびＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）酢酸（１６５ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（３６４ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１８７ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１０分間撹拌した後、４－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン（中間体３２、５００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で６０分間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、６７０ｍｇ（＞１００％）の表題化合物を黒色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{22}H_{17}ClFN_3O_3S+H^+-(CH_3)_2C=CH_2$

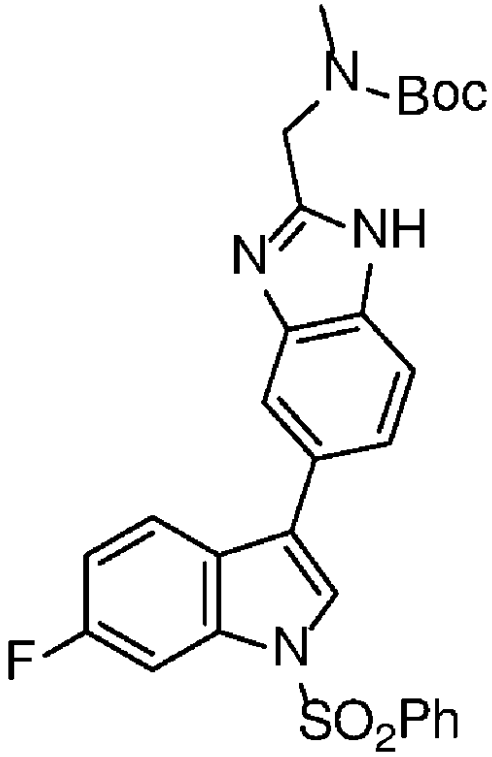
$[M+H-(CH_3)_2C=CH_2]^+$のLC-MS: 計算値 497.1; 実測値: 496.8.

【０３１７】

中間体３６：ｔｅｒｔ－ブチル（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル（メチル）カルバメート

【０３１８】

【化７０】



ＡｃＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（２－アミノ－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルアミノ）－２－オキソエチル（メチル）カルバメートおよびｔｅｒｔ－ブチル２－（２－アミノ－４－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルアミノ）－２－オキソエチル（メチル）カルバメート（中間体３５、６７０ｍｇの粗製物、０．８７ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で６時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、飽和Na_2CO_3水溶液でｐＨ＝８に中和し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、６４０ｍｇ（１００％）の表題化合物を黒色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{28}H_{27}FN_4O_4S+H^+$

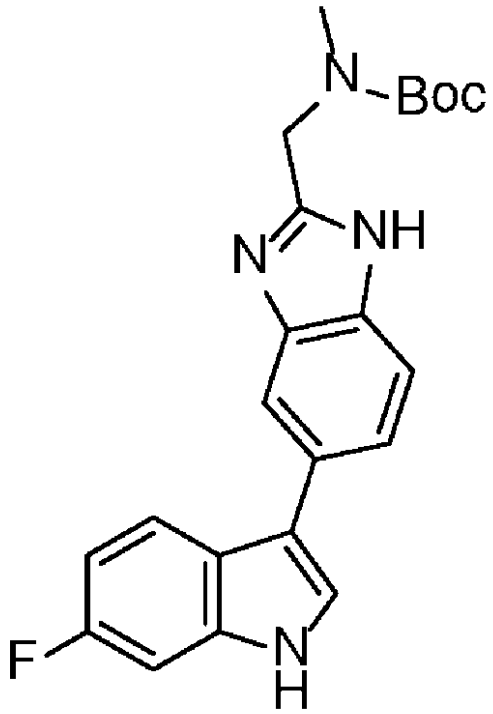
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
535.2; 実測値: 534.8.

【０３１９】

中間体３７：ｔｅｒｔ－ブチル（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル（メチル）カルバメート

【０３２０】

【化７１】



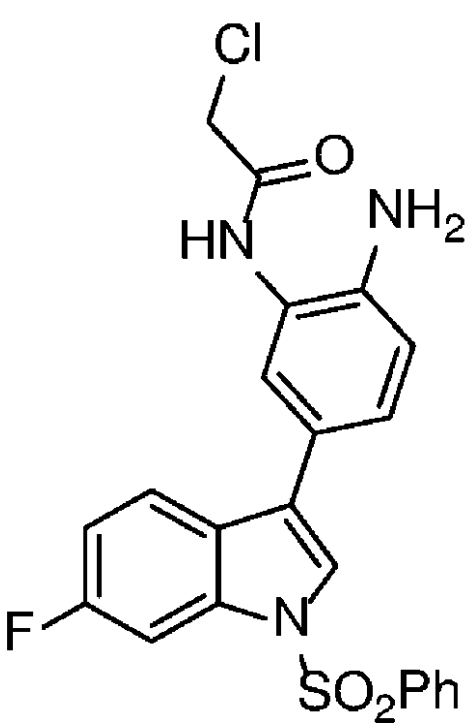
ｔｅｒｔ－ブチル（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル（メチル）カルバメート（中間体３６、６４０ｍｇの粗製物、０．８７ｍｍｏｌ）から出発し、中間体１５で概説した一般的方法に従って、４７０ｍｇ（１００％）の表題化合物を黒色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{22}H_{23}FN_4O_2$+H^+[M+H]$^+$のLC-MS: 計算値 395.2; 実測値: 394.9.

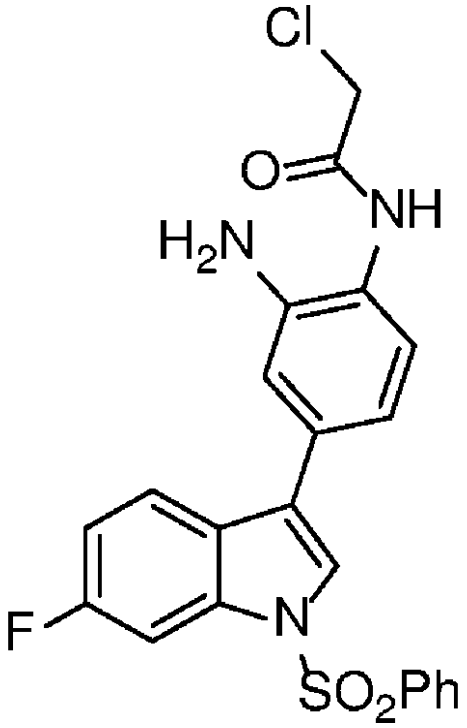
【０３２１】

中間体３８：Ｎ－（２－アミノ－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）－２－クロロアセトアミドおよびＮ－（２－アミノ－４－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）－２－クロロアセトアミド

【０３２２】

【化７２】





０℃のＤＣＭ（４０ｍＬ）中の４－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン（中間体３２、３．８１ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、クロロ酢酸（９４５ｍｇ、１０．０ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（２．０２ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（３．８０ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、水（５０ｍＬ）で希釈し、真空中で濃縮して大部分のＤＣＭを除去した。水性混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、３．９６ｇ（８７％）の表題化合物を褐色油状物として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

$C_{22}H_{17}ClFN_3O_3S+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値

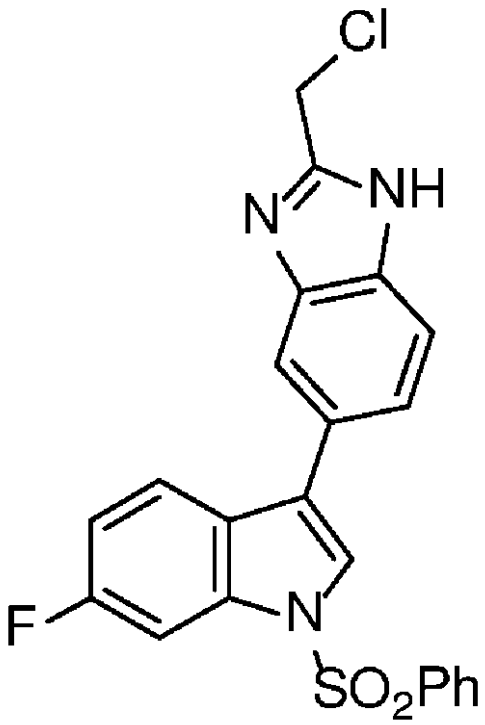
458.1; 実測値: 457.7.

【０３２３】

中間体３９：２－（クロロメチル）－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【０３２４】

【化７３】



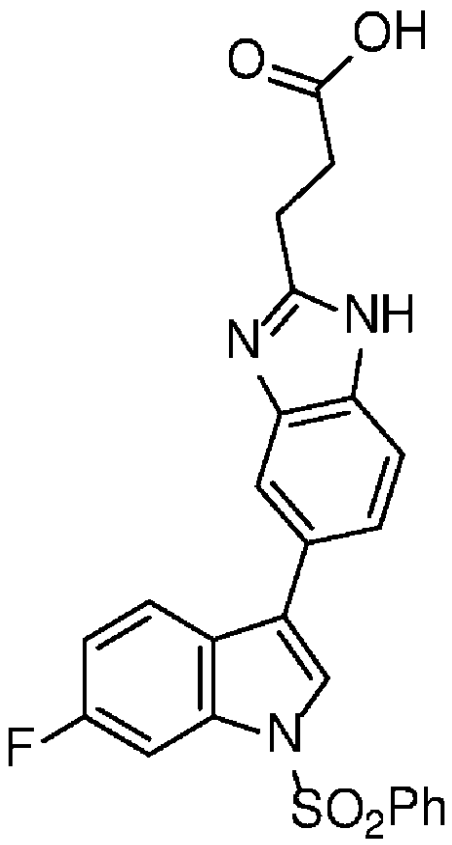
ＡｃＯＨ（２０ｍＬ）中のＮ－（２－アミノ－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）－２－クロロアセトアミドおよびＮ－（２－アミノ－４－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）－２－クロロアセトアミド（中間体３８、３．９６ｇ、８．６５ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で１６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、大部分のＡｃＯＨを除去した。残留物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ×２）、ブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２００／１～５０／１）により精製して、３．２０ｇ（８４％）の表題化合物を褐色固体として得た。$C_{22}H_{15}ClFN_3O_2S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
440.1; 実測値: 439.8.

【０３２５】

中間体４０：３－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）プロパン酸

【０３２６】

【化７４】



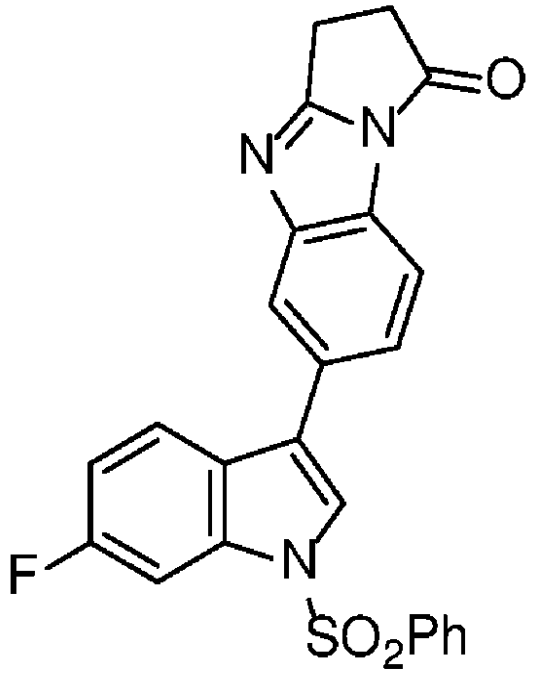
１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中の４－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン（中間体３２、５００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）および無水コハク酸（１６０ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で４８時間加熱した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１８／１）により精製して、０．６０ｇ（９９％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{24}H_{18}FN_3O_4S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値464.1;
実測値: 464.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 12.30 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 9.3, 8.7, 2.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.07 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.1 Hz, 2H).

【０３２７】

中間体４１：６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］ピロロ［１，２－ａ］イミダゾール－１－オン

【０３２８】

【化７５】



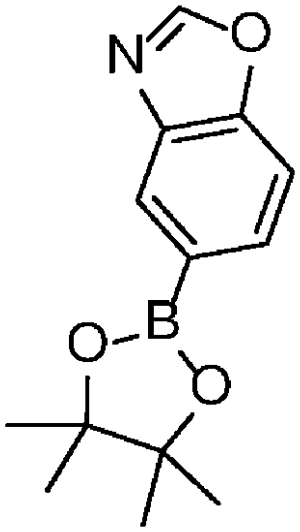
ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の３－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）プロパン酸（中間体４０、５２１ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（８５５ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（４５４ｍｇ、４．４９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＨ$_4$Ｃｌ（１２０ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×２）およびＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、５５６ｍｇ（＞１００％）の表題化合物を黄色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{24}H_{16}FN_3O_3S+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値 446.1; 実測値: 446.0.

【０３２９】

中間体４２：５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０３３０】

【化７６】



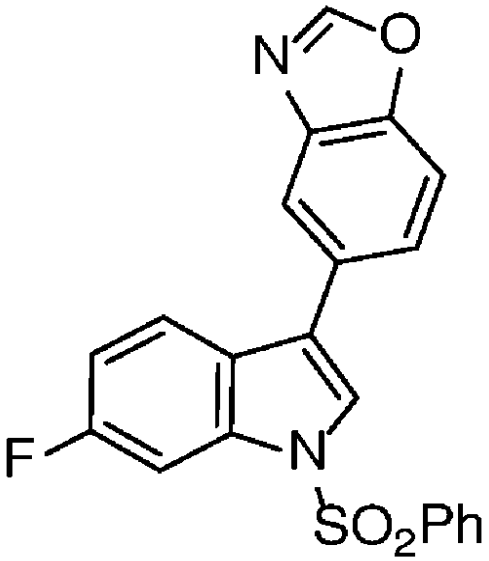
５－ブロモベンゾ［ｄ］オキサゾール（５００ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３で概説した一般的方法に従って、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１００／１～３０／１）による精製後に、５７６ｍｇ（９３％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{13}H_{16}BNO_3$+H^+ [M+H]$^+$のLC-MS: 計算値246.1; 実測値: 246.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58
(d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.37 (s, 12H).

【０３３１】

中間体４３：５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０３３２】

【化７７】



５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体４２、３３０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）および６－フルオロ－３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体１、５４０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）から出発し、中間体４で概説した一般的方法に従って、ＭｅＯＨでの再結晶による精製後に、４２３ｍｇ（８０％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{21}H_{13}FN_2O_3S$+H^+[M+H]$^+$のLC-MS: 計算値393.1; 実測値: 392.8. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 8.16 (s, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 3H), 7.8

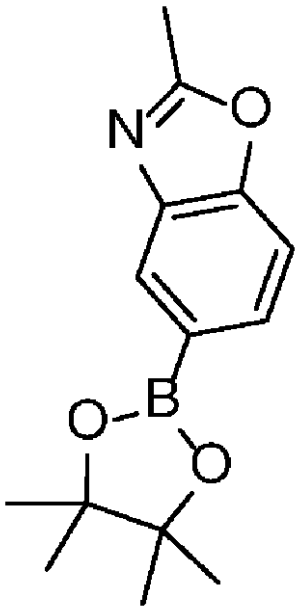
1 (dd, J = 9.5, 2.1
Hz, 1H), 7.73 -7.65 (m, 3H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.07
(ddd, J = 9.2, 8.7, 2.2 Hz, 1H).

【０３３３】

中間体４４：２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０３３４】

【化７８】



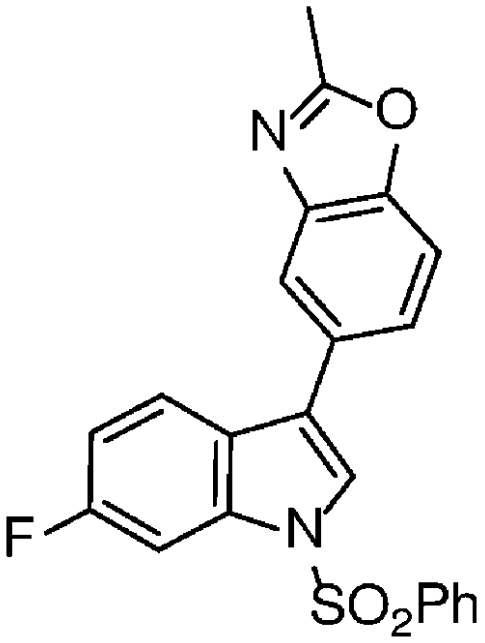
５－ブロモ－２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール（５６４ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３で概説した一般的方法に従って、６８８ｍｇ（１００％）の表題化合物を褐色半固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{14}H_{18}BNO_3$+H$^+$ [M+H]$^+$のLC-MS: 計算値 260.1; 実測値: 260.0.

【０３３５】

中間体４５：５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０３３６】

【化７９】



２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体４４、６８８ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）および６－フルオロ－３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体１、７１１ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）から出発し、中間体４で概説した一般的方法に従って、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１～２／１）による精製後に、７１８ｍｇ（１００％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{22}H_{15}FN_2O_3S+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値407.1;

実測値: 406.8. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

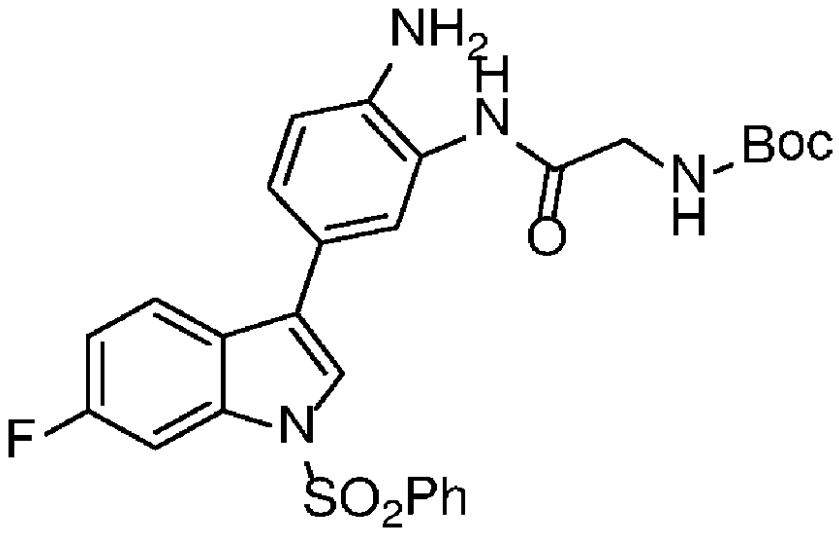
δ [ppm]: 8.20 - 8.14 (m, 3H), 7.97 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.79 - 7.70 (m, 2H) , 7.69 - 7.60 (m, 3H), 7.23 (ddd, J = 9.2, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H) .

【０３３７】

中間体４６：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（２－アミノ－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート

【０３３８】

【化８０】



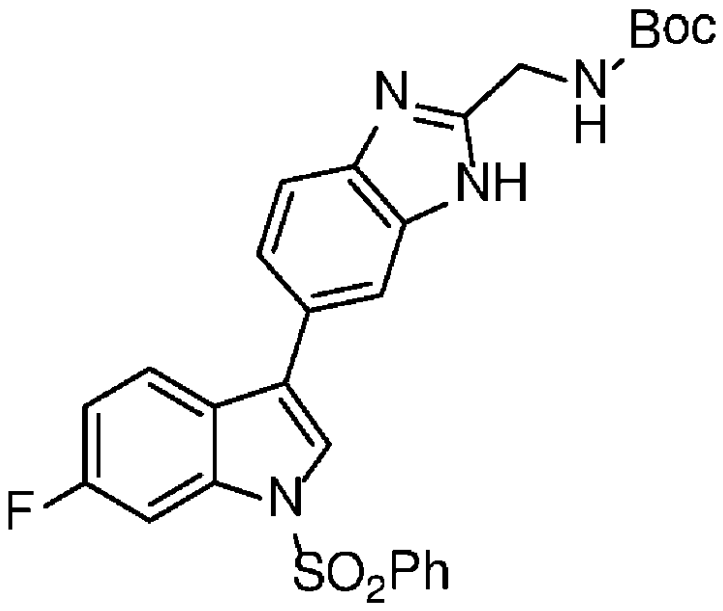
無水ＴＨＦ／ＤＭＦ（１０ｍＬ／１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ酢酸（１５３ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１８８．１４ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（３６３．６６ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を１０分間撹拌し、４－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼン－１，２－ジアミン（中間体３２、５００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、６７８ｍｇ（９６％）の表題化合物を黒色半固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{27}H_{27}FN_4O_5S+H^+$:
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
539.2; 実測値: 538.8

【０３３９】

中間体４７：ｔｅｒｔ－ブチル（（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）カルバメート

【０３４０】

【化８１】



ＡｃＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－（（２－アミノ－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体４６、６７８ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下５１℃で６時間撹拌した。混合物をNa_2CO_3の水溶液でｐＨ＝８に中和し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、６３７ｍｇ（９３％）の表題化合物を黒色半固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

$C_{27}H_{25}FN_4O_4S+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値521.2;

実測値: 520.8. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

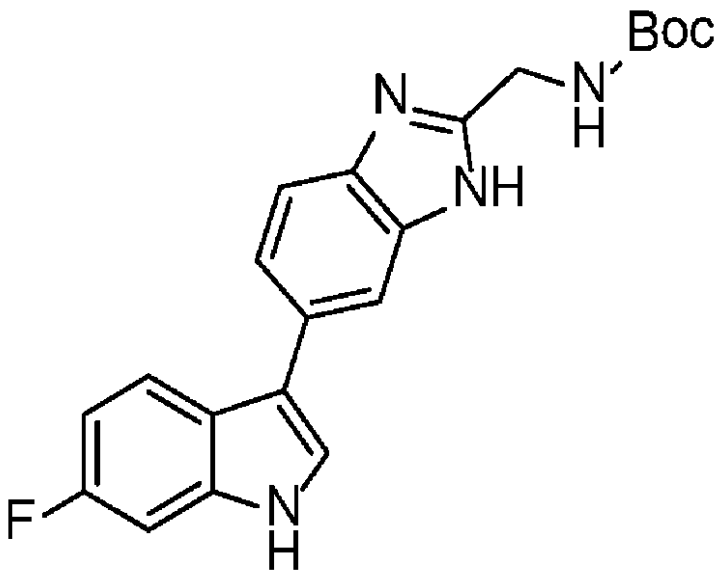
δ [ppm]:12.29 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.74 (ddd, J = 11.4, 3.6, 1.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.57 - 7.44 (m, 3H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 4.38 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H).

【０３４１】

中間体４８：ｔｅｒｔ－ブチル（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）カルバメート

【０３４２】

【化８２】



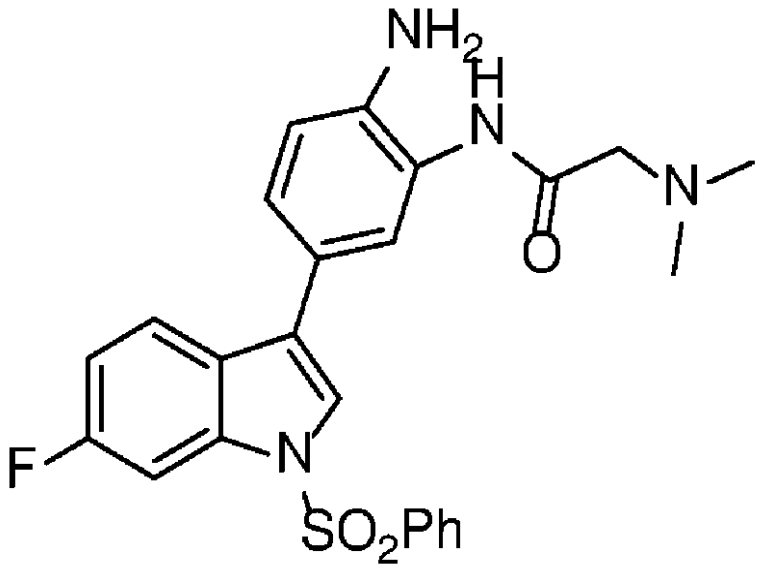
ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の（（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）カルバメート（中間体４７、５８７ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（４５１ｍｇ、１１．２８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８５℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮して、４２９ｍｇ（１００％）の表題化合物を黒色半固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{21}H_{21}FN_4O_2$+H^+
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
381.2; 実測値: 380.9.

【０３４３】

中間体４９：Ｎ－（２－アミノ－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）－２－（ジメチルアミノ）アセトアミド

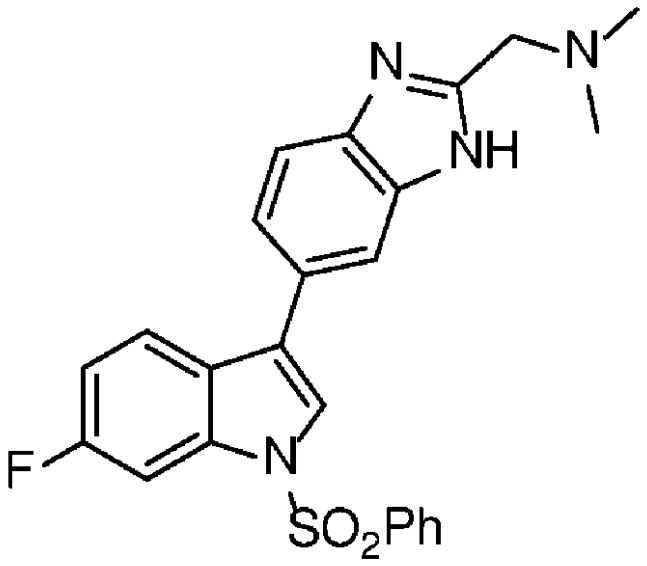
【０３４４】

【化８３】



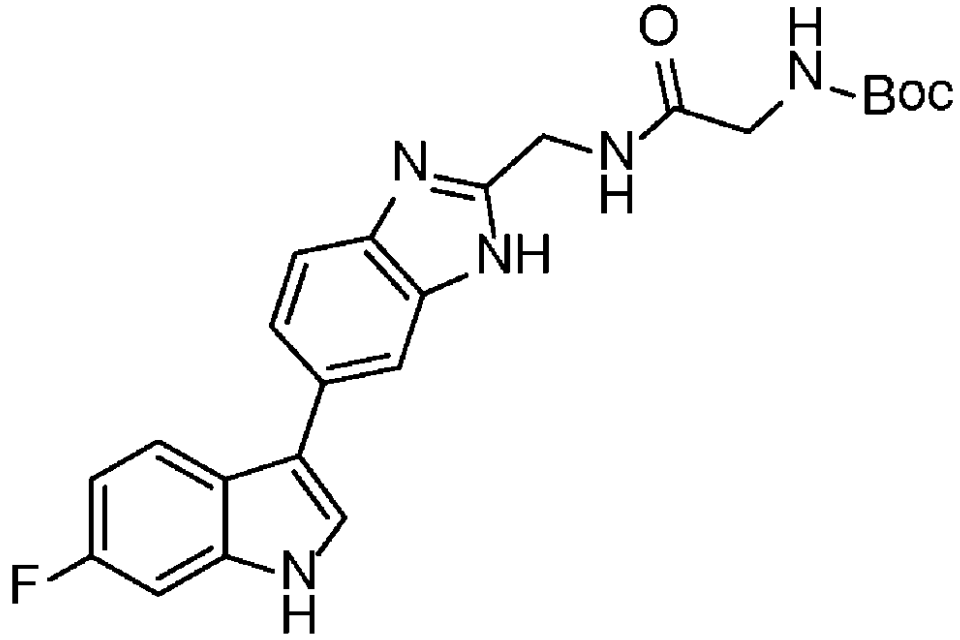
無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のジメチルアミノ酢酸（１１０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２０１ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（３８５ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を１０分間撹拌し、４－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼン－１，２－ジアミン

（中間体３２、３００ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、３６３ｍｇ（１００％）の表題化合物を黒色半固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{24}H_{23}FN_4O_3S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
467.2 実測値: 466.8.
【０３４５】
中間体５０：１－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン
【０３４６】
【化８４】



ＡｃＯＨ（１５ｍＬ）中のＮ－［２－アミノ－５－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フェニル］－２－ジメチルアミノ－アセトアミド（中間体４９、３６３ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下５１℃で５時間撹拌した。混合物をNa_2CO_3の水溶液でｐＨ＝８に中和し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、４４１ｍｇ（９３％）の表題化合物を黒色半固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{24}H_{21}FN_4O_2S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
449.1; 実測値: 449.0.
【０３４７】
中間体５１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート
【０３４８】

【化８５】



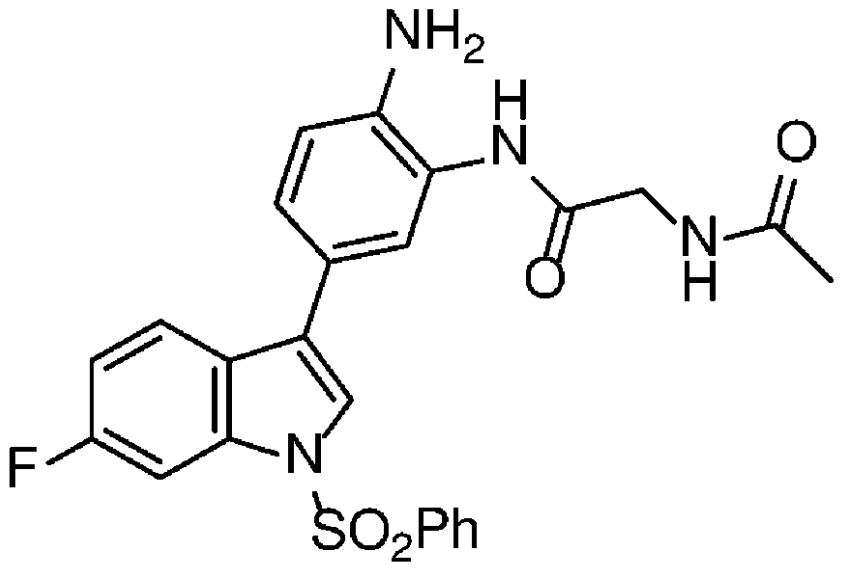
無水ＴＨＦ／ＤＭＦ（２０／２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ酢酸（２５０ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３０８ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（６５１ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を１０分間撹拌し、（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メタンアミン（化合物２７、４００ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、６２４ｍｇ（１００％）の表題化合物を黒色半油状物として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{23}H_{24}FN_5O_3+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
438.2; 実測値: 437.9

【０３４９】

中間体５２：２－アセトアミド－Ｎ－（２－アミノ－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）アセトアミド

【０３５０】

【化８６】



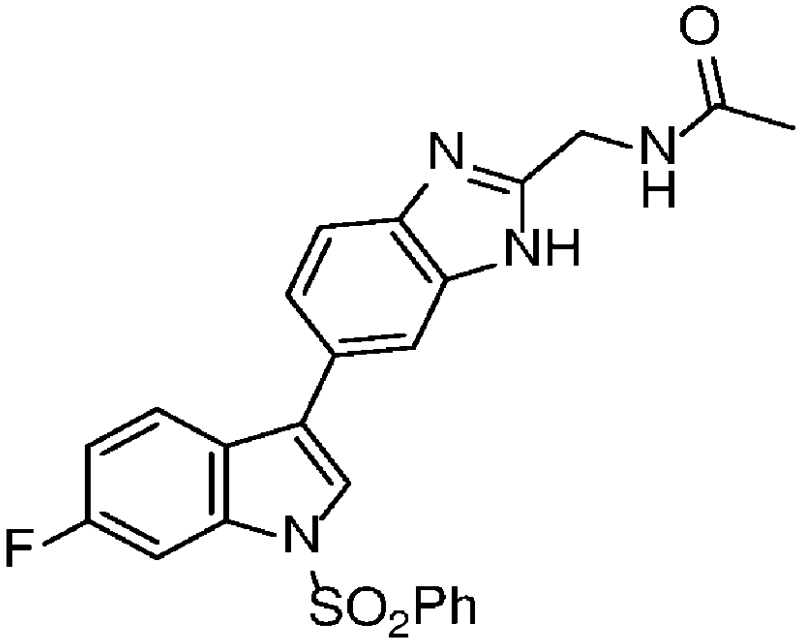
ＴＨＦ（１０ｍＬ）およびＤＭＦ（１ｍＬ）中のＮ－アセチルグリシン（１０２ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２２６ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（３６５ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で２０分間撹拌した後、４－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン（中間体３２、５００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌し、濃縮し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）および水（４０ｍＬ）で希釈した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、４５８ｍｇ（＞１００％）の粗表題化合物を褐色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{24}H_{21}FN_4O_4S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
481.1; 実測値: 480.8.

【０３５１】

中間体５３：Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）アセトアミド

【０３５２】

【化８７】



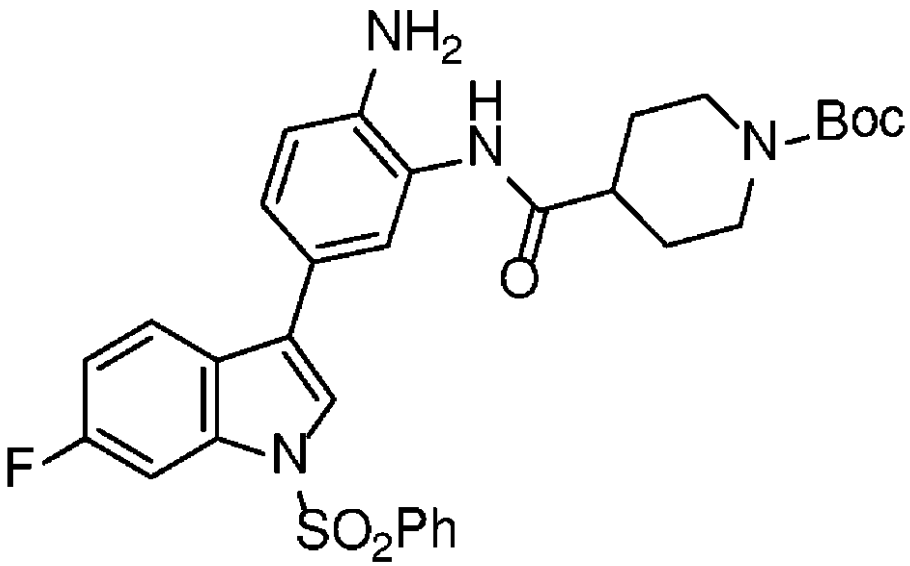
ＨＯＡｃ（１５ｍＬ）中の２－アセトアミド－Ｎ－（２－アミノ－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）アセトアミド（中間体５２、４５８ｍｇの粗製物、０．８７ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下５０℃で２．５時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でｐＨ＝７に調整し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、４７０ｍｇ（１００％）の粗表題化合物を黒色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{24}H_{19}FN_4O_3S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
463.1; 実測値: 462.8.

【０３５３】

中間体５４：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－アミノ－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）カルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０３５４】

【化８８】



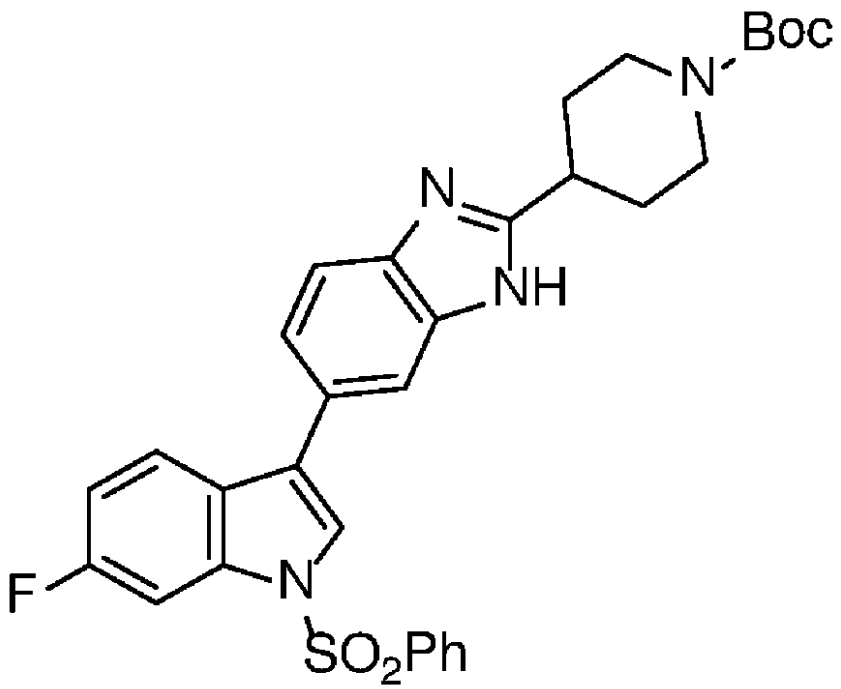
ＴＨＦ（１０ｍＬ）およびＤＭＦ（１ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－カルボン酸（４３０ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（５２０ｍｇ、４．０２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．０ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１５分間撹拌した後、４－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン（中間体３２、１．０ｇ、２．６２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１２時間撹拌した後、これを濃縮した。混合物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、１．６ｇ（＞１００％）の粗表題化合物を黒色油状物として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{31}H_{33}FN_4O_5S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
593.2; 実測値: 592.9.

【０３５５】

中間体５５：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０３５６】

【化８９】



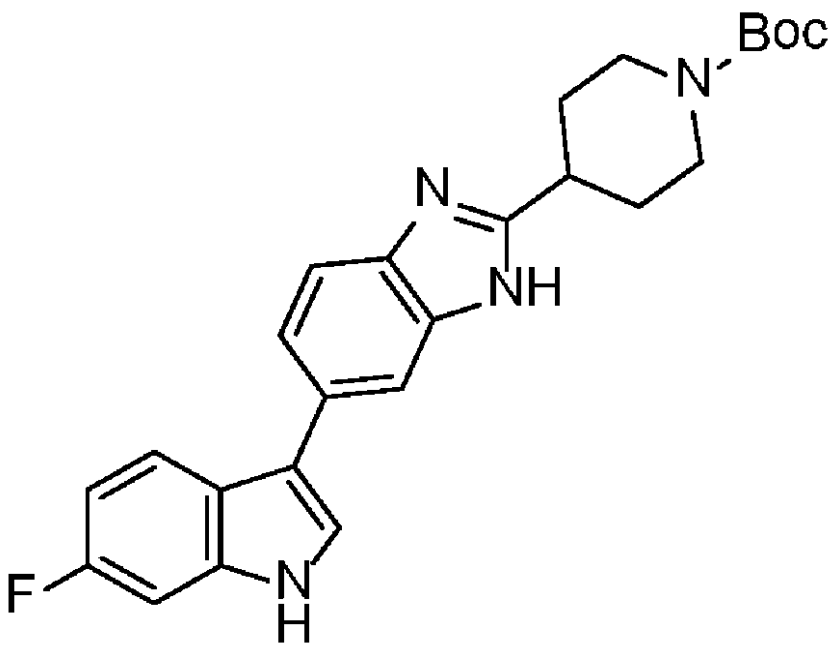
ＨＯＡｃ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－アミノ－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）カルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体５４、１．６０ｇの粗製物、１．８８ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下５０℃で４時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、K_2CO_3水溶液でｐＨ＝１１に調整し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、６６０ｍｇ（６０％）の粗表題化合物を黄色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{31}H_{31}FN_4O_4S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
575.2; 実測値: 574.9.

【０３５７】

中間体５６：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０３５８】

【化９０】



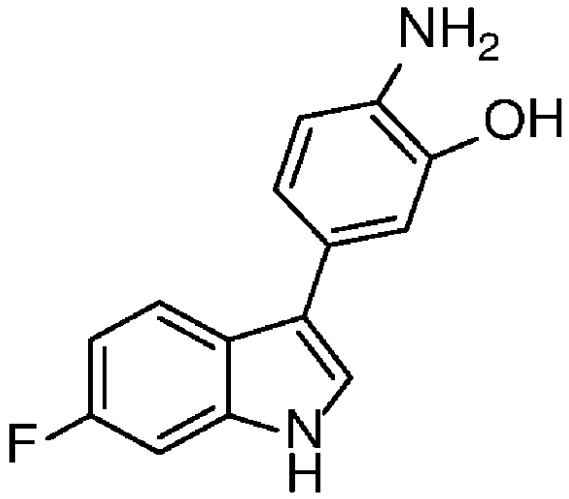
ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体５５、６６０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、６００ｍｇ（＞１００％）の粗表題化合物を黒色油状物として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{25}H_{27}FN_4O_2$+H^+ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値 435.2; 実測値: 434.9.

【０３５９】

中間体５７：２－アミノ－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェノール

【０３６０】

【化９１】



ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゾオキサゾール（７０２ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（２１２ｍｇ、５．３１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６５℃で３時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮乾固して、５００ｍｇの表題化合物を褐色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{14}H_{11}FN_2O$+H^+ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値 243.

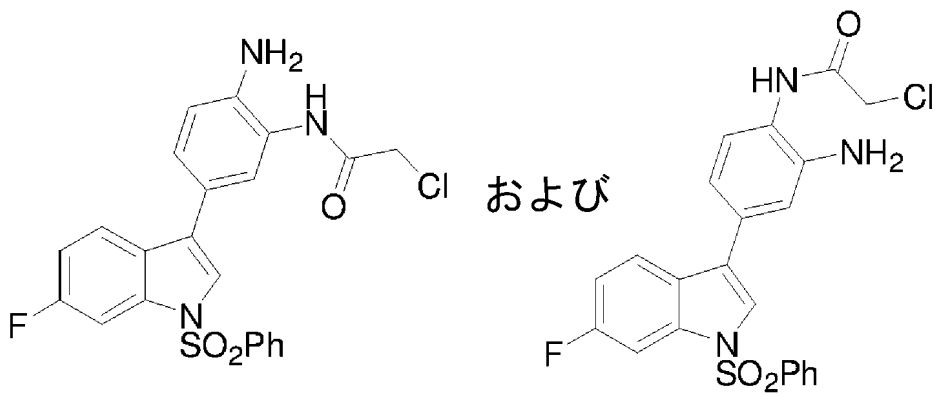
1; 実測値: 243.2.

【０３６１】

中間体５８：Ｎ－［２－アミノ－５－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フェニル］－２－クロロ－アセトアミドおよびＮ－［２－アミノ－４－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フェニル］－２－クロロ－アセトアミド

【０３６２】

【化９２】



ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の４－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼン－１，２－ジアミン（３．８１ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、クロロ酢酸（９４５ｍｇ、１０．０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２．０ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（３．８ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、水（５０ｍＬ）でクエンチし、濃縮して大部分のＤＣＭを除去した。水性混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、３．９６ｇ（８７％）の表題化合物を褐色油状物として得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。$C_{22}H_{17}ClFN_3O_3S+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値

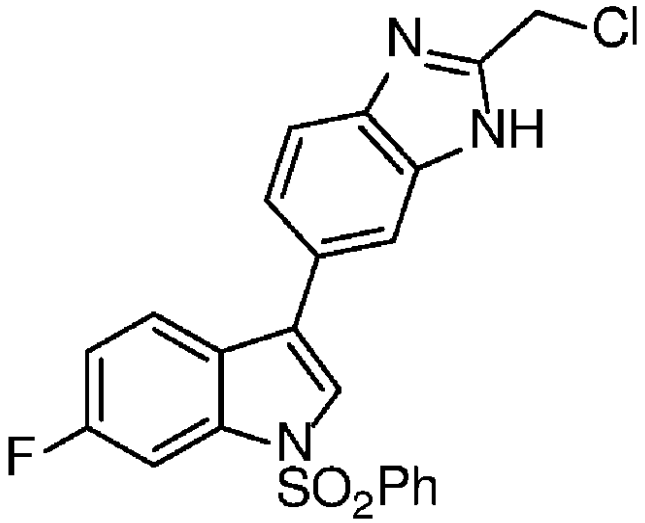
458.1; 実測値: 457.7.

【０３６３】

中間体５９：６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－クロロメチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール

【０３６４】

【化９３】



ＡｃＯＨ（２０ｍＬ）中のＮ－［２－アミノ－５－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フェニル］－２－クロロ－アセトアミドおよびＮ－［２－アミノ－４－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フェニル］－２－クロロ－アセトアミド（３．９６ｇ、８．６６ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で１６時間撹拌し、濃縮して大部分のＡｃＯＨを除去した。残留物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ×２）、ブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して残留物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２００／１～５０／１）により精製して、３．２０ｇ（８４％）の表題化合物を褐色固体として得た。$C_{22}H_{15}ClFN_3O_2S+H^+$

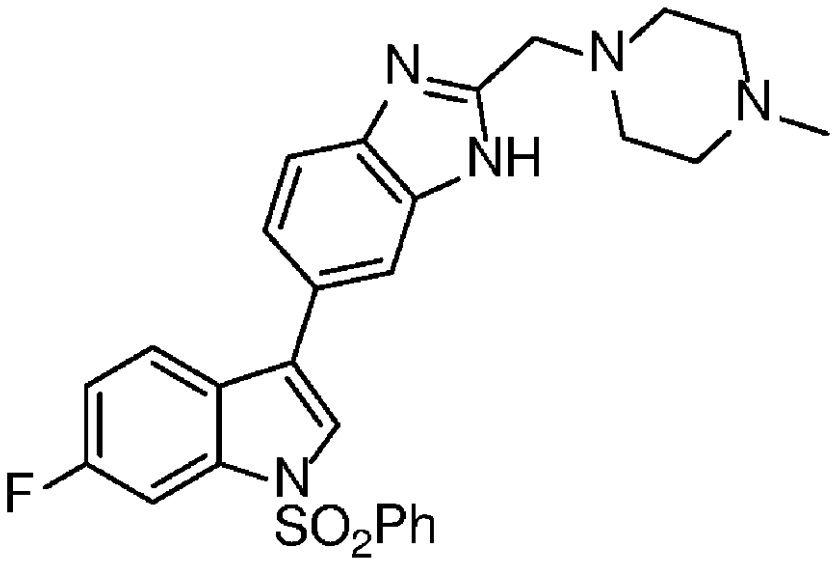
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
440.1; 実測値: 439.8.

【０３６５】

中間体６０：６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【０３６６】

【化９４】



ＤＭＦ（３ｍＬ）中の６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－クロロメチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール（中間体５９、２００ｍｇ、０．４５６ｍｍｏｌ）、１－メチル－ピペラジン（７３ｍｇ、０．７２９ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（９２ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で１時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出し、ブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮乾固して、２９０ｍｇ（＞１００％）の粗表題化合物を褐色油状物として得た。$C_{27}H_{26}FN_5O_2S+H^+$

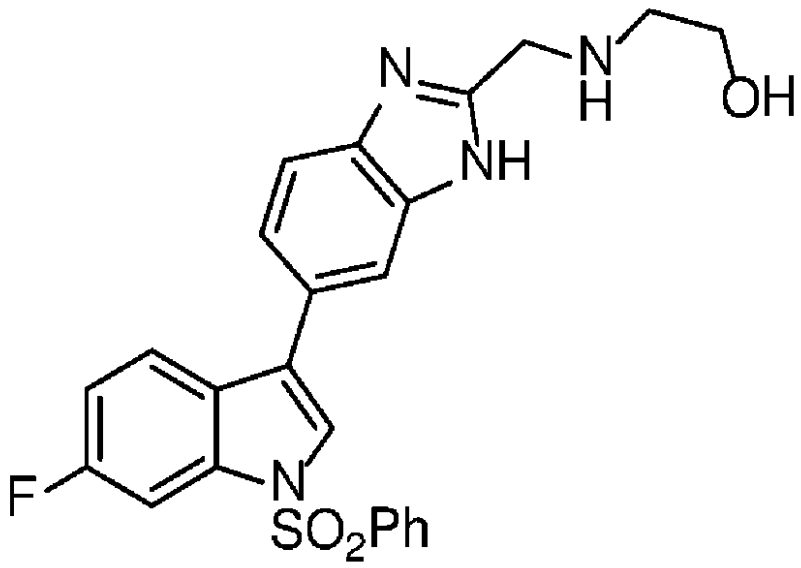
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
504.2; 実測値: 503.8.

【０３６７】

中間体６１：２－（（（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）アミノ）エタノール

【０３６８】

【化９５】



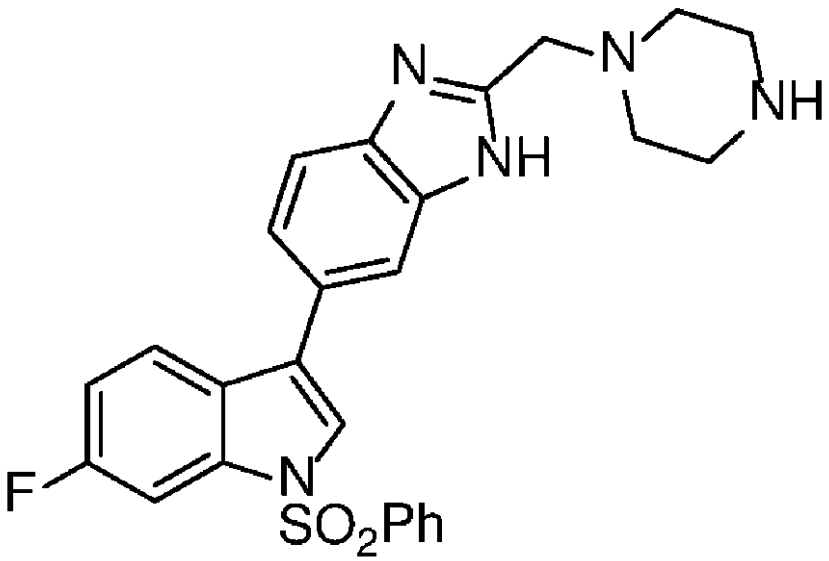
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－クロロメチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール（中間体５９、２００ｍｇ、０．４５６ｍｍｏｌ）、２－アミノ－エタノール（５５ｍｇ、０．９１１ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（９２ｍｇ、０．９１１ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で２時間撹拌した。次いで、これをＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、ブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮乾固して、１１６ｍｇ（５５％）の粗表題化合物を褐色固体として得た。$C_{24}H_{21}FN_4O_3S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
465.1; 実測値: 464.9.

【０３６９】

中間体６２：６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペラジン－１－イルメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【０３７０】

【化９６】



ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－クロロメチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール（中間体５９、４３９ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびピペラジン（２５８ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で０．５時間撹拌した。次いで、混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５

０ｍＬ×２）で抽出した。有機層をブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１から５／１）により精製して、１７６ｍｇ（３６％）の表題化合物を黄色固体として得た。

$C_{26}H_{24}FN_5O_2S+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値

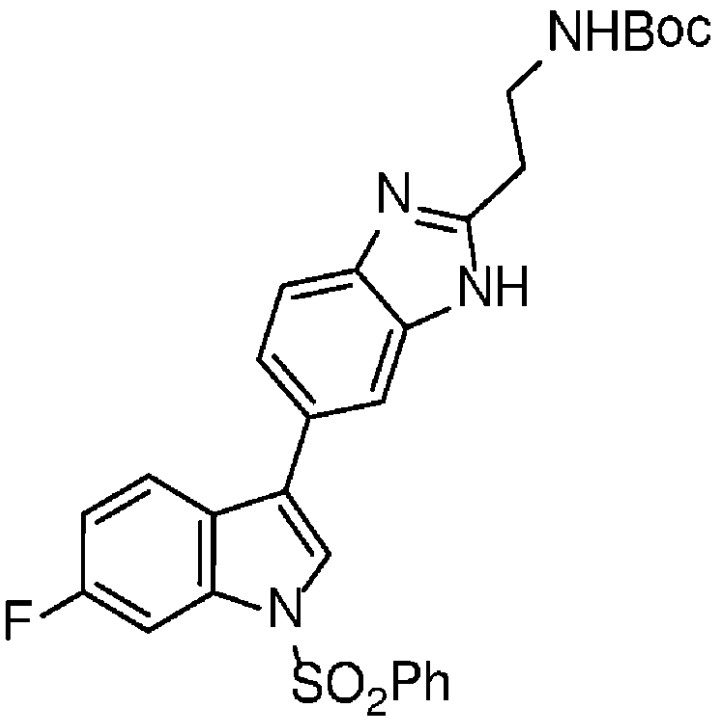
490.2; 実測値: 490.5.

【０３７１】

中間体６３：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）エチル）カルバメート

【０３７２】

【化９７】



ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－プロピオン酸（２．０ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４．５ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１７．８ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１０分間撹拌した後、（４－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン（中間体３２、６．０ｇ、１５．８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、これをＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用する。

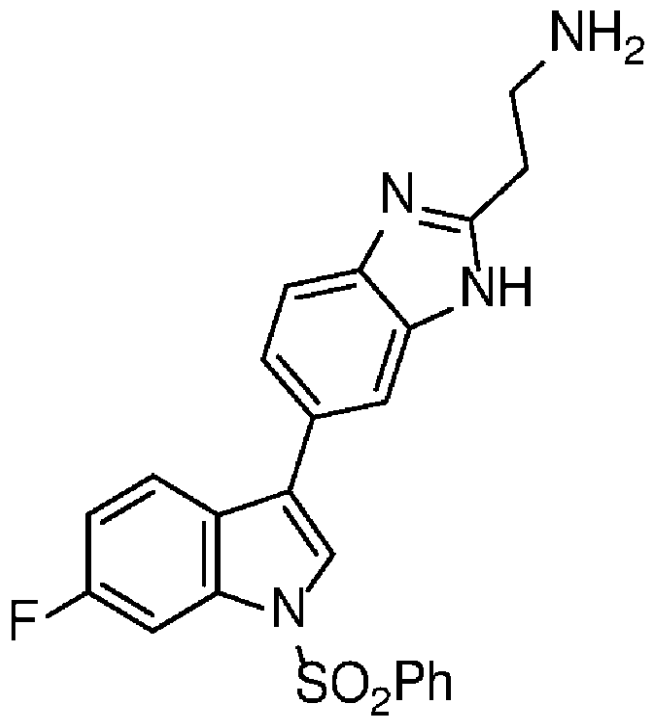
粗生成物をＡｃＯＨ（１０ｍＬ）に溶解し、５０℃で６時間撹拌した後、これを$NaHCO_3$水溶液でクエンチした。ｐＨを７に調整した。混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、粗生成物（４．１７ｇ）を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用する。

【０３７３】

中間体６４：２－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）エタンアミン

【０３７４】

【化９８】



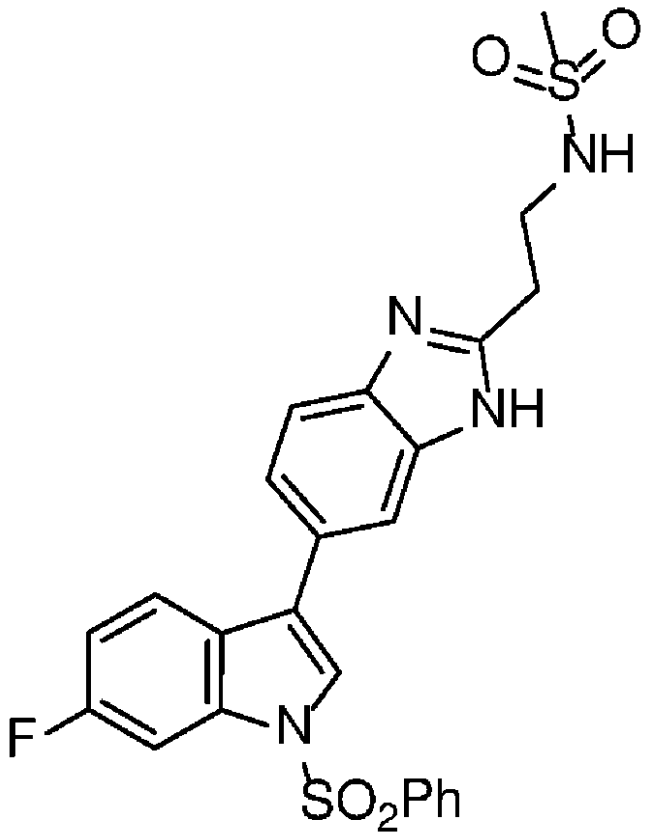
｛２－［６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］－エチル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体６３、４．１７ｇ、７．８０ｍｍｏｌ）を、ＨＣｌ／CH_3OH（４０ｍＬ）に溶解し、室温で１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、これを分取ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物（１．８０ｇ、５３％）を黄色固体として得る。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H),
7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 4H),
7.04 (td, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 5.2 Hz, 2H).

【０３７５】

中間体６５：Ｎ－｛２－［６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］－エチル｝－メタンスルホンアミド

【０３７６】

【化９９】



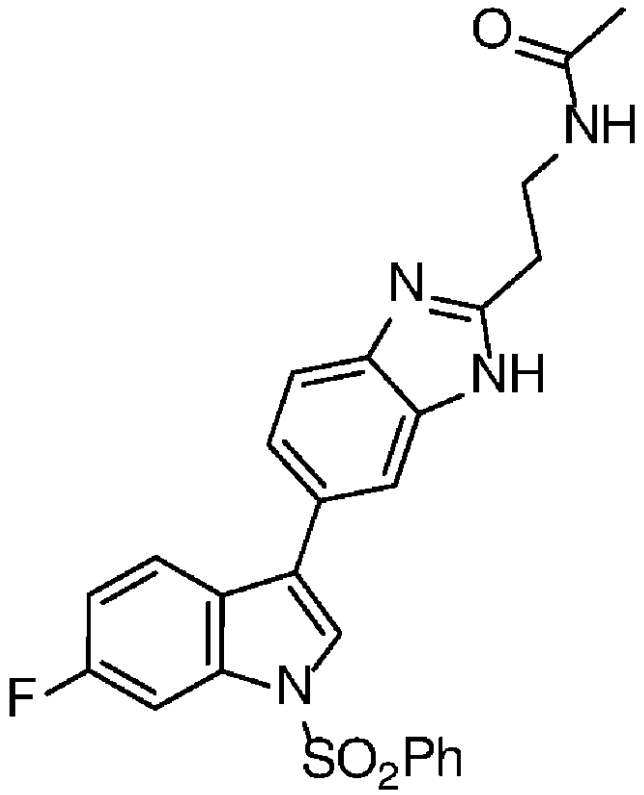
ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－［６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］－エチルアミン（中間体６４、７００ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（４８８ｍｇ、４．８３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１０分間撹拌した。次いで、ＭｓＣｌ（１４７ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。反応物を室温で終夜撹拌し、次いでＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈した。混合物を水（５０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、生成物（４３０ｍｇ、５２％）を得た。

【０３７７】

中間体６６：Ｎ－（２－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）エチル）アセトアミド

【０３７８】

【化１００】



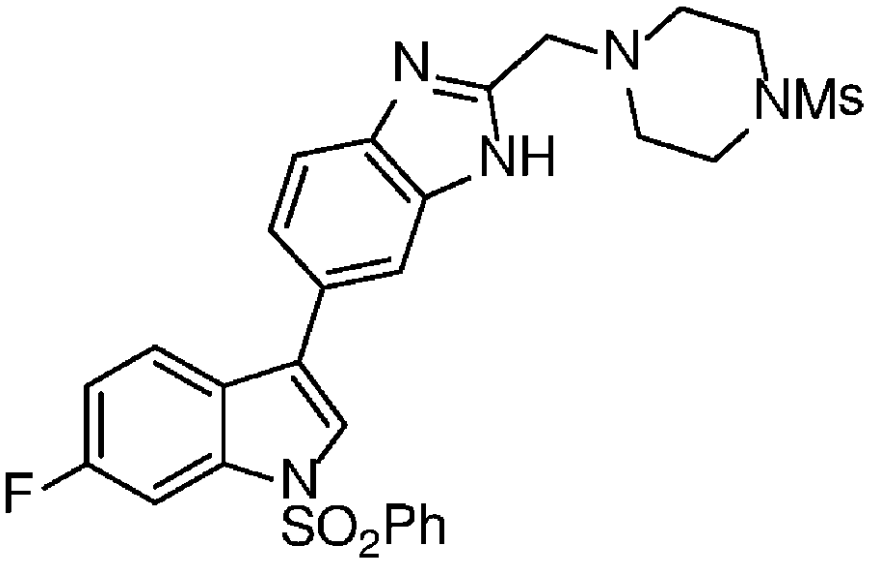
ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－［６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］－エチルアミン（中間体６４、７００ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（４８８ｍｇ、４．８３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１０分間撹拌した後、ＡｃＣｌ（１０１ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。反応物を室温で終夜撹拌し、次いでＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈した。混合物を水（５０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物（４２９ｍｇ、５７％）を得た。

【０３７９】

中間体６７：６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【０３８０】

【化１０１】



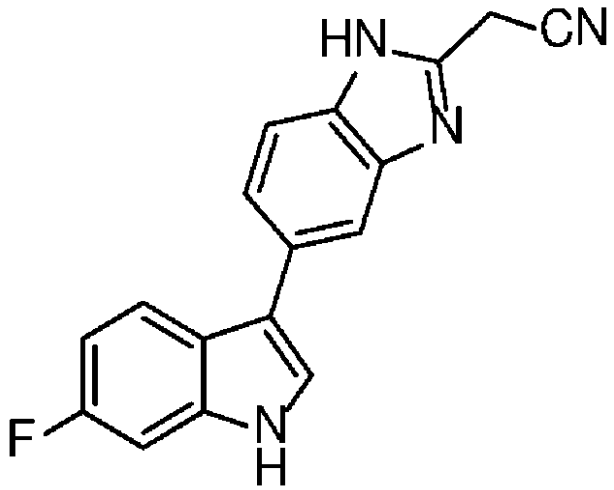
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－ピペラジン－１－イルメチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール（中間体６２、９６ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（５９ｍｇ、０．５８８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＭｓＣｌ（２７ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を室温で０．５時間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１から２０／１）により精製して、８０ｍｇ（７２％）の表題化合物を褐色固体として得た。

【０３８１】

中間体６８：２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）アセトニトリル

【０３８２】

【化１０２】



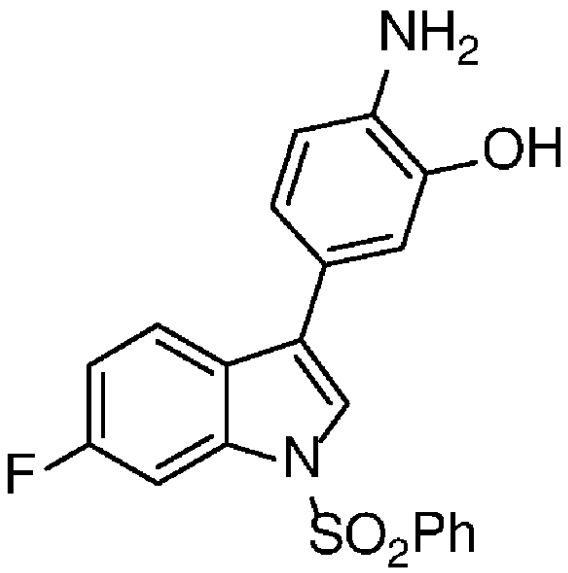
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼン－１，２－ジアミン（中間体３２、２９６ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）、シアノ酢酸（１０４ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２４８ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（４６７ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を室温で１時間撹拌し、次いで濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、ブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、ＡｃＯＨ（１０ｍＬ）を添加した。混合物を６５℃で３時間撹拌した。混合物を冷却し、ＡｃＯＨを除去した。混合物をNa_2CO_3水溶液（２０ｍＬ、１Ｍ）で塩基性化し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１から２０／１）により精製して、１８６ｍｇ（５２％）の表題化合物を褐色固体として得た。$C_{17}H_{11}FN_4+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値 291.1; 実測値: 291.3.

【０３８３】

中間体６９：２－アミノ－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェノール

【０３８４】

【化１０３】



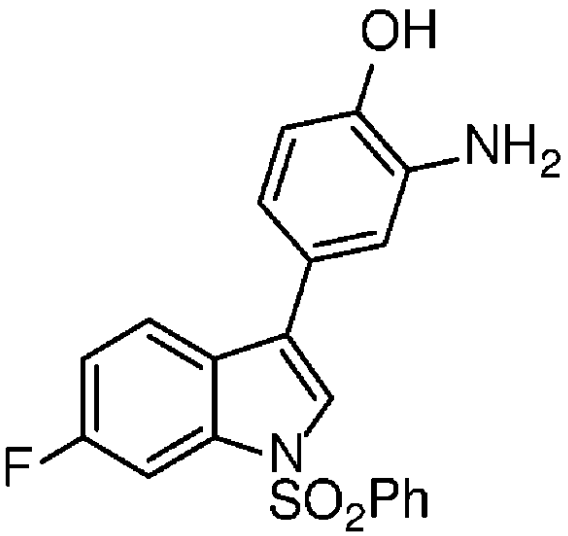
６－フルオロ－３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体１、６．０ｇ、２５．５３ｍｍｏｌ）および２－アミノ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノール（６．８３ｇ、１７．０２ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３２で概説した一般的方法に従って、４．３ｇ（６６％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{20}H_{15}FN_2O_3S$-H- $[M-H]^-$のLC-MS: 計算値381.1; 実測値:
381.3. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 9.20 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.89 - 7.66 (m, 4H),
7.61 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.77(s, 2H).

【０３８５】

中間体７０：２－アミノ－４－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェノール

【０３８６】

【化１０４】



２－アミノ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－フェノール（１１．０ｇ、４６．７ｍｍｏｌ）および６－フルオロ－３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体１、１２．５ｇ、３１

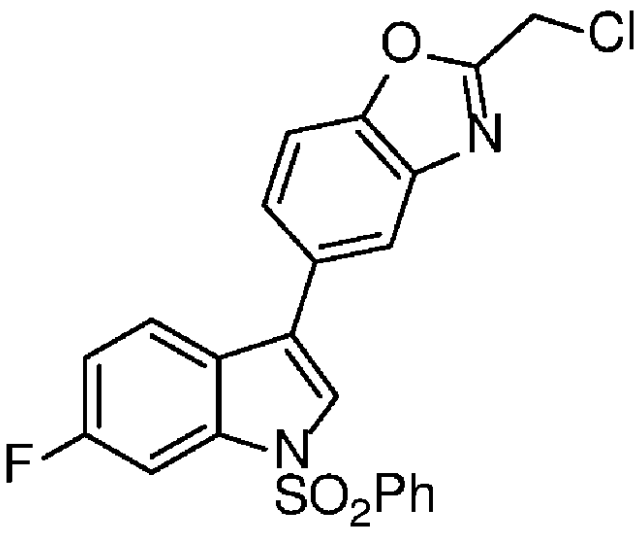
．２ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３２で概説した一般的方法に従って、７．２ｇ（６０％）の表題化合物を褐色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 7.91 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.02 (td, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 4.99 (brs, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 2H).

【０３８７】

中間体７１：２－（クロロメチル）－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０３８８】

【化１０５】



０℃のＤＣＭ（２５ｍＬ）中の２－アミノ－４－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フェノール（中間体７０、２．５ｇ、６．５４ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、クロロアセチルクロリド（８８７ｍｇ、７．８５ｍｍｏｌ）、次いでＴＥＡ（９９０ｍｇ、９．８１ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した後、これを濃縮して、褐色油状物を得た。上記残留物をＡｃＯＨ（２０ｍＬ）で希釈し、窒素下で１６時間還流させた。次いで、これを室温に冷却し、濃縮した。残留物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（５０ｍＬ）で懸濁させ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０／１～５／１）により精製して、１．１ｇ（３８％）の表題化合物を褐色固体として得た。$C_{22}H_{14}ClFN_2O_3S+H^+$

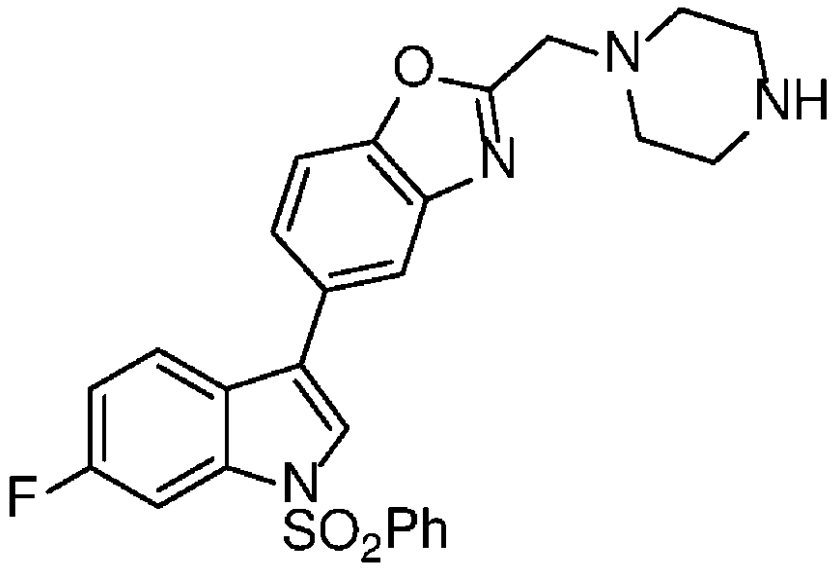
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値 441.0; 実測値: 441.4.

【０３８９】

中間体７２：５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペラジン－１－イルメチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０３９０】

【化１０６】



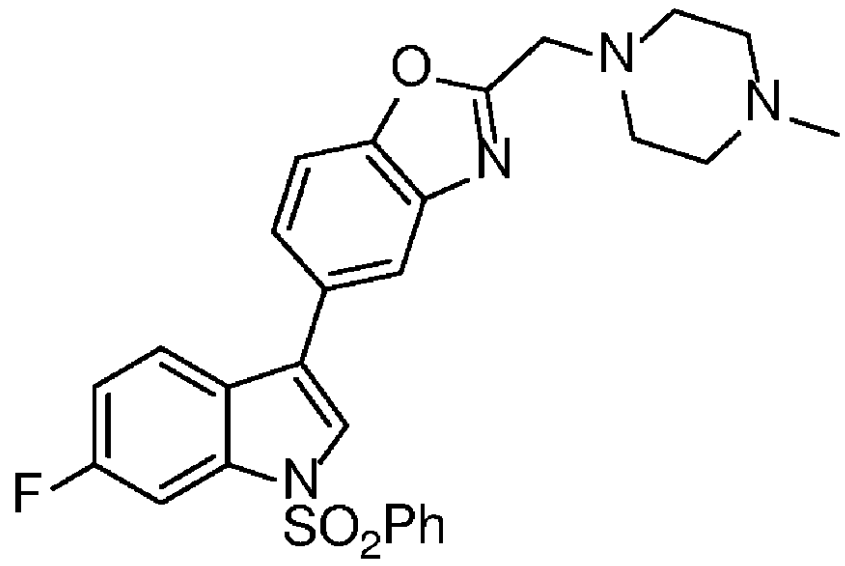
６０℃のＤＭＦ（５ｍＬ）中のピペラジン（中間体７１、１９５ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－（クロロメチル）－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体７１、１００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０分間撹拌した。次いで、これを室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、ブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮乾固して、８０ｍｇ（７２％）の表題化合物を褐色油状物として得た。$C_{26}H_{23}FN_4O_3S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS：計算値
491.2；実測値：491.6.

【０３９１】

中間体７３：５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０３９２】

【化１０７】



２－（クロロメチル）－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体７１、２００ｍｇ、０．４５ｍ

ｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３ｍＬ）中の１－メチル－ピペラジン（４５０ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に６０℃で添加した。混合物を３０分間撹拌し、冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮乾固して、１６０ｍｇ（７０％）の表題化合物を褐色固体として得た。$C_{27}H_{22}FN_4O_3S+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値

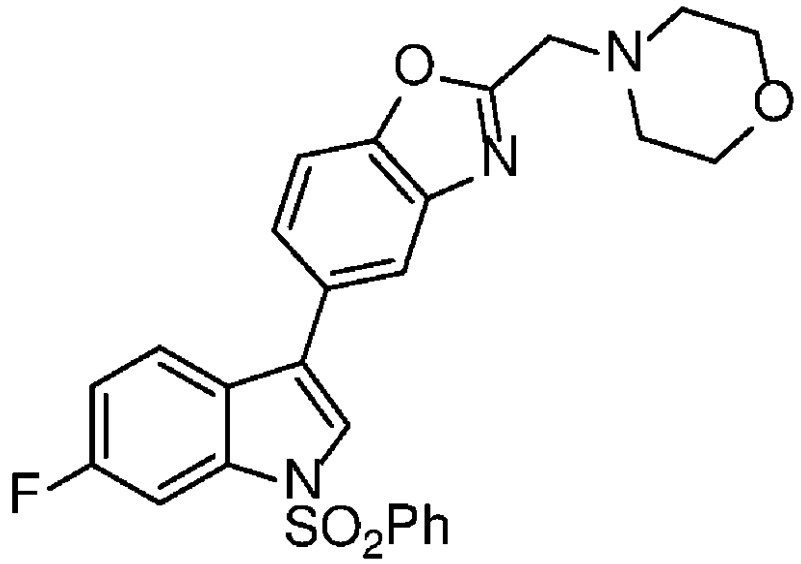
505.2; 実測値: 505.5.

【０３９３】

中間体７４：５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（モルホリノメチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０３９４】

【化１０８】



ＤＭＦ（５ｍＬ）中のモルホリン（３９１ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－（クロロメチル）－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体７１、２００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を６０℃で添加した。混合物を３０分間撹拌し、冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮乾固して、１００ｍｇ（４５％）の表題化合物を褐色固体として得た。$C_{26}H_{22}FN_3O_4S+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値

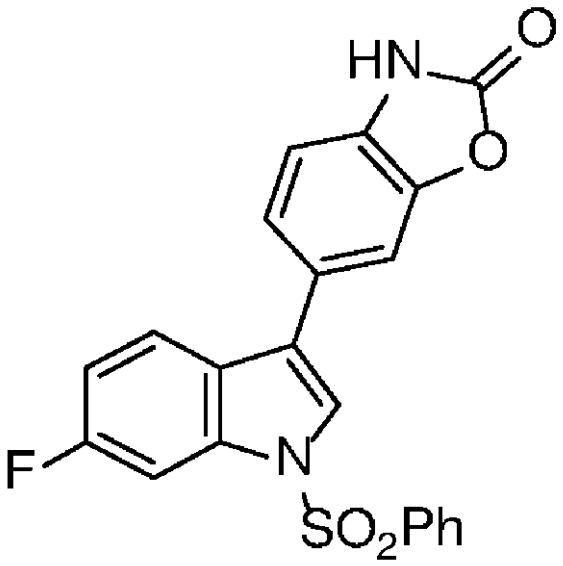
492.1; 実測値: 492.5.

【０３９５】

中間体７５：６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

【０３９６】

【化１０９】



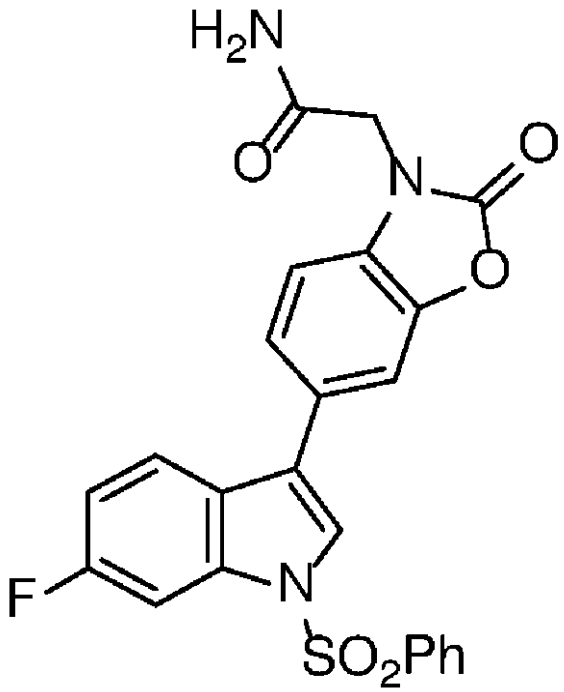
無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の２－アミノ－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェノール（中間体６９、５００ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）およびＣＤＩ（２３３ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（１．０８ｍＬ）を窒素下で添加した。混合物を窒素下室温で８時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（６０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、５３１ｍｇ（１００％）の表題化合物を赤色固体として得た。$C_{21}H_{13}FN_2O_4S$-H^-
$[M-H]^-$のLC-MS: 計算値
407.1; 実測値: 406.8. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]:11.94 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 0H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 0H), 7.23 (td, J = 9.1, 2.2 Hz, 0H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H).

【０３９７】

中間体７６：２－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－オキソベンゾ［ｄ］オキサゾール－３（２Ｈ）－イル）アセトアミド

【０３９８】

【化１１０】



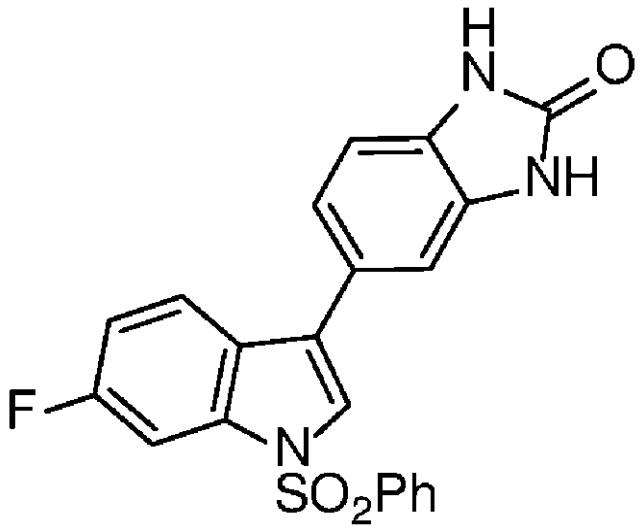
ＮＭＰ（６ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン（中間体７５、２００ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（２４６ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－ブロモアセトアミド（６１ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で６時間撹拌した。反応混合物を濾過した。濾液を水（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（６０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、１８３ｍｇ（８０％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{23}H_{16}FN_3O_5S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
466.1; 実測値: 465.8.

【０３９９】

中間体７７：５－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１，３－ジヒドロ－ベンゾイミダゾール－２－オン

【０４００】

【化１１１】



ＴＨＦ中の４－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イ

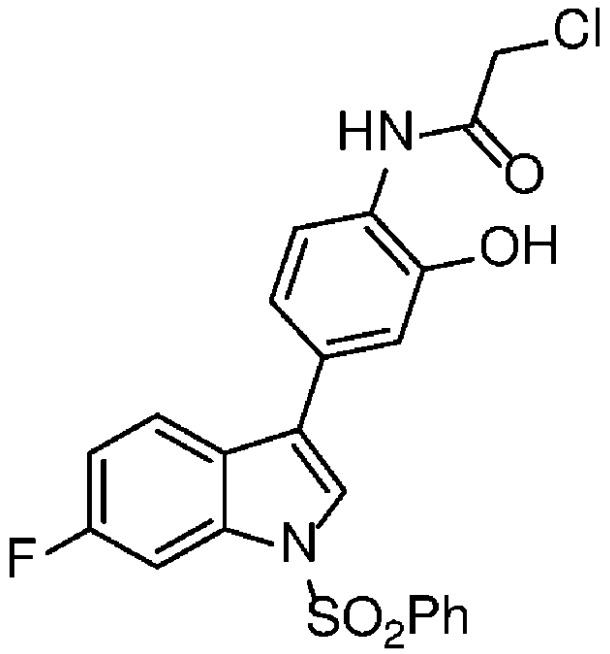
ル）－ベンゼン－１，２－ジアミン（中間体３２、２００ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＣＤＩ（１７０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を除去して、１８５ｍｇ（８８％）の表題化合物を褐色油状物として得た。$C_{21}H_{14}FN_3O_3S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS：計算値
408.1；実測値：408.4.

【０４０１】

中間体７８：２－クロロ－Ｎ－（４－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－ヒドロキシフェニル）アセトアミド

【０４０２】

【化１１２】



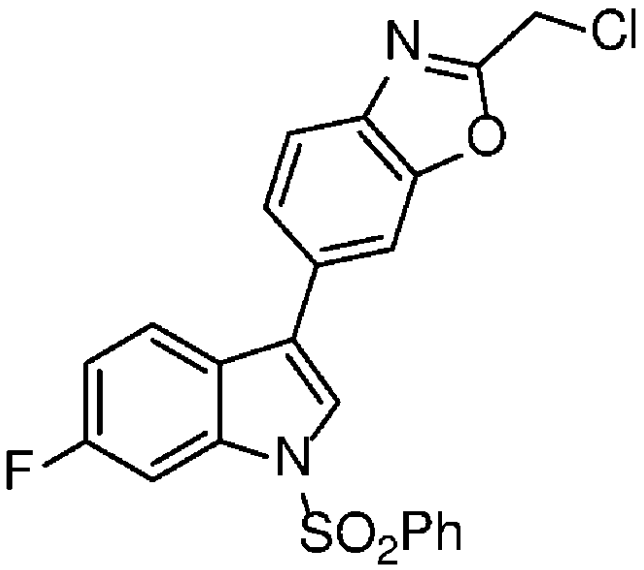
０℃のＴＨＦ（２００ｍＬ）中の２－アミノ－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェノール（中間体６９、２．０ｇ、５．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（７８７ｍｇ、７．８ｍｍｏｌ）、続いてクロロアセチルクロリド（７１２ｍｇ、６．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した後、これを濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮乾固して、１．４ｇ（６１％）の表題化合物を褐色固体として得た。

【０４０３】

中間体７９：２－（クロロメチル）－６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０４０４】

【化１１３】



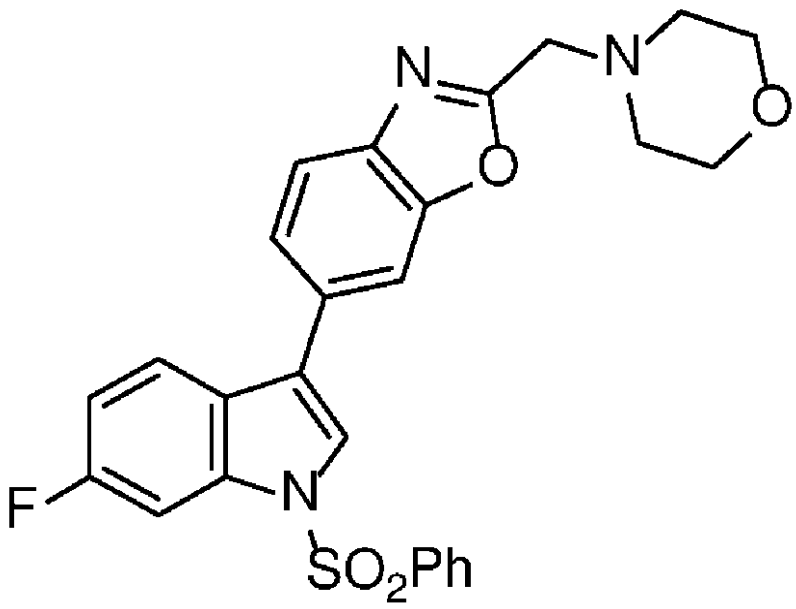
キシレン（５ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ－（４－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－ヒドロキシフェニル）アセトアミド（中間体７８、１．２２ｇ、２．７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＰＰＴＳ（０．６７ｇ、２．７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１５０℃で４時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラム（石油エーテル／酢酸エチル＝２／１）により精製して、７４６ｍｇ（６４％）の表題化合物を褐色固体として得た。$C_{22}H_{14}ClFN_2O_3S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
441.0; 実測値: 441.0.

【０４０５】

中間体８０：６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（モルホリノメチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０４０６】

【化１１４】



６０℃のＤＭＦ（２０ｍＬ）中の２－（クロロメチル）－６－（６－フルオロ－１－（

フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体７９、１５０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＦ中のモルホリン（５９ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を６０℃で１時間撹拌し、室温に冷却し、濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（４０ｍＬ×４）で洗浄した。有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、１３０ｍｇ（８０％）の表題化合物を褐色固体として得た。$C_{26}H_{22}FN_3O_4S+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値

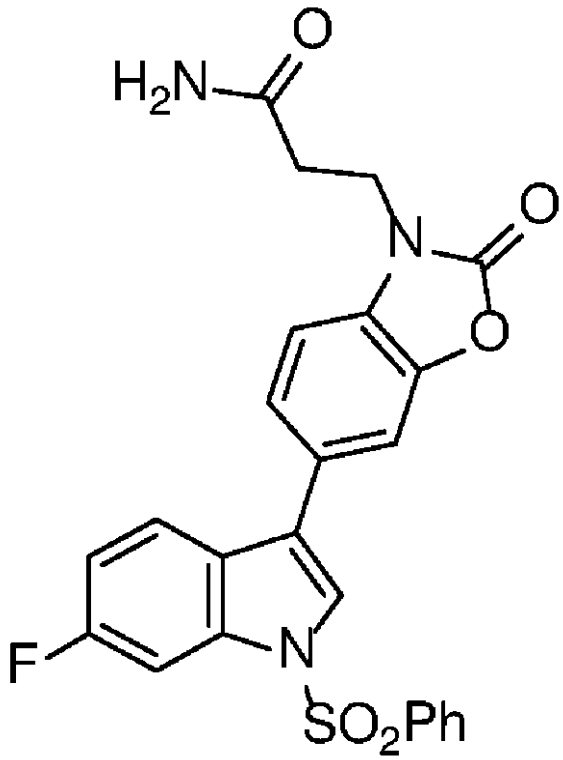
492.1; 実測値: 492.1.

【０４０７】

中間体８１：３－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－オキソベンゾ［ｄ］オキサゾール－３（２Ｈ）－イル）プロパンアミド

【０４０８】

【化１１５】



ＮＭＰ（６ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン（中間体７５、３００ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（４０６ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、３－ブロモプロパンアミド（１０１ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６３℃で６時間撹拌した。反応物を濾過した。濾液を水（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、２８０ｍｇ（８０％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{24}H_{18}FN_3O_5S-H^-$

$[M-H]^-$のLC-MS: 計算値

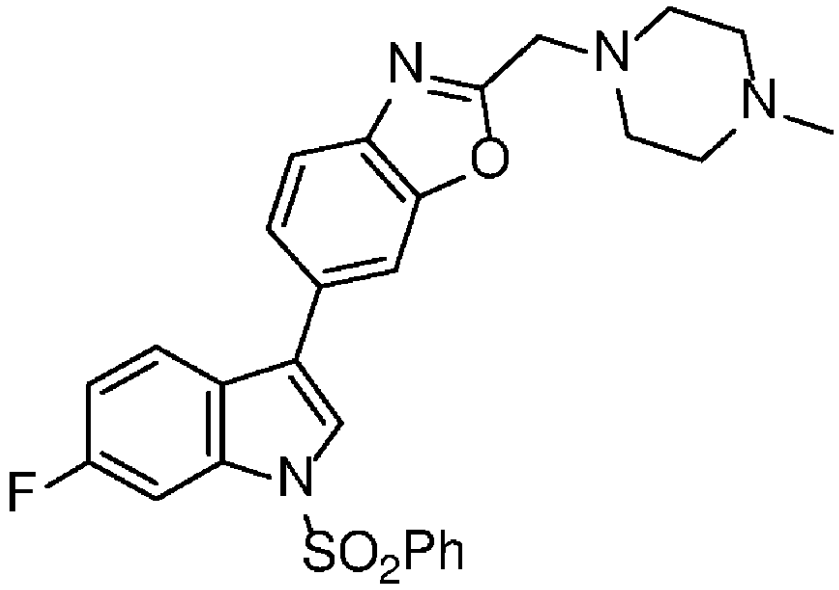
478.1; 実測値: 477.7.

【０４０９】

中間体８２：６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０４１０】

【化１１６】



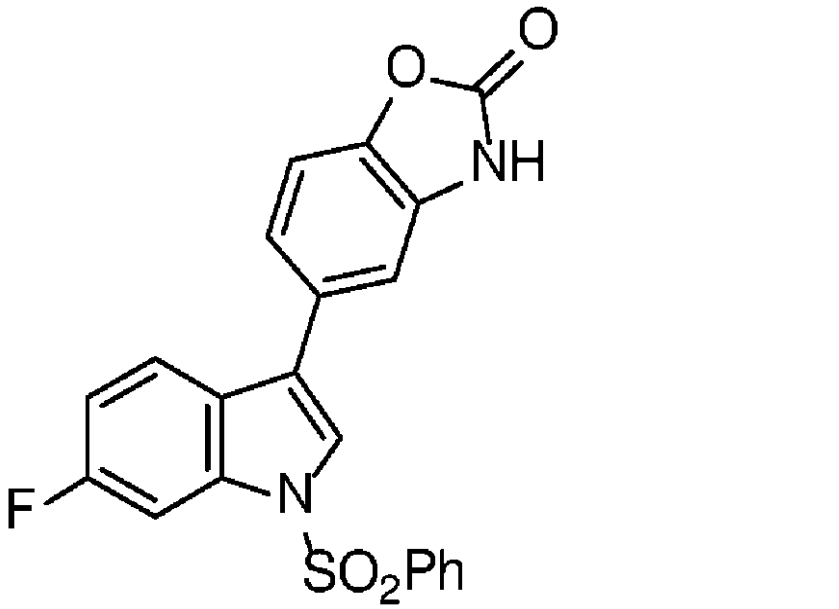
６０℃のＤＭＦ（２０ｍＬ）中の２－（クロロメチル）－６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体７９、３００ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＦ中の１－メチル－ピペラジン（１３６ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を６０℃で１時間撹拌し、室温に冷却し、濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（４０ｍＬ×４）で洗浄した。有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、２８５ｍｇ（８４％）の表題化合物を褐色固体として得た。$C_{27}H_{25}FN_4O_3S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
505.2; 実測値: 504.9.

【０４１１】

中間体８３：５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

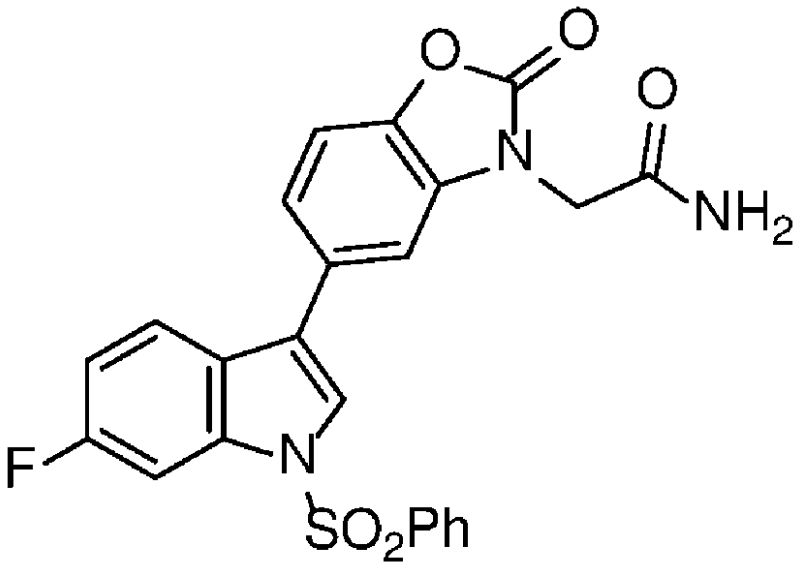
【０４１２】

【化１１７】



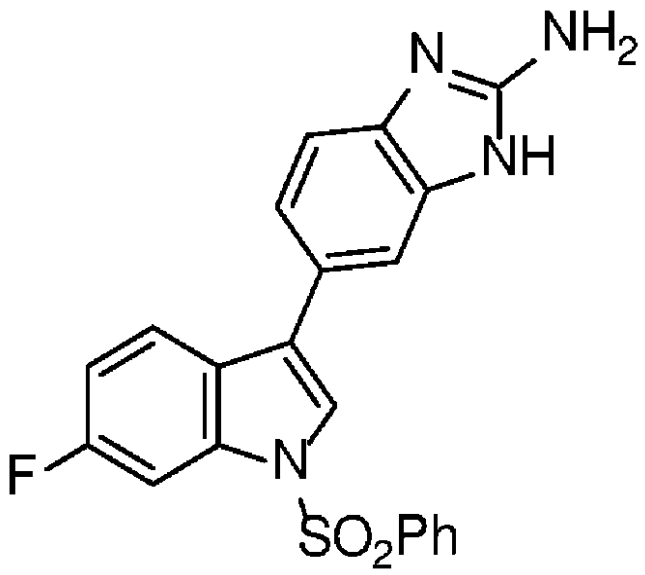
ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２－アミノ－４－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェノール（中間体７０、１．００ｇ、２．６１ｍｍｏｌ）およびＣＤＩ（０．６３ｇ、３．８９ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で３時間撹拌した

。混合物を濃縮して、１．６０ｇ（＞１００％）の粗表題化合物を黒色油状物として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{21}H_{13}FN_2O_4S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS：計算値
409.1；実測値：408.8.
【０４１３】
中間体８４：２－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－オキソベンゾ［ｄ］オキサゾール－３（２Ｈ）－イル）アセトアミド
【０４１４】
【化１１８】



ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン（中間体８３、８００ｍｇの粗製物、１．３ｍｍｏｌ）、２－ブロモアセトアミド（２１５ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（５５０ｍｇ、３．９８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１２時間撹拌した。混合物を水中に添加し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を濃縮して、６００ｍｇ（９９％）の粗表題化合物を黄色油状物として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{23}H_{16}FN_3O_5S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS：計算値
466.1；実測値：465.8.
【０４１５】
中間体８５：６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン
【０４１６】

【化１１９】



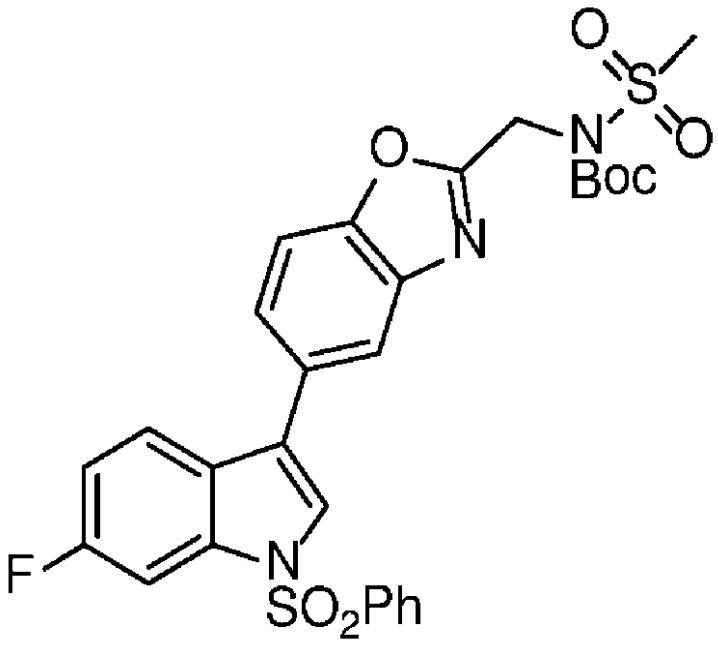
６－フルオロ－３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体１、１．５５ｇ、３．８６ｍｍｏｌ）および６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン（１．３０ｇ、５．０２ｍｍｏｌ；ＵＳ２００７０１１７８１８に記載されている通りに調製した）から出発し、中間体３２で概説した一般的方法に従って、２６０ｍｇ（１７％）の表題化合物を褐色固体として得た。$C_{21}H_{15}FN_4O_2S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
407.1; 実測値: 407.4.

【０４１７】

中間体８６：ｔｅｒｔ－ブチル（（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）（メチルスルホニル）カルバメート

【０４１８】

【化１２０】

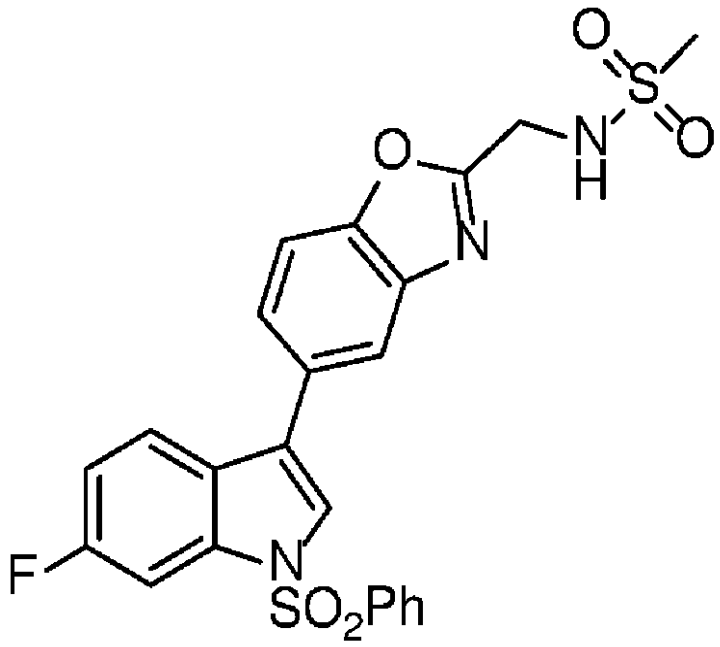


ＤＭＦ（３ｍＬ）中の（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－（メチルスルホニル）カルボキサ

ミド（５３ｍｇ、０．２７３ｍｍｏｌ）、２－（クロロメチル）－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体７１、１００ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（７８ｍｇ、０．５６８ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で２時間撹拌した。次いで、これを室温に冷却し、水（１０ｍＬ）でクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＴＬＣ（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝４／１）により精製して、５０ｍｇ（３７％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{28}H_{26}FN_3O_7S_2+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
600.1; 実測値: 600.5.

【０４１９】
中間体８７：Ｎ－（（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）メタンスルホンアミド

【０４２０】
【化１２１】

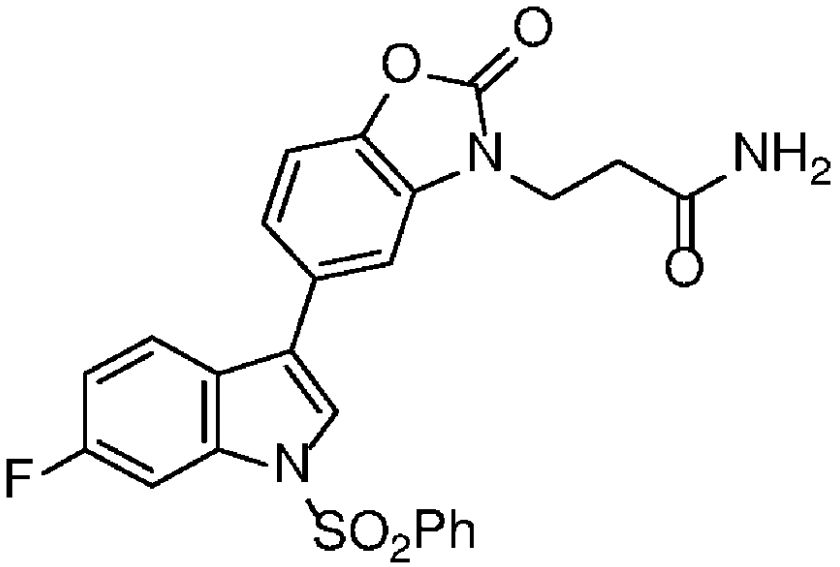


ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中のＮ－［５－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゾオキサゾール－２－イルメチル］－メタンスルホンアミド（中間体８６、１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ、４Ｍ）を添加した。反応物を室温で１６時間撹拌し、次いで混合物を濃縮乾固して、８３ｍｇ（１００％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{23}H_{18}FN_3O_5S_2+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
500.1; 実測値: 499.9.

【０４２１】
中間体８８：３－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－オキソベンゾ［ｄ］オキサゾール－３（２Ｈ）－イル）プロパンアミド

【０４２２】

【化１２２】



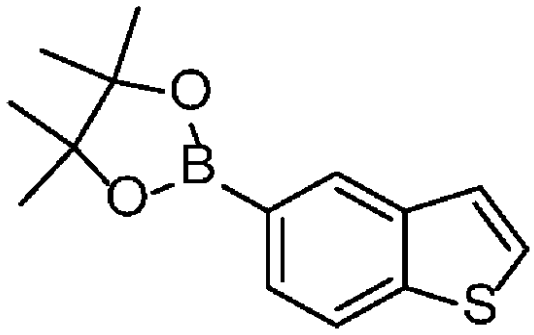
ＮＭＰ（８ｍＬ）中の５－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－３Ｈ－ベンゾオキサゾール－２－オン（中間体８３、３７０ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－プロピオンアミド（１２７ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（４５８ｍｇ、３．３１ｍｍｏｌ）の混合物を、６５℃で終夜撹拌した。反応混合物をＥＡで希釈し、水（５０ｍＬ×４）およびブラインで洗浄した。溶媒を除去して、２７０ｍｇ（６２％）を橙色固体として得た。$C_{24}H_{18}FN_3O_5S\text{-}H^-$
$[M-H]^-$のLC-MS: 計算値
408.1; 実測値: 477.8.

【０４２３】

中間体８９：２－ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル－４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン

【０４２４】

【化１２３】



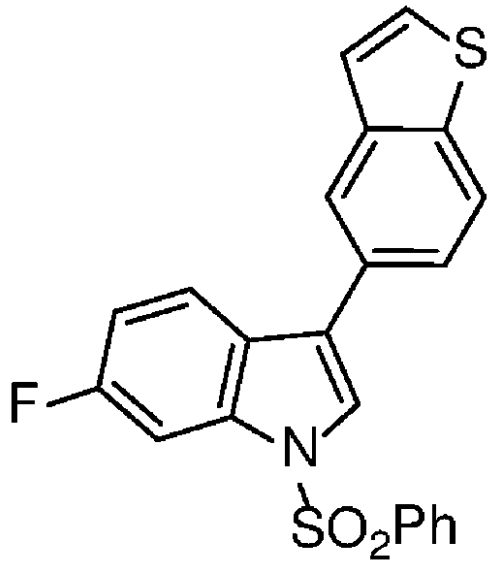
５－ブロモ－ベンゾ［ｂ］チオフェン（５００ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）および４，４，５，５，４’，４’，５’，５’－オクタメチル－［２，２’］ビ［［１，３，２］ジオキサボロラニル］（７７６ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３で概説した一般的方法に従って、表題化合物（７２０ｍｇ、＞１００％、粗製）を黄色油状物として得た。

^1H NMR
(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.37 (s, 12H).

【０４２５】

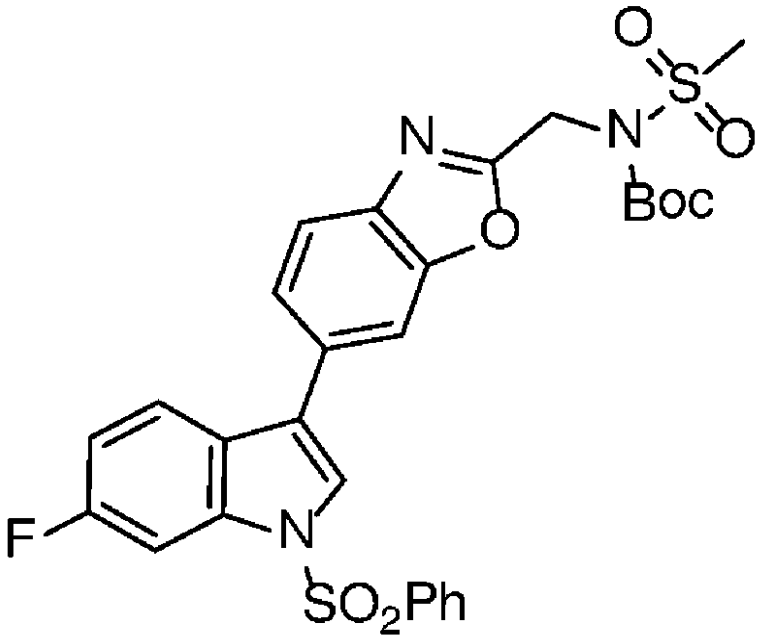
中間体９０：３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル）－６－フルオロ－１－（フェニ

ルスルホニル）－１Ｈ－インドール
【０４２６】
【化１２４】



ジオキサン（１２ｍＬ）および水（３ｍＬ）中の６－フルオロ－３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体１、４０１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、２－ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル－４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン（４２３ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、粗製）およびK_3PO_4（６３６ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素で５分間バブリングさせた。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素でさらに５分間バブリングさせた。混合物をマイクロ波反応器に入れ、窒素下９０℃で１．５時間撹拌した。溶媒を除去した。残留物をＰＥ／ＥＡ（１００ｍＬ、ＰＥ／ＥＡ＝３／１）に溶解し、シリカのショートプラグに通して濾過した。溶媒を除去して、５００ｍｇの表題化合物を黄色油状物として得た。
【０４２７】
中間体９１：ｔｅｒｔ－ブチル（（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）（メチルスルホニル）カルバメート
【０４２８】

【化１２５】



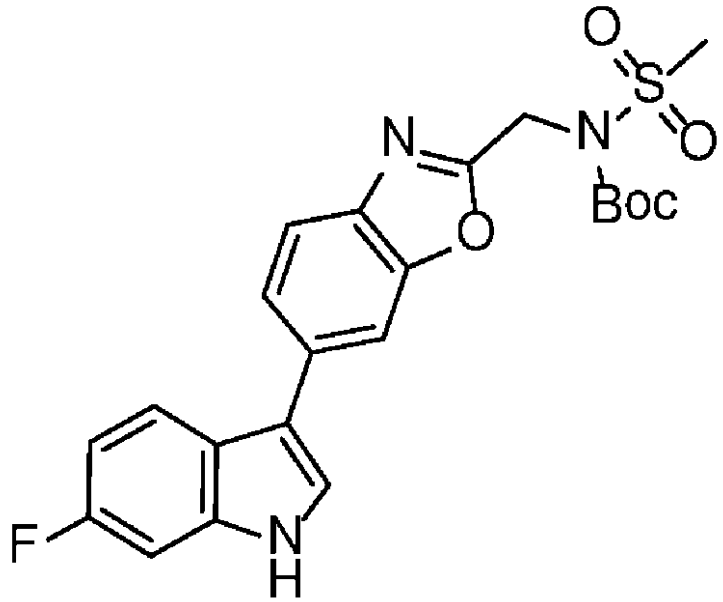
ＤＭＦ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルメチルスルホニルカルバメート（１５５ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２３５ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－（クロロメチル）－６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体７９、３００ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で５時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を水（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、１９８ｍｇ（４９％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{28}H_{26}FN_3O_7S_2+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
600.1; 実測値: 599.8.

【０４２９】

中間体９２：ｔｅｒｔ－ブチル（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）（メチルスルホニル）カルバメート

【０４３０】

【化１２６】



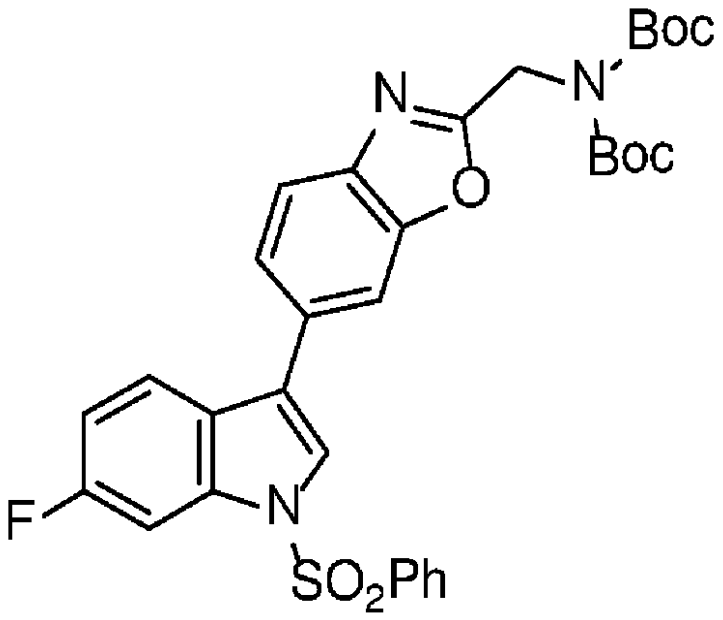
ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）（メチルスルホニル）カルバメート（中間体９１、１４８ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮａＯＨ（９９ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８５℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、ＨＣｌ（１２Ｍ）で中和した。混合物を水（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、１１４ｍｇ（１００％）の表題化合物を黒色固体として得た。$C_{22}H_{22}FN_3O_5S+H^+$ $[M-Boc+H]^+$のLC-MS: 計算値 360.1; 実測値: 360.0.

【０４３１】

中間体９３：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（｛６－［１－（ベンゼンスルホニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル］－１，３－ベンゾオキサゾール－２－イル｝メチル）－Ｎ－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］カルバメート

【０４３２】

【化１２７】



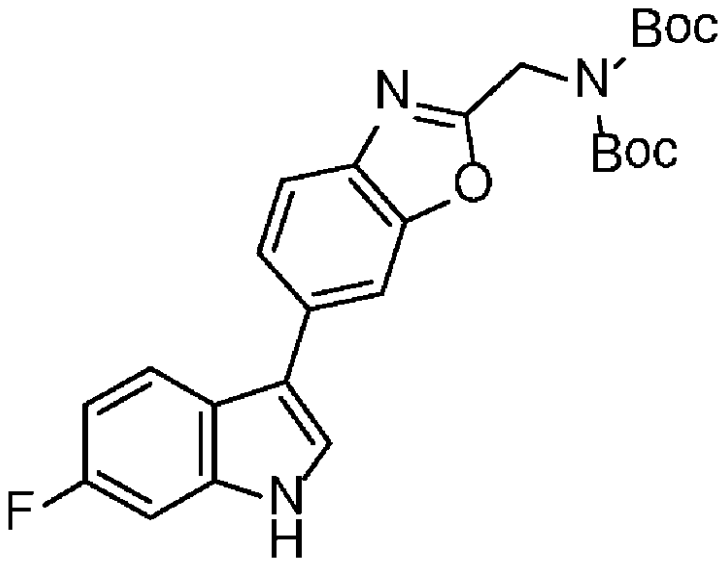
ＤＭＦ（３０ｍＬ）中のジ－ｔｅｒｔ－ブチルイミノジカルボキシレート（６４０ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（９００ｍｇ、６．５ｍｍｏｌ）およびＫＩ（３４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－（クロロメチル）－６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体７９、１ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）を６０℃で添加した。混合物を６０℃で５時間撹拌した。反応物をＨＣｌ（１２Ｍ）で中和し、濾過した。濾液を水（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（６０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、１．４ｇ（１００％）の表題化合物を黒色油状物として得た。$C_{32}H_{32}FN_3O_7S_2+H^+$
$[M-Boc+H]^+$のLC-MS: 計算値 522.2 ; 実測値: 522.9.

【０４３３】

中間体９４：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－Ｎ－｛［６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１，３－ベンゾオキサゾール－２－イル］メチル｝カルバメート

【０４３４】

【化１２８】



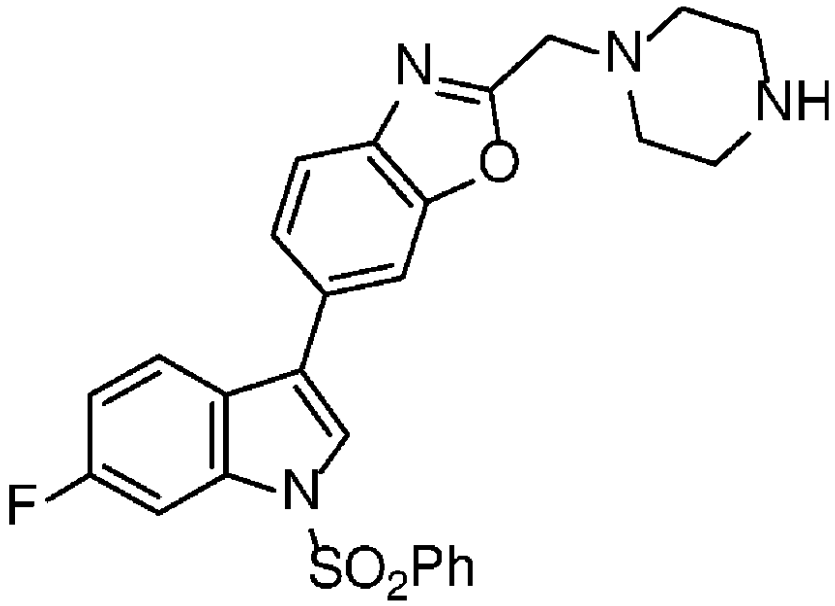
ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－（｛６－［１－（ベンゼンスルホニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル］－１，３－ベンゾオキサゾール－２－イル｝メチル）－Ｎ－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］カルバメート（中間体９３；１．３６ｇ、２．２０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮａＯＨ（８７８ｍｇ、２１．９６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８５℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、ＨＣｌ（１２Ｍ）で中和し、濾過した。濾液を水（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（７０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝６／１～２／１）により精製して、４０６ｍｇ（３９％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{26}H_{28}FN_3O_5+H^+$
$[M-Boc+H]^+$のLC-MS: 計算値 382.2; 実測値: 381.9.

【０４３５】

中間体９５：６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペラジン－１－イルメチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０４３６】

【化１２９】



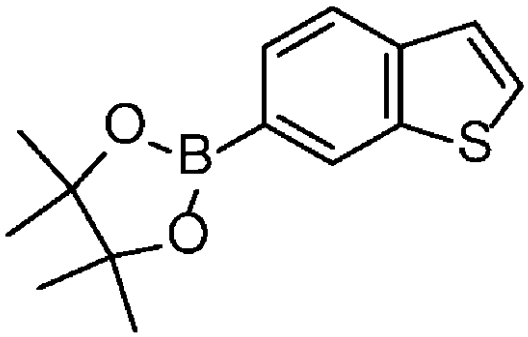
６０℃のＤＭＦ（２０ｍＬ）中の２－（クロロメチル）－６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体７９、５００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＦ中のピペラジン（１９５ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応物を６０℃で１時間撹拌した後、これを室温に冷却し、濃縮した。残留物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×４）で抽出した。有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、２７７ｍｇ（５０％）の表題化合物を褐色固体として得た。$C_{26}H_{23}FN_4O_3S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
491.2; 実測値: 490.8.

【０４３７】

中間体９６：２－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－６－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン

【０４３８】

【化１３０】

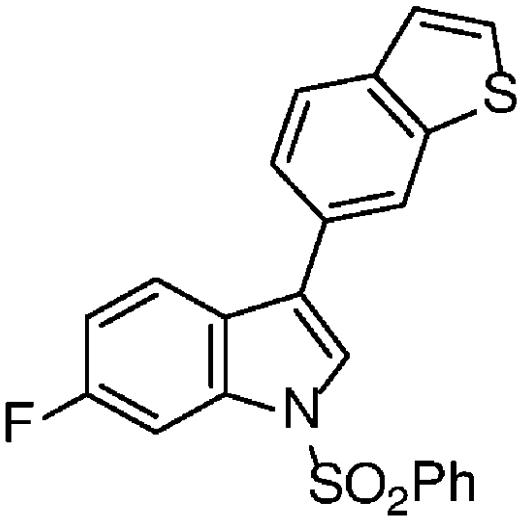


６－ブロモ－ベンゾ［ｂ］チオフェン（１．０ｇ、４．７ｍｍｏｌ）および４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン（１．７８ｇ、７．０ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３で概説した一般的方法に従って、２．０ｇ（粗製）の表題化合物を黒色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

【０４３９】

中間体９７：３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－６－イル）－６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール

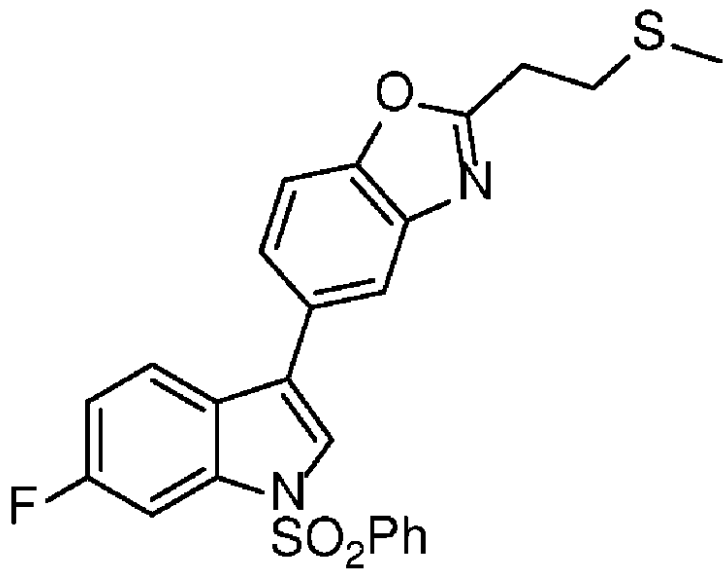
【０４４０】
【化１３１】



６－フルオロ－３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体１、５００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）および２－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－６－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（中間体９６、４２０ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）から出発し、中間体９０で概説した一般的方法に従って、３３８ｍｇ（７０％）の表題化合物を白色固体として得た。

【０４４１】
中間体９８：５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（メチルチオ）エチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０４４２】
【化１３２】



－１０℃のＤＣＭ（１５ｍＬ）中の３－メチルスルファニル－プロピオン酸（１９８ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（３１７ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ）、続いてクロロギ酸イソブチル（３２１ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）を添加した。白色懸濁液を０℃で２０分間撹拌した後、２－アミノ－４－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フェノール（中間体７０、６００ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した後、これを濃縮乾固した。残留物をＡｃＯＨ（１０ｍＬ）で希釈し、１６時間還流させ、室温に冷却し、濃縮した。残留物をＮ

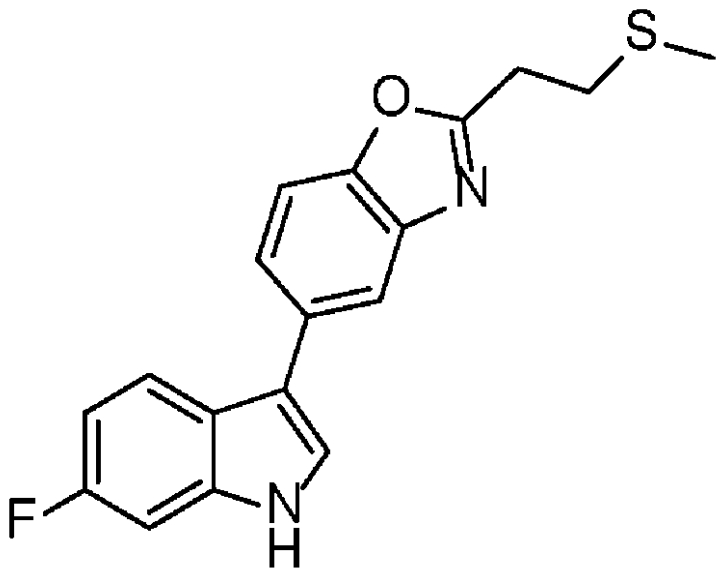
ａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）で懸濁させ、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１から５／１）により精製して、３２０ｍｇ（４４％）の表題化合物を褐色固体として得た。$C_{24}H_{19}FN_2O_3S_2+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値467.1;
実測値: 467.5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)
δ [ppm]: 7.97 - 7.92 (m, 2H), 8.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H),
7.80 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 3H), 7.06 (td, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H).

【０４４３】

中間体９９：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（メチルチオ）エチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０４４４】

【化１３３】



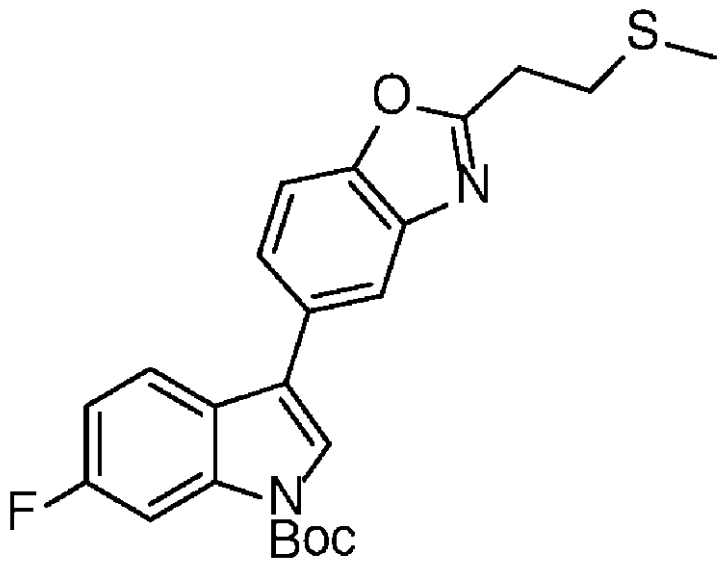
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の５－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－メチルスルファニル－エチル）－ベンゾオキサゾール（３２０ｍｇ、０．６８７ｍｍｏｌ）およびＮａＯＨ（１３７ｍｇ、３．４３ｍｍｏｌ）の混合物を、６５℃で１時間撹拌した後、これを室温に冷却した。混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１から５／１）により精製して、７０ｍｇ（３１％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{18}H_{15}FN_2OS+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値327.1; 実測値:
327.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 8.28 (brs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz,
1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.25 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

【０４４５】

中間体１００：ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（２－（２－（メチルチオ）エチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

【０４４６】

【化１３４】



ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－メチルスルファニル－エチル）－ベンゾオキサゾール（７０ｍｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）の溶液に、Boc_2O（９３ｍｇ、０．４２９ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、続いてＤＭＡＰ（８ｍｇ、０．００６４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０分間撹拌した後、これを氷水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮乾固して、５６ｍｇ（６１％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{23}H_{23}FN_2O_3S$ $+H^+$

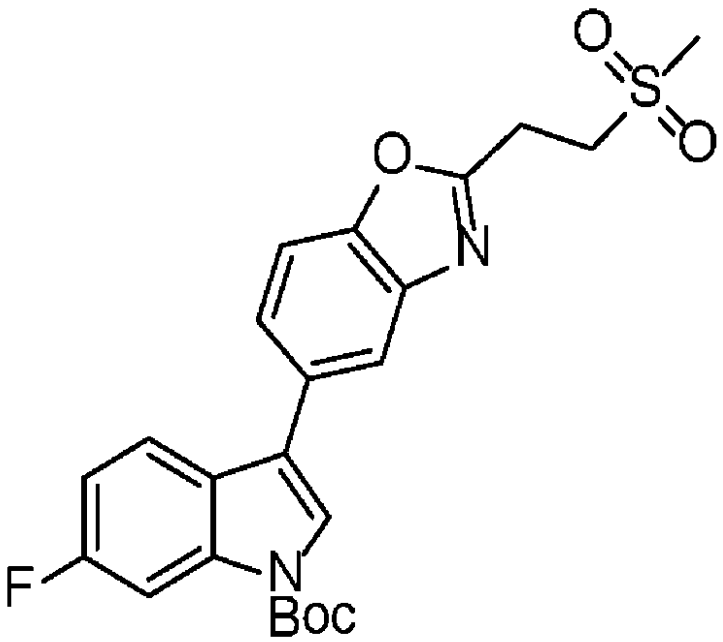
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
427.1; 実測値: 427.6.

【０４４７】

中間体１０１：ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（２－（２－（メチルスルホニル）エチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

【０４４８】

【化１３５】



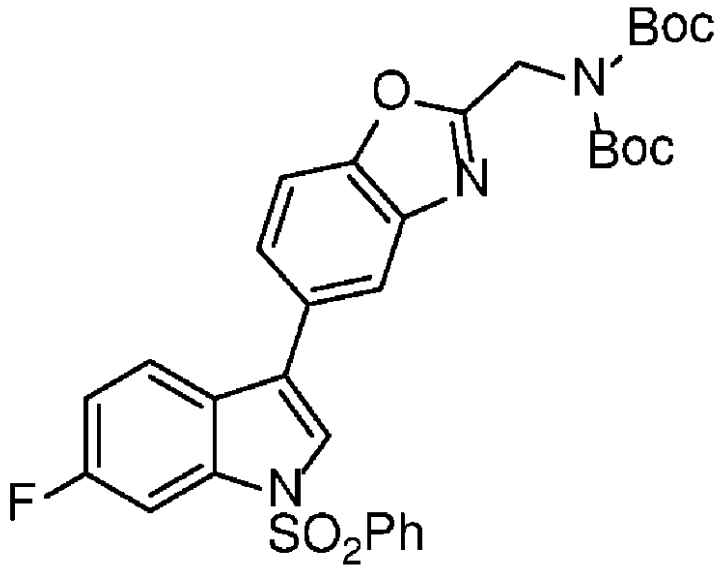
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の６－フルオロ－３－［２－（２－メチルスルファニル－エチル）－ベンゾオキサゾール－５－イル］－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５６ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ｍ－ＣＰＢＡ（８０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ、８５％）を０℃で添加した。反応物を室温で２０分間撹拌した。混合物を$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＴＬＣ（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３／１）により精製して、４５ｍｇ（７５％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{23}H_{23}FN_2O_5S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値459.1;
実測値: 459.6. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)
δ [ppm]: 8.18-8.00 (m, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.04 (td, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.68 (s, 9H).

【０４４９】

中間体１０２：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（｛５－［１－（ベンゼンスルホニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル］－１，３－ベンゾオキサゾール－２－イル｝メチル）－Ｎ－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］カルバメート

【０４５０】

【化１３６】



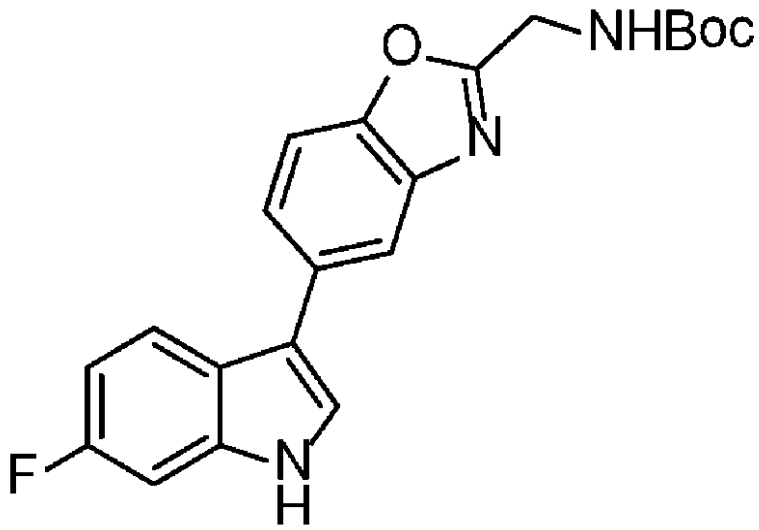
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の５－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－クロロメチル－ベンゾオキサゾール（中間体７１、１００ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニルアミノ］ホルメート（１４８ｍｇ、０．６８２ｍｍｏｌ）、ＫＩ（３８ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（９４ｍｇ、０．６８２ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で５時間撹拌した。次いで、これを室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５０／１から１５／１）により精製して、１１４ｍｇ（８１％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{32}H_{32}FN_3O_7S+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
622.2; 実測値: 622.7.

【０４５１】

中間体１０３：ｔｅｒｔ－ブチル（（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）カルバメート

【０４５２】

【化１３７】



ＭｅＯＨ（８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－（｛５－［１－（ベンゼンスルホニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル］－１，３－ベンゾオキサゾール－２－イ

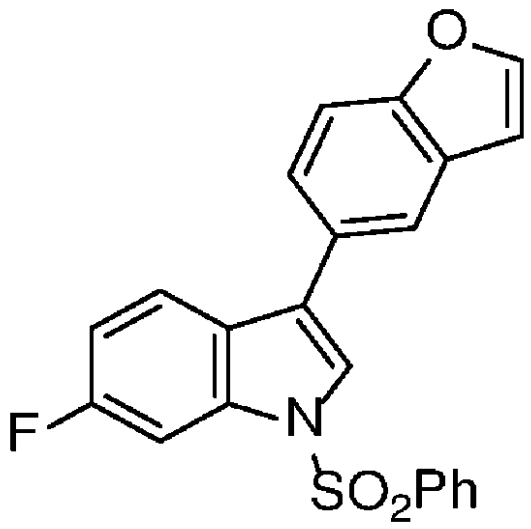
ル}メチル）－Ｎ－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］カルバメート（中間体１０２、１１４ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（７３ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４時間還流させた後、これを室温に冷却した。溶媒を除去した。残留物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０／１から３／１）により精製して、６３ｍｇ（９０％）の表題化合物を褐色油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 8.31 (brs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 9.3, 5.4 Hz,
1H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H).

【０４５３】

中間体１０４：３－（ベンゾフラン－５－イル）－６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール

【０４５４】

【化１３８】



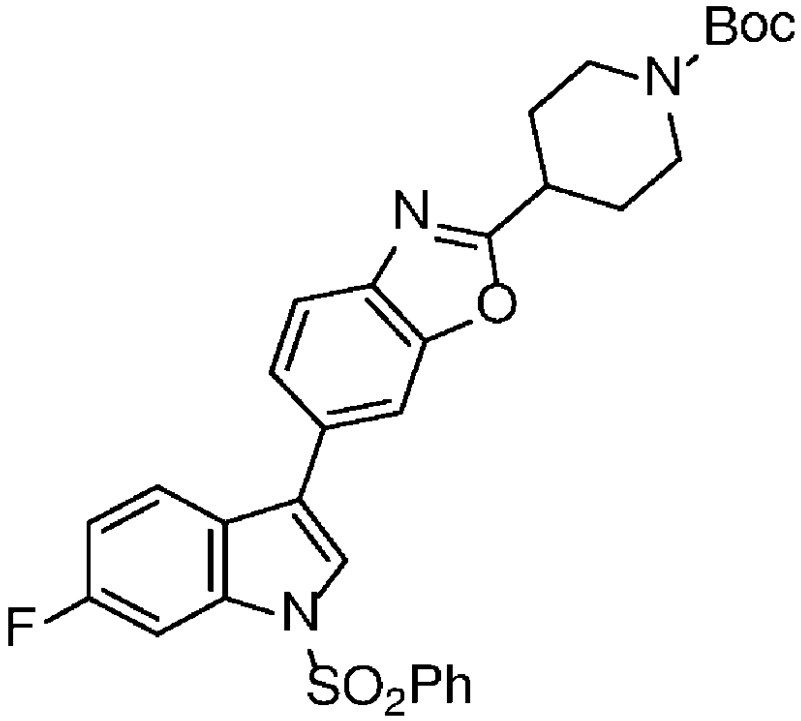
６－フルオロ－３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体１、４１２ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）およびベンゾフラン－５－イルボロン酸（２５０ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）から出発し、中間体９０で概説した一般的方法に従って、３４０ｍｇ（８５％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{22}H_{14}FNO_3S+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値392.1; 実測値:
391.8. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 8.17 - 8.13 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H),
7.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 3H), 7.24 (ddd, J = 9.5, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

【０４５５】

中間体１０５：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０４５６】

【化１３９】



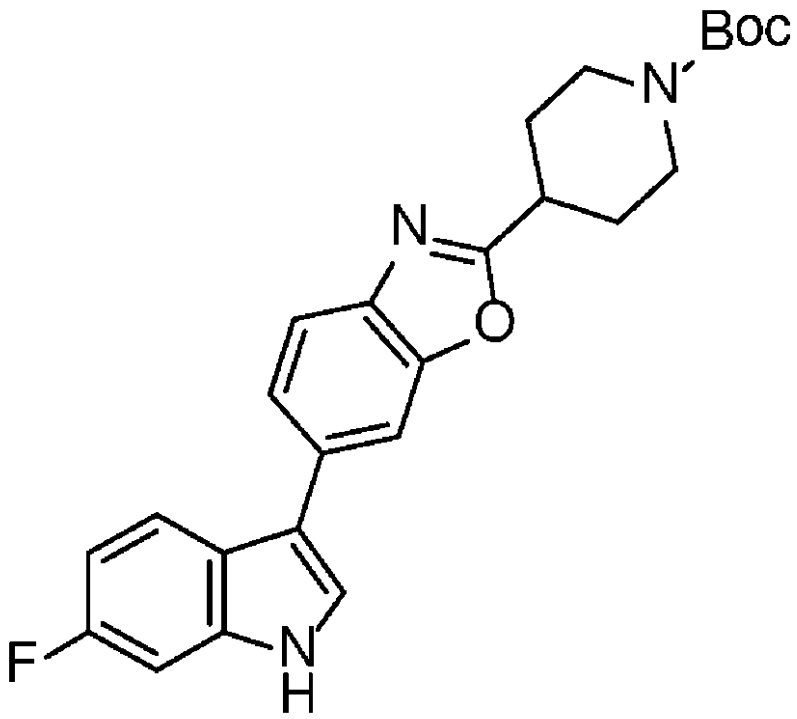
乾燥ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－カルバモイル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３９４ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート（２５６ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）を窒素下室温で少量ずつ添加した。混合物を室温で２４時間撹拌した。次いで、２－アミノ－５－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フェノール（中間体６９、７２６ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を室温で４時間撹拌した後、これを$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により精製して、５４０ｍｇ（５４％）の表題化合物を褐色固体として得た。$C_{31}H_{30}FN_3O_5S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値576.2;
実測値: 576.7. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 8.21 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (td, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.01 (brs, 2H), 2.11 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

【０４５７】

中間体１０６：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０４５８】

【化１４０】



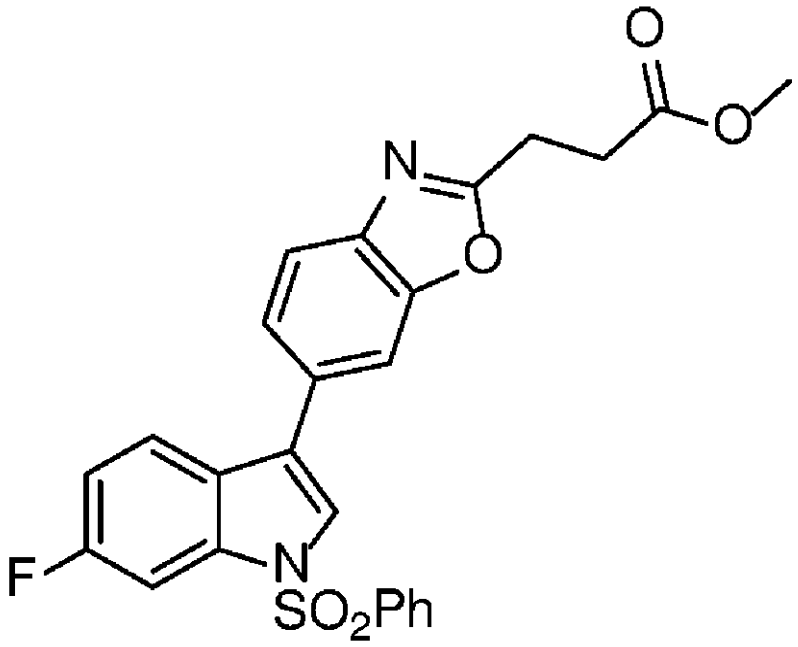
メタノール（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体１０５、１．６２ｇ、２．８２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（１．１３ｇ、２８．２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、１．２３ｇ（９９％）の表題化合物を灰色固体として得た。$C_{25}H_{26}FN_3O_3+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
436.2; 実測値: 436.6.

【０４５９】

中間体１０７：メチル３－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）プロパノエート

【０４６０】

【化１４１】



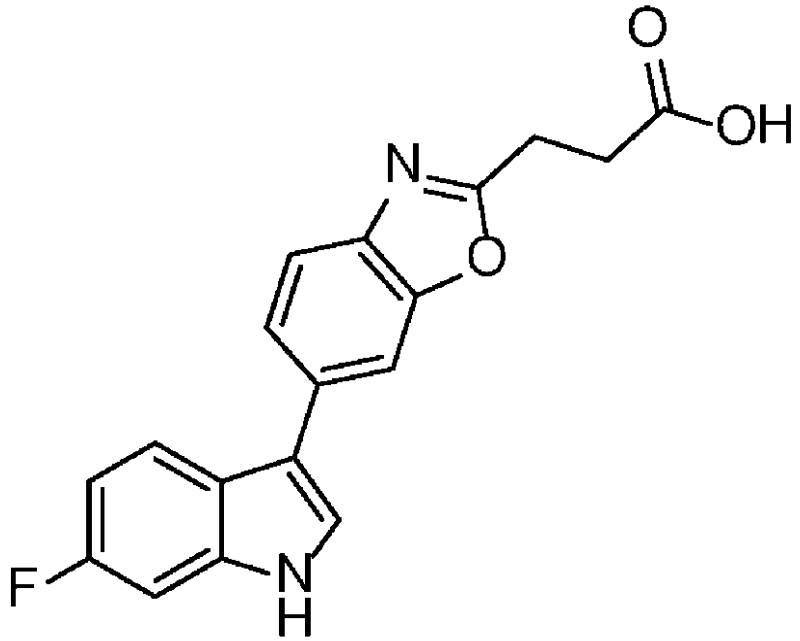
１，２－ジクロロエタン（１０ｍＬ）中のスクシンアミド酸メチルエステル（５００ｍｇ、３．８２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｍｅｅｒｗｅｉｎ試薬（６２１ｍｇ、４．２０ｍｍｏｌ）を室温で滴下添加した。混合物を１６時間撹拌した後、無水ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の２－アミノ－５－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フェノール（中間体６９、１．４６ｇ、３．８２ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をさらに3時間撹拌した後、これを$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０／１から５／１）により精製して、１１０ｍｇ（６％）の表題化合物を褐色固体として得た。$C_{25}H_{19}FN_2O_5S+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値479.1;
実測値: 479.6. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 8.21 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.93-7.59 (m, 7H), 7.23 (td, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.24 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 9.2 Hz, 2H).

【０４６１】

中間体１０８：３－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）プロパン酸

【０４６２】

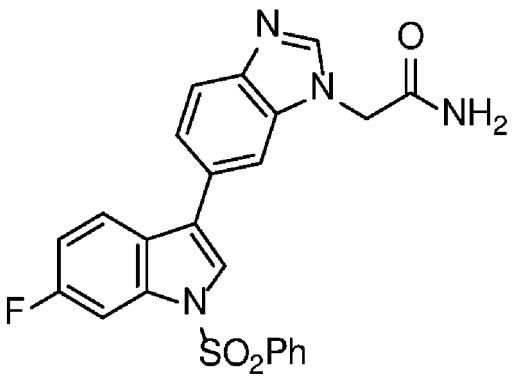
【化１４２】

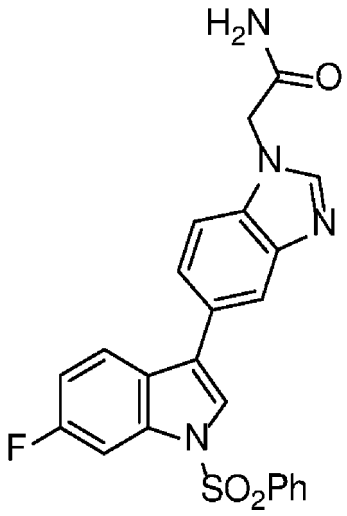


ＥｔＯＨ（８ｍＬ）中の３－［６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゾオキサゾール－２－イル］－プロピオン酸メチルエステル（中間体１０７、６０ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）およびＮａＯＨ（５０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の混合物を、７６℃で１時間撹拌した。次いで、これを室温に冷却し、濃縮した。混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１／１（１０ｍＬ、ｖ／ｖ）で懸濁させた。水層を１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ＝４に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発乾固させて、５２ｍｇ（７０％）の表題化合物を褐色油状物として得た。$C_{18}H_{13}FN_2O_3+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
325.1; 実測値: 325.3.

【０４６３】
中間体１０９：２－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）アセトアミドおよび２－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）アセトアミド
【０４６４】

【化１４３】





ＮＭＰ（３０ｍＬ）中の５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（中間体２７、１．００ｇ、２．５５ｍｍｏｌ）、２－ブロモアセトアミド（４５０ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（７００ｍｇ、５．０６ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で４８時間撹拌した。混合物を水中に滴下添加した。黄色沈殿物を真空濾過により収集した。固体をＥｔＯＡｃに溶解し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝９／１、ｖ／ｖ）により精製して、表題化合物とその領域異性体との混合物４００ｍｇ（３５％）を黄色固体として得た。これをキラル分取ＨＰＬＣ（ＳＦＣ）によりさらに精製して、１００ｍｇ（９％）の表題化合物を白色固体として、および６０ｍｇ（５％）の他の位置異性体である２－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）アセトアミドを白色固体として得た。$C_{23}H_{17}FN_4O_3S+H^+$

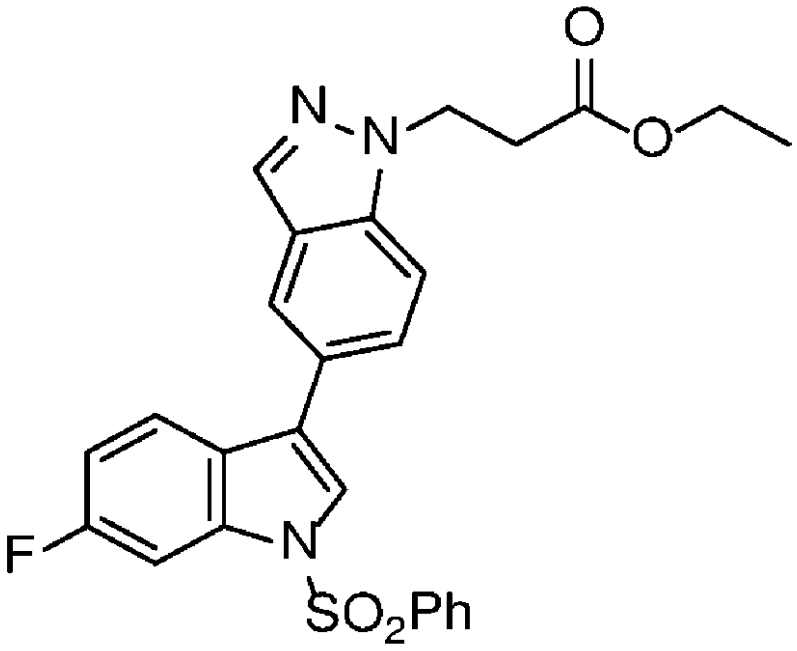
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
449.1; 実測値: 448.8.

【０４６５】

中間体１１０：エチル３－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）プロパノエート

【０４６６】

【化１４４】



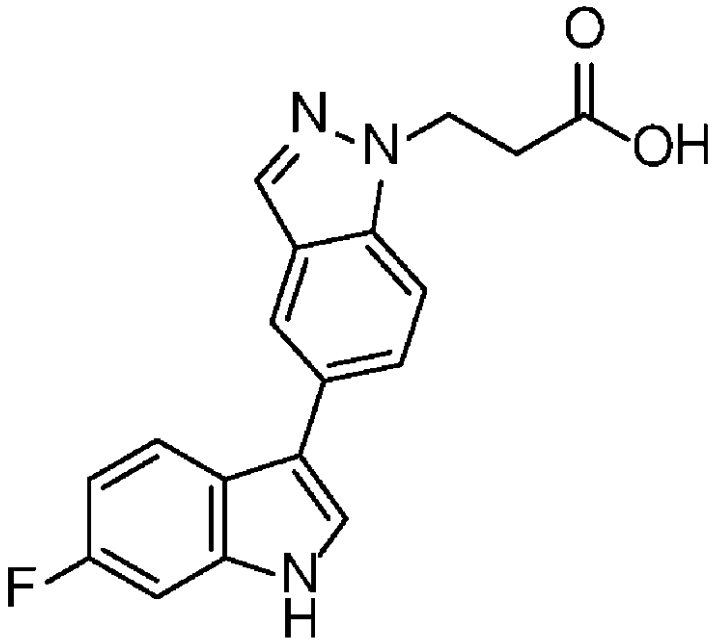
ＤＭＦ（６０ｍＬ）中の５－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール（中間体１２、６．５ｇ、１．６６ｍｍｏｌ）、アクリル酸エチルエステル（３．３２ｇ、３３．２ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（１６．２ｇ、４９．８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で３時間撹拌した。次いで、反応混合物を水に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１～１／１）により精製して、３．５ｇ（４３％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{26}H_{22}FN_3O_4S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値492.1;
実測値: 491.8. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 8.16-8.13 (m, 4H), 8.08 (s, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.25 (td, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【０４６７】

中間体１１１：３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）プロパン酸

【０４６８】

【化１４５】



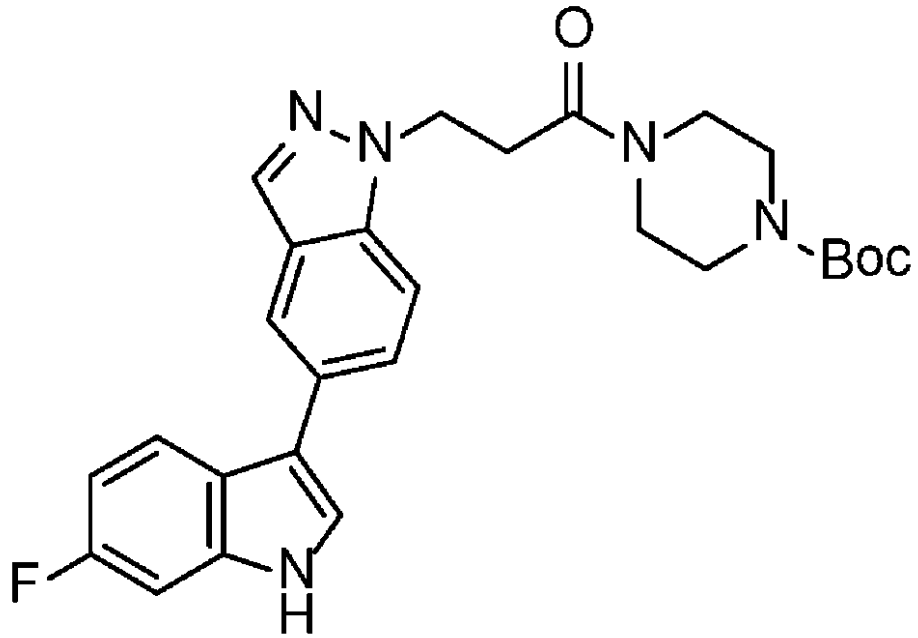
５０ｍＬのメタノール中のＮａＯＨ（８５５ｍｇ、２１．４ｍｍｏｌ）および３－［５－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－インダゾール－１－イル］－プロピオン酸エチルエステル（中間体１１０、３．５ｇ、７．１３ｍｍｏｌ）の混合物を、７５℃で３０分間撹拌した。混合物を濃縮した。残留物を１Ｎ　ＨＣｌで中和した。混合物を濃縮して、４．２ｇの表題化合物を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。$C_{18}H_{14}FN_3O_2+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値 324.1;
実測値: 323.9.

【０４６９】

中間体１１２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）プロパノイル）ピペラジン－１－カルボキシレート

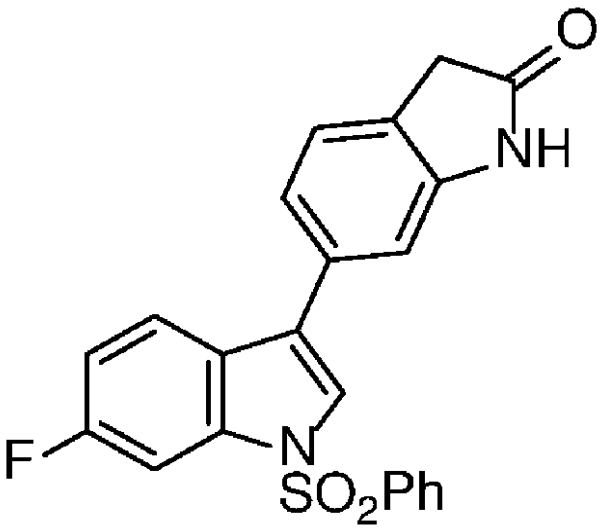
【０４７０】

【化１４６】



ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－［５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－インダゾール－１－イル］－プロピオン酸（中間体１１１、３００ｍｇ、粗製、０．９３ｍｍｏｌ）、ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１７３ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５３０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３６０ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。次いで、混合物を水に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2O＝３０％～７５％、NH_4HCO_3）により精製して、９８ｍｇ（２１％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{27}H_{30}FN_5O_3+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
492.2; 実測値: 491.9.

【０４７１】
中間体１１３：６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）インドリン－２－オン
【０４７２】
【化１４７】



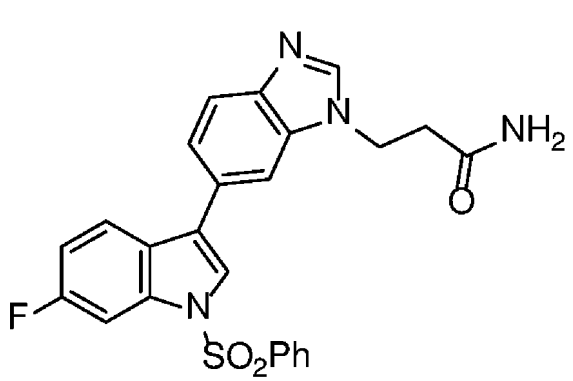
ジオキサン（１０ｍＬ）および水（１ｍＬ）中の６－フルオロ－３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体１、６００ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インドリン－２－オン（２５９ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、ＷＯ２０１４１４００７５に記載されている通りに調製した）およびK_2CO_3（２７６ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）の混合物に、$Pd(PPh_3)_4$（１１６ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１２０℃で２時間撹拌した後、これを濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１、ｖ／ｖ）により精製して、４００ｍｇ（９８％）の表題化合物を黄色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 3H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 3.59 (s, 2H).

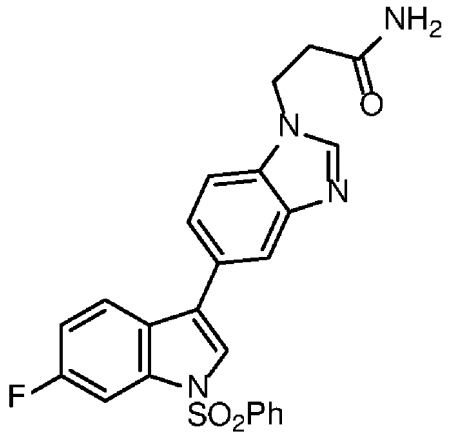
【０４７３】

中間体１１４：３－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）プロパンアミドおよび３－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）プロパンアミド

【０４７４】

【化１４８】





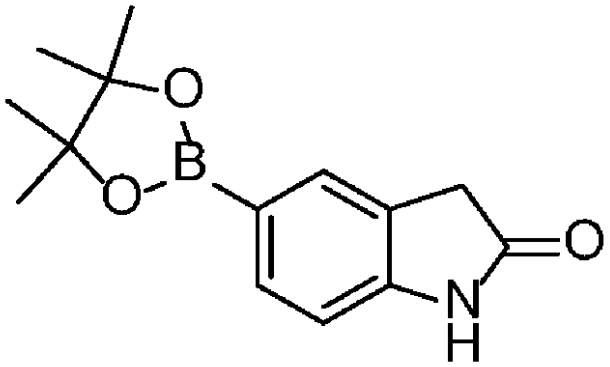
ＮＭＰ（１０ｍＬ）中の５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（中間体２７、１．６６ｇ、４．２４ｍｍｏｌ）、３－ブロモプロピオンアミド（９７０ｍｇ、６．３８ｍｍｏｌ）、ＫＩ（１００ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（８７６ｍｇ、６．３４ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で１２時間撹拌した。別のバッチの３－ブロモプロピオンアミド（２ｍｇ、１２．７ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（２ｍｇ、１２．７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を６０℃でさらに２４時間撹拌した。混合物を水（１５０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）により精製して、表題化合物とその領域異性体との混合物７００ｍｇ（３７％）を無色油状物として得、これをキラル分取ＨＰＬＣ（ＳＦＣ）によりさらに精製して、１４０ｍｇ（７％）の表題化合物を白色固体として、および１８０ｍｇ（９％）の他の位置異性体である３－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）プロパンアミドを白色固体として得た。$C_{24}H_{19}FN_4O_3S+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値 463.1; 実測値: 462.8.

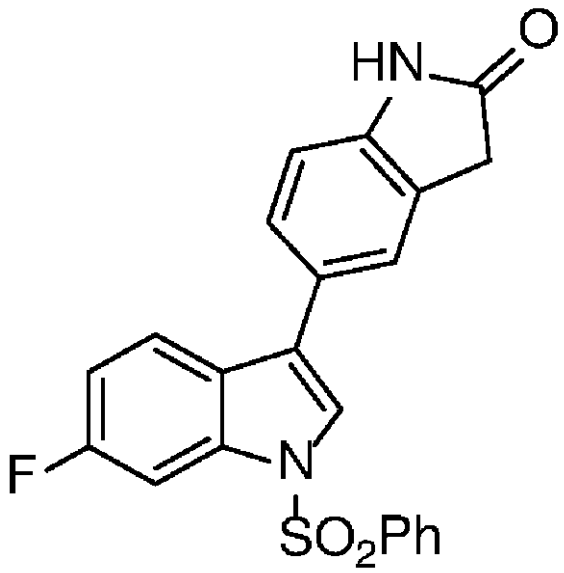
【０４７５】

中間体１１５：５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－

２－イル）インドリン－２－オン
【０４７６】
【化１４９】

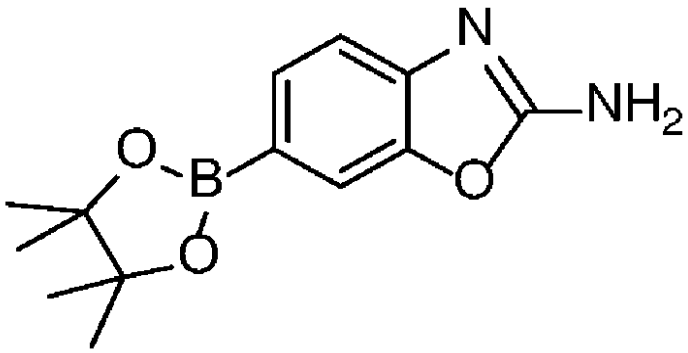


５－ブロモ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン（１．００ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）および４，４，５，５，４’，４’，５’，５’－オクタメチル－［２，２’］ビ［［１，３，２］ジオキサボロラニル］（１．５６ｇ、６．１４ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３で概説した一般的方法に従って、表題化合物（１．２０ｇ、粗製）を黄色固体として得た。$C_{14}H_{18}BNO_3$+H^+ [M+H]$^+$のLC-MS: 計算値 2620.1; 実測値: 260.4.
【０４７７】
中間体１１６：１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１’，３’－ジヒドロ－１Ｈ－［３，５’］ビインドリル－２’－オン
【０４７８】
【化１５０】

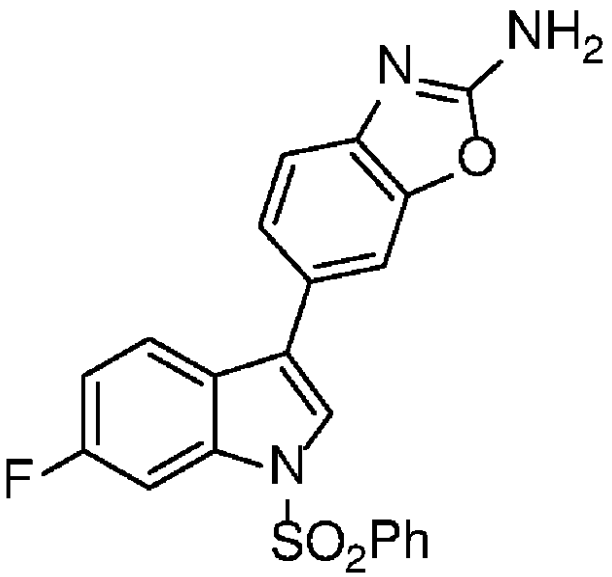


６－フルオロ－３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体１、０．９６ｇ、２．４ｍｍｏｌ）および５－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン（０．８４ｇ、２．０ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３２で概説した一般的方法に従って、表題化合物（４４０ｍｇ、４５％）を黄色固体として得た。$C_{22}H_{15}FN_2O_3S$-H- [M-H]$^-$のLC-MS: 計算値405.1; 実測値:
405.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.49
(s, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H).

【０４７９】
中間体１１７：６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－アミン
【０４８０】
【化１５１】

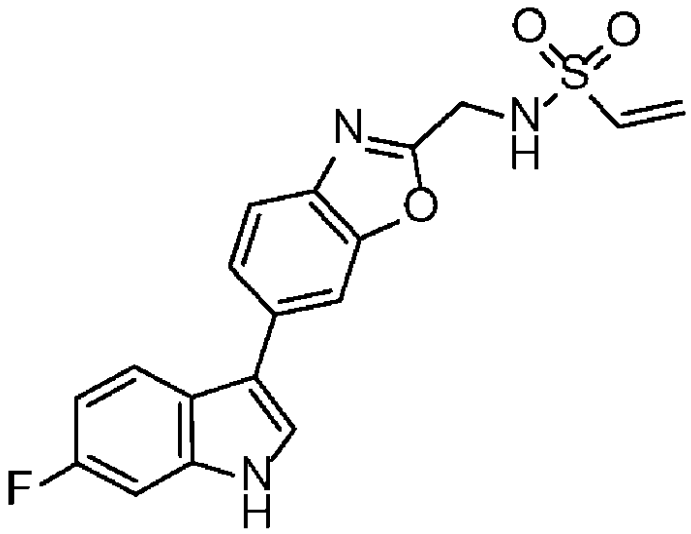


６－ブロモ－ベンゾオキサゾール－２－イルアミン（２．４０ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）および４，４，５，５，４’，４’，５’，５’－オクタメチル－［２，２’］ビ［［１，３，２］ジオキサボロラニル］（３．７３ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３で概説した一般的方法に従って、表題化合物（２．６６ｇ、９０％）を黄色固体として得た。$C_{13}H_{17}BN_2O_3$+H^+
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値261.1;
実測値: 261.4. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 7.58 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.29 (s, 12H).
【０４８１】
中間体１１８：６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－アミン
【０４８２】
【化１５２】



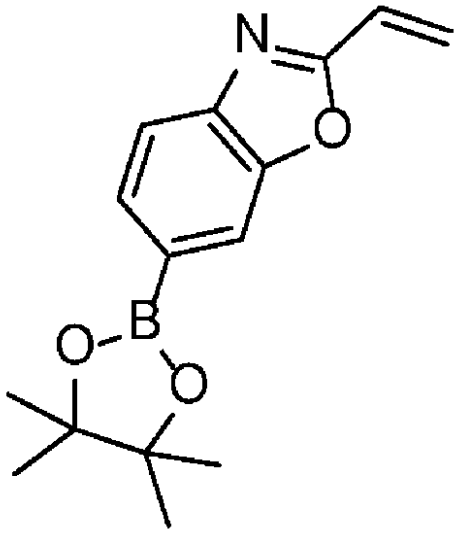
６－フルオロ－３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体１、２．７７ｇ、６．９０ｍｍｏｌ）および６－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－ベンゾオキサゾール－２－イルアミン（１．５０ｇ、５．７７ｍｍｏｌ）から出発し、中間体９０で概説した一般的方法に従って、表題化合物（１．５０ｇ、６４％）を黄色固体として得た。$C_{21}H_{14}FN_3O_3S$+H^+

[M+H]$^+$のLC-MS: 計算値
408.1; 実測値: 408.5.
【０４８３】
中間体１１９：Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）エテンスルホンアミド
【０４８４】
【化１５３】



ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メタンアミン塩酸塩（化合物７６、４００ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．５ｍＬ、３．７８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－クロロエタンスルホニルクロリド（０．１７ｍＬ、１．３０ｍｍｏｌ）を窒素下０℃で添加した。混合物を窒素下室温で3時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラム（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により精製して、１４７ｍｇ（３２％）の表題化合物を黄色油状物として得た。$C_{18}H_{14}FN_3O_3S+H^+$
[M+H]$^+$のLC-MS: 計算値
372.1; 実測値: 372.5.
【０４８５】
中間体１２０：６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－ビニルベンゾ［ｄ］オキサゾール
【０４８６】

【化１５４】



６－ブロモ－２－（２－クロロ－エチル）－ベンゾオキサゾール（９５０ｍｇ、３．６７ｍｍｏｌ）およびB_2Pin_2（１．１２ｇ、４．４ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３で概説した一般的方法に従って、７００ｍｇ（７０％）の表題化合物を無色油状物として得た。

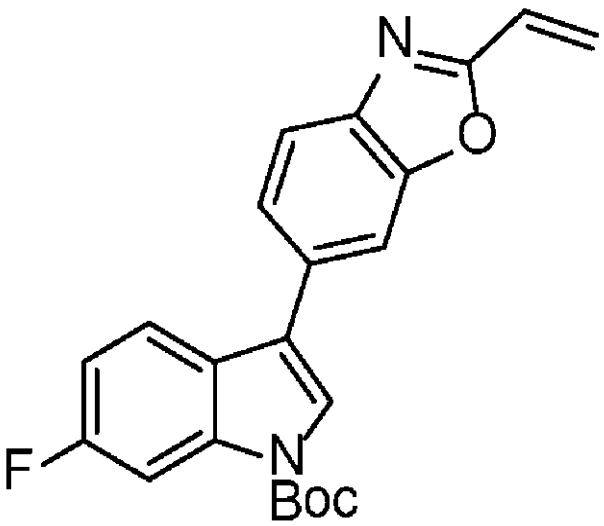
^{1}H NMR
(400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 7.95 (s, 1H), 7.78
(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 17.6, 11.2 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 17.6, 0.8 Hz, 1H), 5.88 (dd, J = 11.6, 0.8 Hz, 1H), 1.37 (s, 12 H).

【０４８７】

中間体１２１：ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（２－ビニルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

【０４８８】

【化１５５】



６－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－２－ビニル－ベンゾオキサゾール（７００ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）および３－ブロモ－６－フルオロ－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９７０ｍｇ、３．１０ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３２で概説した一般的方法に従って、５２０ｍｇ（５３％）の表題化合物を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 7.

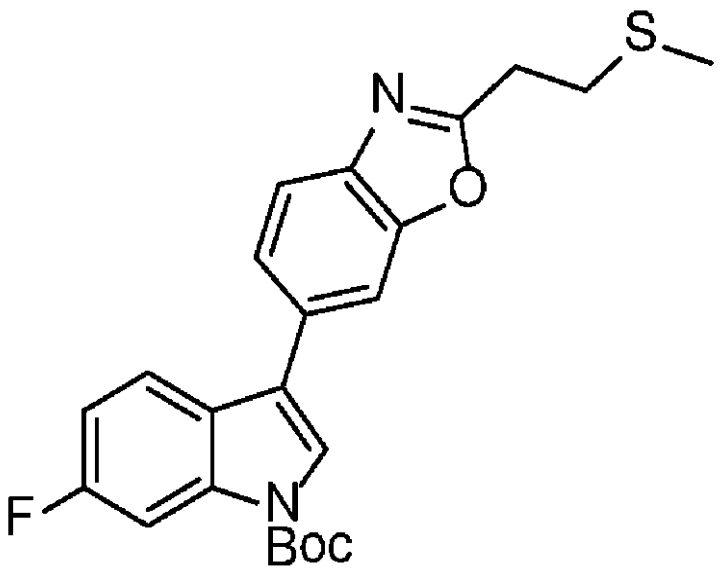
96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 0.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 3H), 7.59 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 17.6, 11.2 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 17.6, 0.8 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 11.2, 0.8 Hz, 1H), 1.70 (s, 9H).

【０４８９】

中間体１２２：ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（２－（２－（メチルチオ）エチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

【０４９０】

【化１５６】



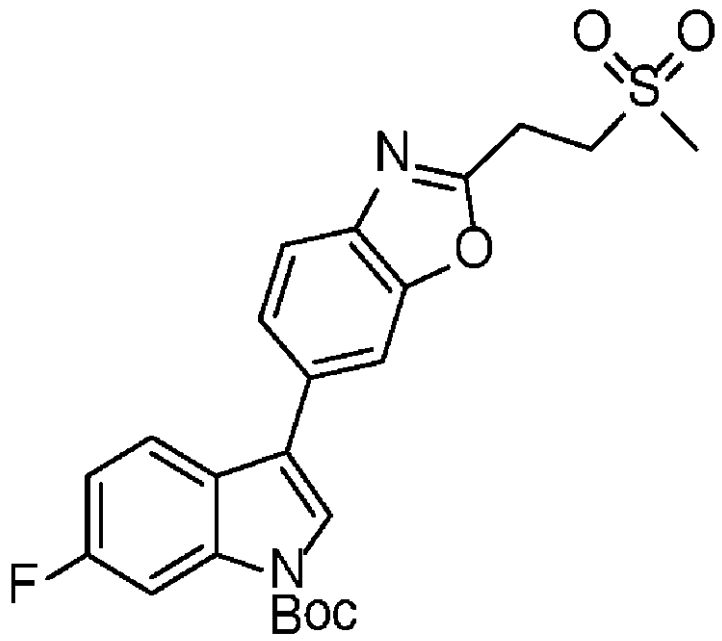
無水ＴＨＦ（６ｍＬ）中の６－フルオロ－３－（２－ビニル－ベンゾオキサゾール－６－イル）－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体１２１、５２０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＳＭｅ（１４４ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物をゆっくりと室温に加温し、６０℃で３０分間加熱した。混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１から１０／１）により精製して、４８０ｍｇ（８２％）の表題化合物を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 4H), 7.57 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.70 (s, 9H).

【０４９１】

中間体１２３：ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（２－（２－（メチルスルホニル）エチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

【０４９２】

【化１５７】



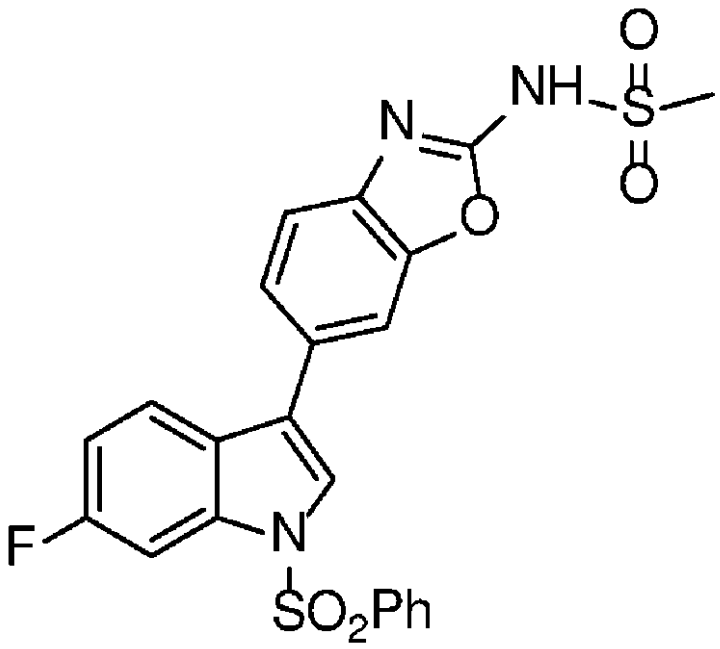
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の６－フルオロ－３－［２－（２－メチルスルファニル－エチル）－ベンゾオキサゾール－６－イル］－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４８０ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、ｍ－ＣＰＢＡ（３９１ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を室温で２０分間撹拌し、氷水（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０／１から３／１）により精製して、３９０ｍｇ（７５％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{23}H_{23}FN_2O_5S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値459.1;
実測値: 459.6. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)
δ [ppm]: 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 4H),
7.59 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.70 (s, 9H).

【０４９３】

中間体１２４：Ｎ－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メタンスルホンアミド

【０４９４】

【化１５８】



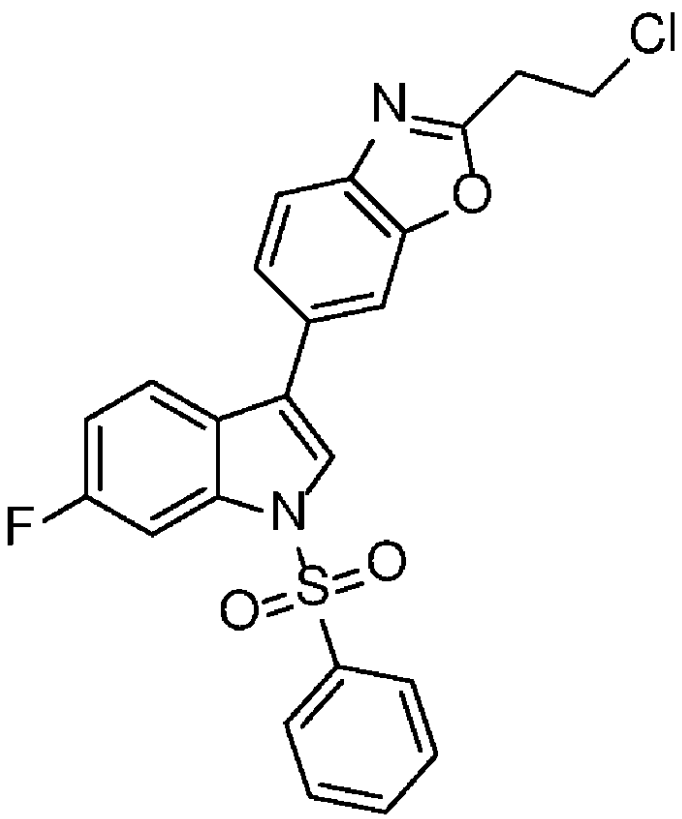
ピリジン（８ｍＬ）中の６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゾオキサゾール－２－イルアミン（中間体１１８、４００ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、メタンスルホニルクロリド（２２４ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を除去し、残留物をジクロロメタンに再溶解し、飽和NH_4Cl水溶液（２０ｍＬ×２）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、３５０ｍｇの表題化合物（７４％）を黒色固体として得た。$C_{22}H_{16}FN_3O_5S_2$-H^-
$[M-H]^-$のLC-MS: 計算値
484.1; 実測値: 484.4.

【０４９５】

中間体１２５：２－（２－クロロエチル）－６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０４９６】

【化１５９】



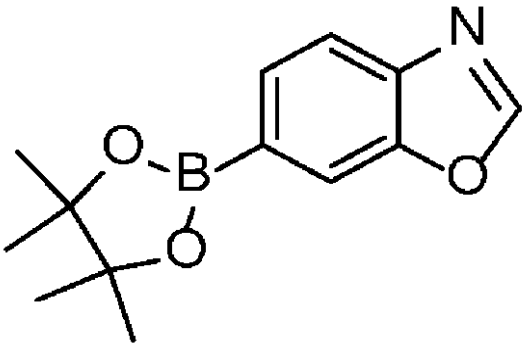
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－アミノ－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェノール（中間体６９、１．６ｇ、４．１９ｍｍｏｌ）および３－クロロ－プロピオンイミド酸メチルエステル（３．６ｇ、２０．９４ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素下室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機層を濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１）により精製して、２８０ｍｇ（１５％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{23}H_{16}ClFN_2O_3S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値454.1;
実測値: 455.5. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)
δ [ppm]: 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 -7.66 (m, 3H), 7.59 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 3H), 7.07 (td, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

【０４９７】

中間体１２６：６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０４９８】

【化１６０】



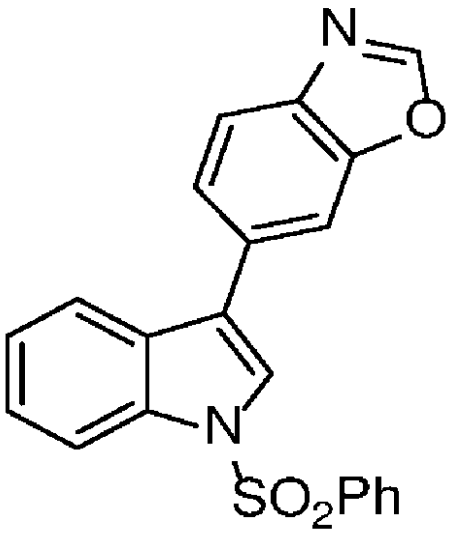
６－ブロモ－ベンゾオキサゾール（５１０ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）および４，４，５，５，４’，４’，５’，５’－オクタメチル－［２，２’］ビ［［１，３，２］ジオキサボロラニル］（８５６ｍｇ、３．３７ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３で概説した一般的方法に従って、表題化合物（７４０ｍｇ、＞１００％）を黄色固体として得た。$C_{13}H_{16}BNO_3$+H^+ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値246.1; 実測値:
246.4. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.80
(dd, J = 8.0, 0.5 Hz, 1H), 1.39 (s, 12H).

【０４９９】

中間体１２７：６－（１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０５００】

【化１６１】



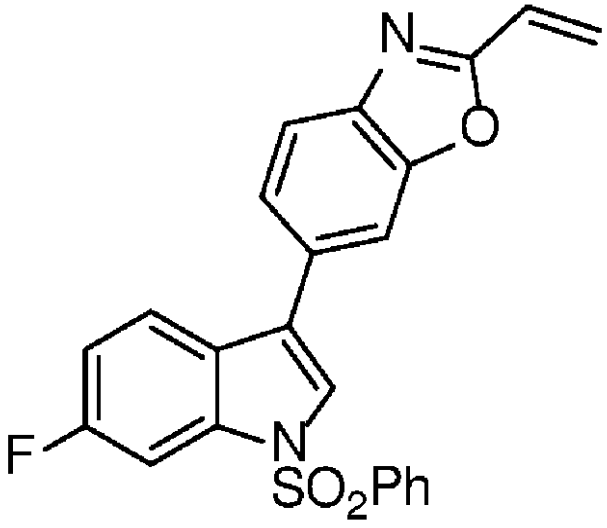
１－ベンゼンスルホニル－３－ヨード－１Ｈ－インドール（５００ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）および６－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－ベンゾオキサゾール（４４２ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）から出発し、中間体９０で概説した一般的方法に従って、表題化合物（３４０ｍｇ、７０％）を黒色固体として得た。$C_{21}H_{14}N_2O_3S$+H^+
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
375.1; 実測値: 375.5.

【０５０１】

中間体１２８：６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－ビニルベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０５０２】

【化１６２】



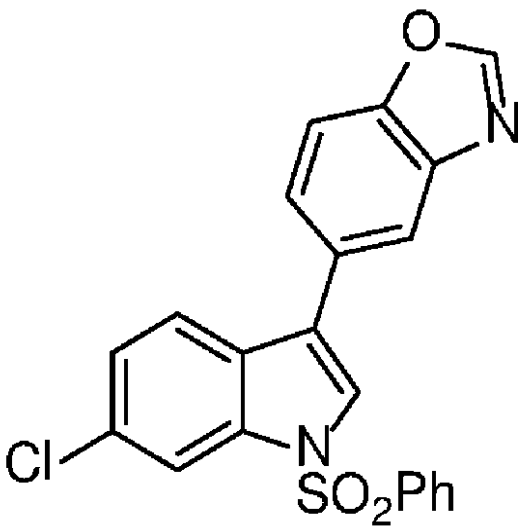
６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－ビニルベンゾ［ｄ］オキサゾール（３．０ｇ、１１．０７ｍｍｏｌ）および６－フルオロ－３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体１、４．８ｇ、１２．１８ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３２で概説した一般的方法に従って、２．３ｇ（５０％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{23}H_{15}FN_2O_3S+H^+$ $[M+H]^+$のLC-Ms: 計算値419.1; 実測値: 419.6. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 7.95 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.85 - 7.74 (m, 2H), 7.72 (q, J = 5.1 Hz, 3H), 7.60 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 3H), 7.08 (td, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 17.6, 11.1 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 11.2 Hz, 1H).

【０５０３】

中間体１２９：５－（６－クロロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０５０４】

【化１６３】



１－ベンゼンスルホニル－６－クロロ－３－ヨード－１Ｈ－インドール（５６８ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）および５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体４２、５００ｍｇ、２．０４ｍ

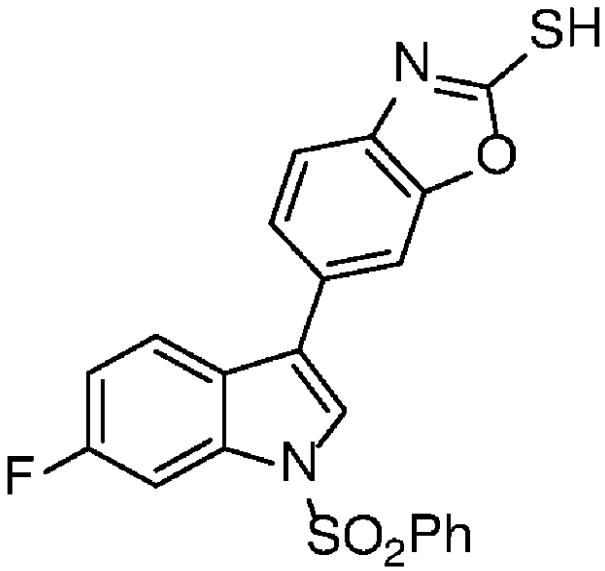
ｍｏｌ）から出発し、中間体３２で概説した一般的方法に従って、３４０ｍｇ（６１％）の表題化合物を白色固体として得た。
$C_{21}H_{13}ClN_2O_3S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値409.0;
実測値: 409.5. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 8.82 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H).

【０５０５】

中間体１３０：６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－チオール

【０５０６】

【化１６４】



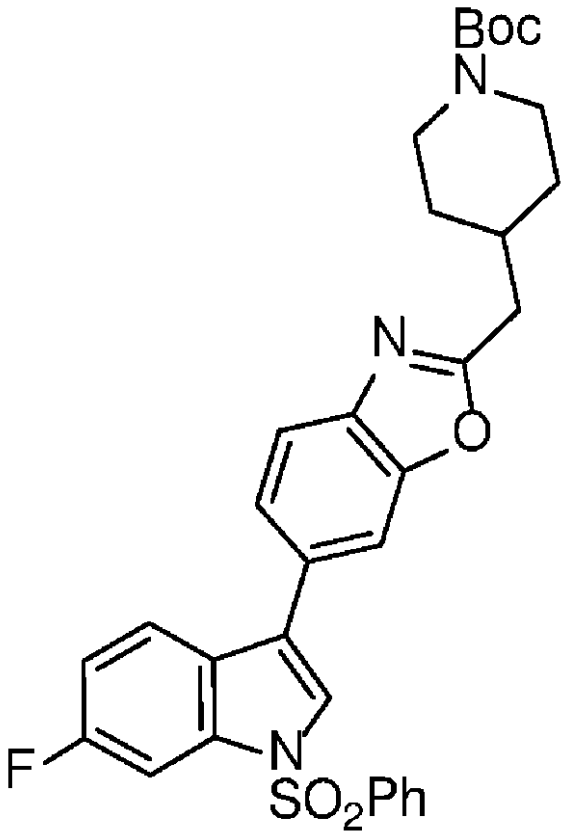
エタノール（２０ｍＬ）中の２－アミノ－５－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フェノール（中間体６９、３００ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）およびＫＯＨ（６３ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ、８５％）の混合物に、CS_2（２ｍＬ、３３．１６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で終夜撹拌した。溶媒を除去して、４５０ｍｇ（粗製）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{21}H_{13}FN_2O_3S_2-H^-$
$[M-H]^-$のLC-MS: 計算値
423.1; 実測値: 423.3.

【０５０７】

中間体１３１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０５０８】

【化１６５】



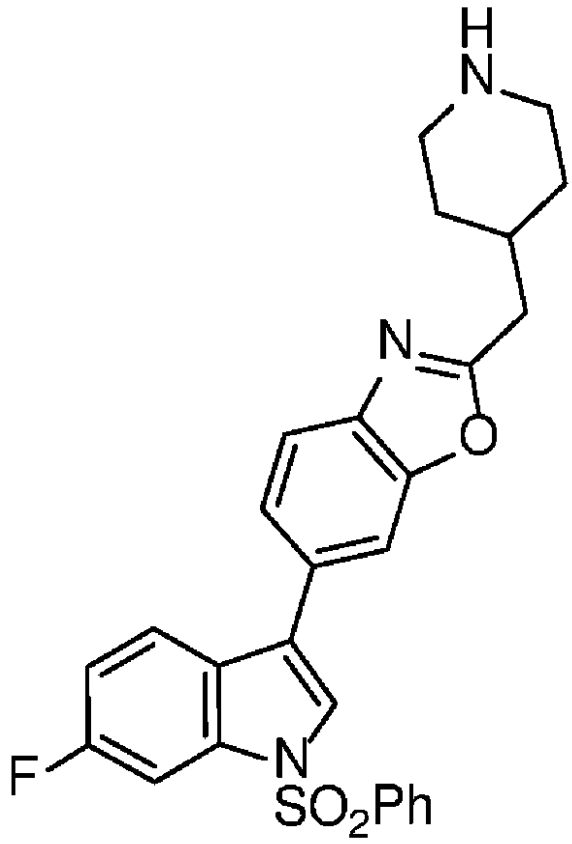
ＤＣＭ（２５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノ－２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）の溶液に、Me_3OBF_4（３０６ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2下室温で終夜撹拌した後、２－アミノ－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェノール（中間体６９、８７２ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４０℃で２時間、次いで室温で終夜撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を、ＰＥ－ＥＡ（５／１～１／１）を用いるシリカゲルカラムにより精製して、３５０ｍｇの表題化合物（２８％）を黄色固体として得た。$C_{32}H_{32}FN_3O_5S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
590.2; 実測値: 590.2.

【０５０９】

中間体１３２：６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イルメチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０５１０】

【化１６６】



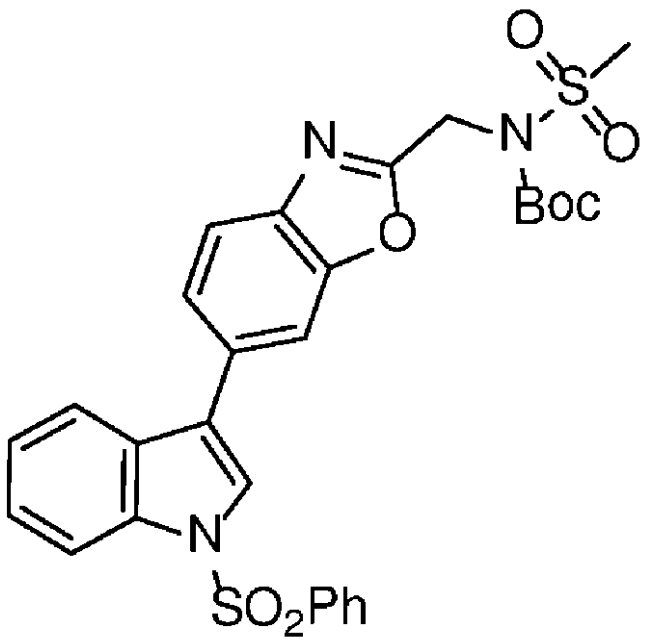
ＥＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＡ－ＨＣｌ（２ｍＬ、３Ｎ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮して、表題生成物（２４９ｍｇ、１００％）を黄色固体として得た。$C_{27}H_{24}FN_3O_3S+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値 490.2; 実測値: 490.2.

【０５１１】

中間体１３３：ｔｅｒｔ－ブチルメチルスルホニル（（６－（１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）カルバメート

【０５１２】

【化１６７】



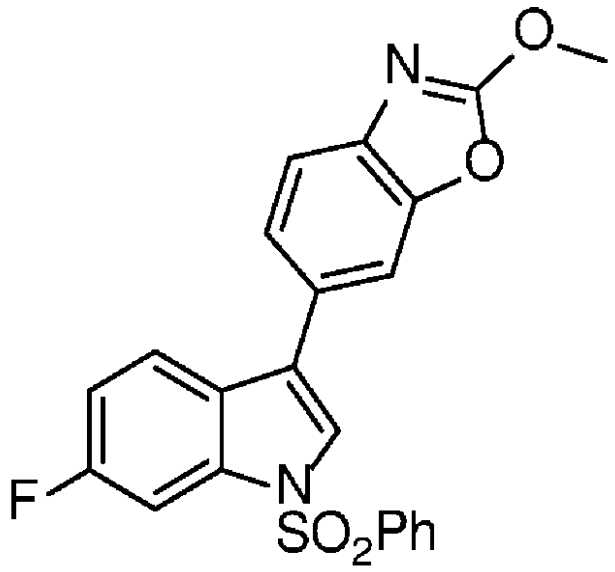
ＤＭＦ（６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルメチルスルホニルカルバメート（９００ｍｇ、４．６２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１．３ｇ、９．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、２－（クロロメチル）－６－（１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体７９、１．４９ｇ、３．５２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で９時間撹拌した。反応混合物を濾過した。濾液を水（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（６０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝６／１～３／１）により精製して、１．２５ｇ（６１％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{28}H_{27}N_3O_7S_2+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値582.1; 実測値: 582.7. ^1H NMR
(400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]:8.22 (s, 1H),
8.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.09 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

【０５１３】

中間体１３４：６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メトキシベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０５１４】

【化１６８】



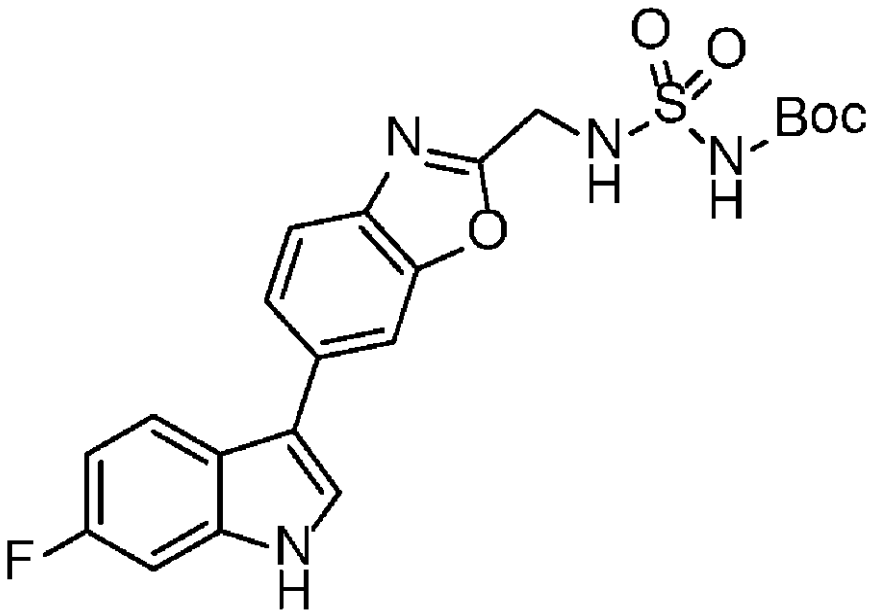
２－アミノ－５－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フェノール（中間体６９、２００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、テトラメトキシ－メタン（１．４０ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）およびトルエン－４－スルホン酸（２０ｍｇ、触媒）の混合物を、１００℃で４時間撹拌した。混合物を冷却し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１から５／１）により精製して、１２０ｍｇ（５４％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{22}H_{15}FN_2O_4S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値423.1;
実測値: 423.6. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)
δ [ppm]: 7.95 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 3H), 7.52 - 7.48 (m,2H), 7.45 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.06(td, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H).

【０５１５】

中間体１３５：ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ｛［６－（６－フルオロインドール－３－イル）ベンゾオキサゾール－２－イル］メチル｝スルホンアミド

【０５１６】

【化１６９】



ジクロロメタン（０．８７ｍＬ）中のクロリドスルホニルイソシアネート（０．９５ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）の溶液を、氷浴中で冷却した。ｔｅｒｔ－ブタノール（０．１１ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を添加し、次いでこれを室温で１時間撹拌した。フラスコに、Ｃ－［６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゾオキサゾール－２－イル］－メチルアミン塩酸塩（化合物７６、３１７ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン（５ｍＬ）を入れた。氷塩浴を用いて－１５℃に冷却した後、ｔｅｒｔブチル［クロロスルホニル］カルバメートの溶液（上記の通り調製した）を添加した。１０分間撹拌した後、トリエチルアミン（６０６ｍｇ、６．６ｍｍｏｌ）を添加した。冷浴を取り外し、反応物を１０℃に加温した。反応をＴＬＣによりモニターした。反応が終わったら、混合物をジクロロメタンで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／メタノール＝４０／１～２０／１）により精製して、２４０ｍｇ（５２％）を黄色固体として得た。$C_{21}H_{21}FN_4O_5S+H^+$

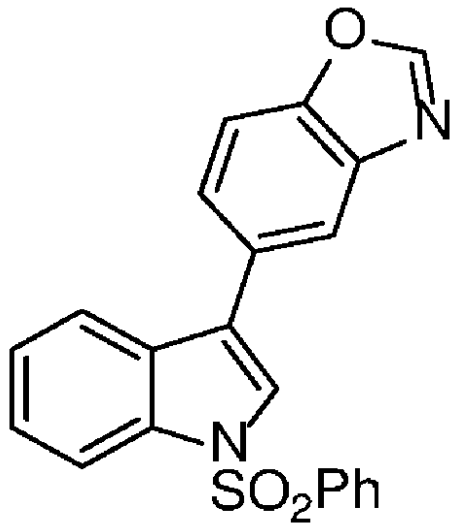
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値461.1;
実測値: 461.6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.48 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

【０５１７】

中間体１３６：５－（１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０５１８】

【化１７０】



３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（６２５ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）および５－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－ベンゾオキサゾール（４００ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３２で概説した一般的方法に従って、５２５ｍｇ（８６％）の表題化合物を黄色固体として得た。

$C_{21}H_{14}N_2O_3S+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値375.1;

実測値: 375.4

^1H NMR

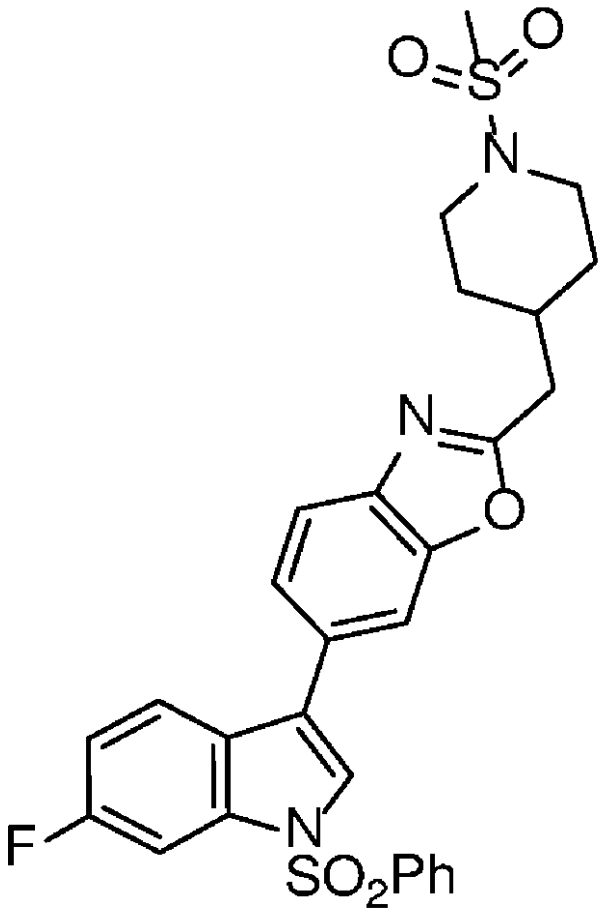
(300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 8.81 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 3H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 3H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H).

【０５１９】

中間体１３７：６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０５２０】

【化１７１】



ＤＣＭ（６ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イルメチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体１３２、３００ｍｇ、０．６１３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（１８６ｍｇ，１．８４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。次いで、メタンスルホニルクロリド（８４ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）を０℃で混合物中に添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。H_2O（１０ｍＬ）を添加した。混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、ＰＥ－ＥＡ（４／１～１／１）を用いるシリカゲルカラムにより精製して、２７５ｍｇ（６８％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{28}H_{26}FN_3O_5S_2+H^+$

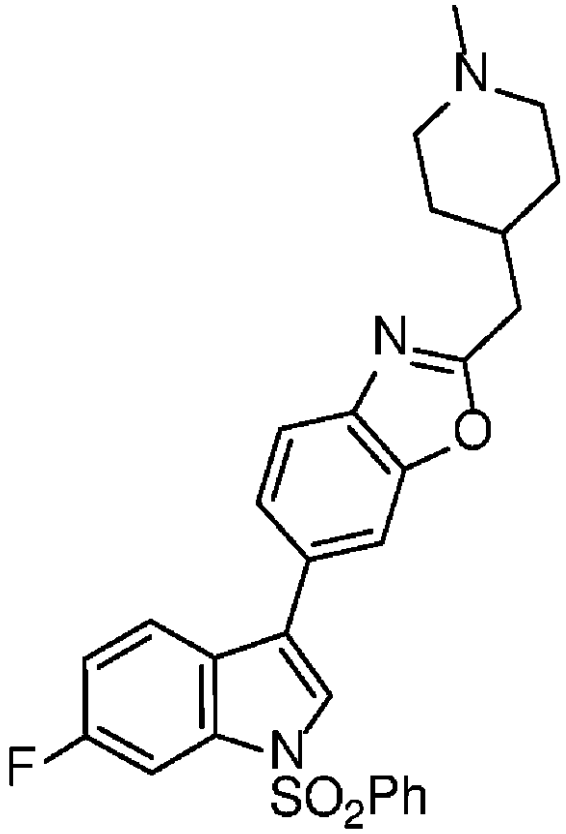
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
568.1; 実測値: 568.1.

【０５２１】

中間体１３８：６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０５２２】

【化１７２】



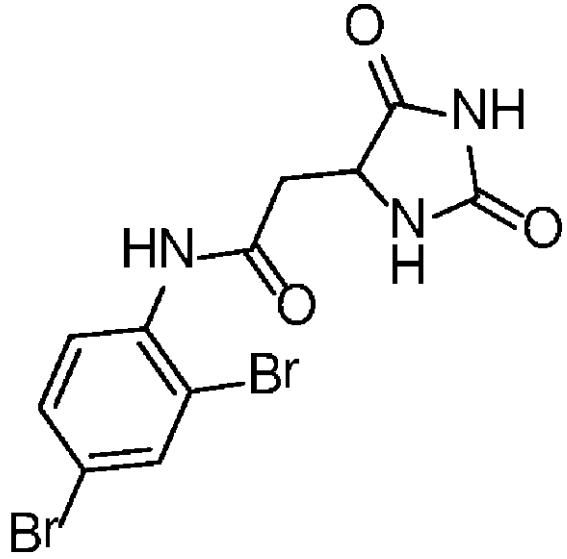
ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（６／３ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イルメチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体１３２、３３０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＡｃＯＨ（１２２ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）、CH_2O／H_2O（３７％、２７１ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（４２８ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３時間撹拌した後、これをH_2O（１０ｍＬ）でクエンチした。混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ×３）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、ＤＣＭ－ＭｅＯＨ（１００／２）を用いるシリカゲルカラムにより精製して、２５０ｍｇ（７４％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{28}H_{26}FN_3O_3S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値504.2;
実測値: 504.2.

【０５２３】

中間体１３９：Ｎ－（２，４－ジブロモフェニル）－２－（２，５－ジオキソイミダゾリジン－４－イル）アセトアミド

【０５２４】

【化１７３】



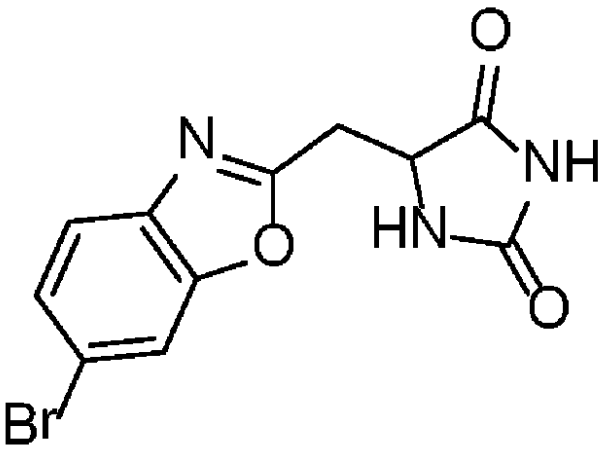
ＤＭＦ（５０ｍＬ）中のヒダントイン－５－酢酸（１．００ｇ、６．３２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２．８６ｇ、７．５２ｍｍｏｌ）および２，４，６－コリジン（１．４２ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で０．５時間撹拌した後、２，４－ジブロモアニリン（１．４５ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１２時間撹拌した後、これを水およびＥｔＯＡｃに注ぎ入れた。沈殿物を真空濾過により収集して、４５０ｍｇ（２０％）の粗表題化合物を白色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{11}H_9Br_2N_3O_3+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値389.9;
実測値: 389.6. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 10.62 (br s, 1H), 9.64 (br s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 2 H), 4.31 (td, J = 6.6, 4.2 Hz, 1H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.75 -2.50 (m, 1H).

【０５２５】

中間体１４０：５－（（６－ブロモベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）イミダゾリジン－２，４－ジオン

【０５２６】

【化１７４】



ＤＭＦ（５ｍＬ）中のＮ－（２，４－ジブロモフェニル）－２－（２，５－ジオキソイミダゾリジン－４－イル）アセトアミド（中間体１４１、２００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１０６ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）、ＣｕＢｒ（１５０ｍｇ、１．０５ｍ

ｍｏｌ）およびピリジン（０．５ｍＬ）の混合物を、マイクロ波反応器内１４０℃で２時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃと飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液との間で分配した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１／１～ＥｔＯＡｃ）により精製して、７５ｍｇ（４７％）の表題化合物を黄色半固体として得た。$C_{11}H_8BrN_3O_3$-H^-

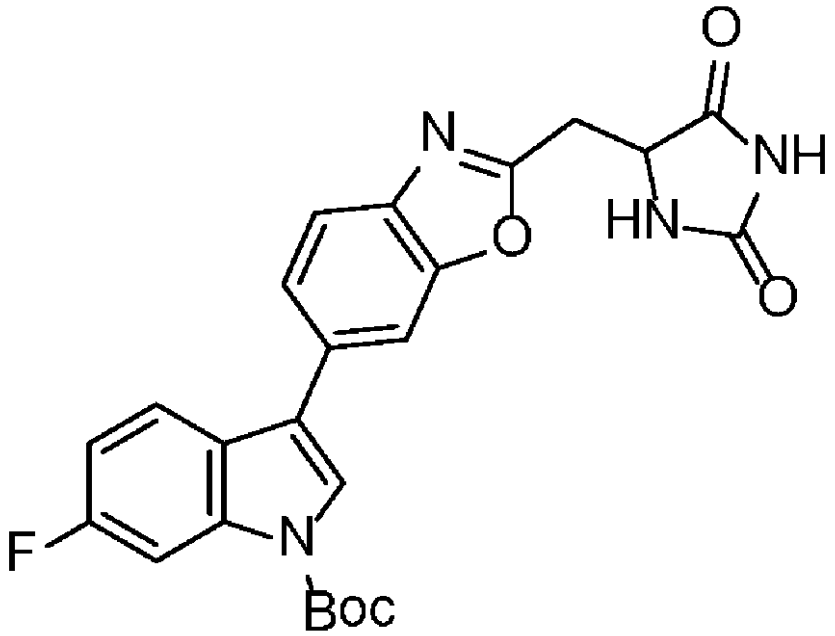
$[M-H]^-$のLC-MS: 計算値
308.0; 実測値: 307.8.

【０５２７】

中間体１４１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（（２，５－ジオキソイミダゾリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

【０５２８】

【化１７５】



５－（（６－ブロモベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）イミダゾリジン－２，４－ジオン（中間体１４２、３１０ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（中間体２、５４３ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３２で概説した一般的方法に従って、５０ｍｇ（１１％）の表題化合物を黄色固体として得た。

$C_{24}H_{21}FN_4O_5$+H^+

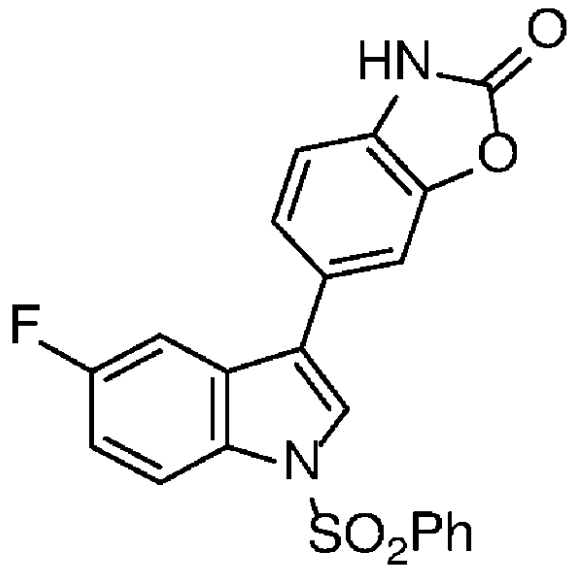
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値465.2;
実測値: 464.8. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4)
δ [ppm]: 7.94 (dd, J = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H). 7.80 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 9.6, 8.7, 2.3 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 7.2, 4.6 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 16.3, 4.6 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 16.3, 7.2 Hz, 1H), 1.71 (s, 9H).

【０５２９】

中間体１４２：６－（５－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

【０５３０】

【化１７６】



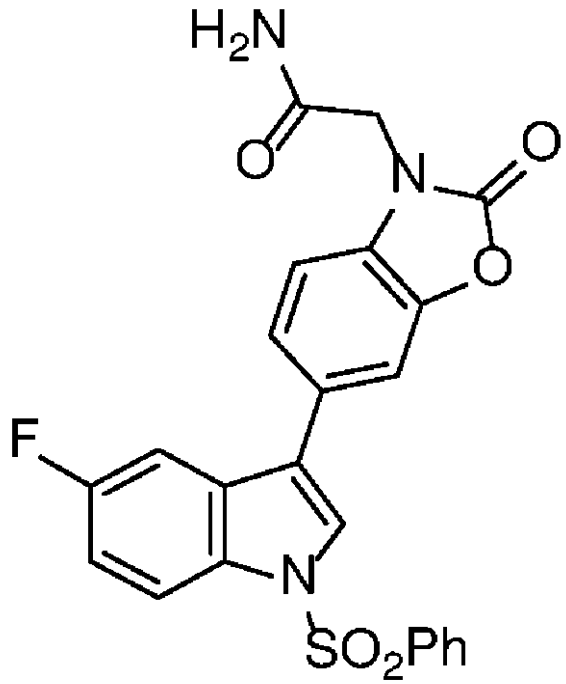
無水ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の２－アミノ－５－（１－ベンゼンスルホニル－５－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フェノール（７７０ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）およびＣＤＩ（３５９ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（１．６８ｍＬ）を窒素下で添加した。混合物を窒素下室温で１２時間撹拌した。反応物を水（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（６０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、８２０ｍｇ（１００％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{21}H_{13}FN_2O_4S$-H^-
$[M-H]^-$のLC-MS: 計算値407.1;
実測値: 407.5. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.79 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.03 (dd, J = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 3H), 7.50 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

【０５３１】

中間体１４３：２－（６－（５－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－オキソベンゾ［ｄ］オキサゾール－３（２Ｈ）－イル）アセトアミド

【０５３２】

【化１７７】



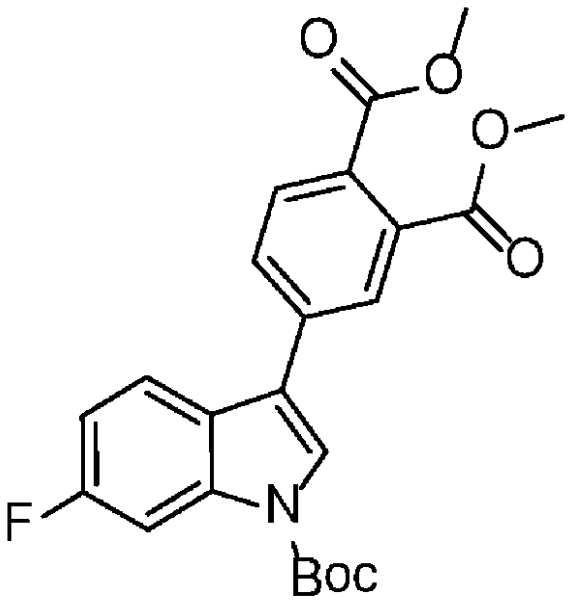
ＮＭＰ（２０ｍＬ）中の６－（５－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン（４００ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（５４２ｍｇ、３．９２ｍｍｏｌ）の溶液に、２－ブロモアセトアミド（１３５ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を水（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（６０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、１８３ｍｇ（８１％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{23}H_{16}FN_3O_5S$-H^-
$[M-H]^-$のLC-MS: 計算値464.1;
実測値:464.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 8.22 (s, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 2H), 8.04 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 4.50 (s, 2H).

【０５３３】

中間体１４４：ジメチル４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フタレート

【０５３４】

【化１７８】



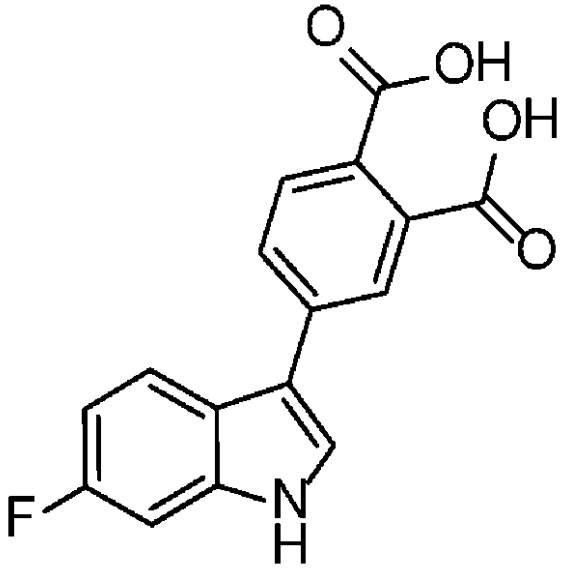
４－ブロモ－フタル酸ジメチルエステル（３６２ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）および６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体２、４００ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３２で概説した一般的方法に従って、表題化合物（４００ｍｇ、７２％）を赤色固体として得た。$C_{23}H_{22}FNO_6$+H^+ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値428.1; 実測値:
428.6. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] : 7.97 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88
(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H),7.77(s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.70 (s, 9H).

【０５３５】

中間体１４５：４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フタル酸

【０５３６】

【化１７９】



メタノール（１０ｍＬ）中の６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－［

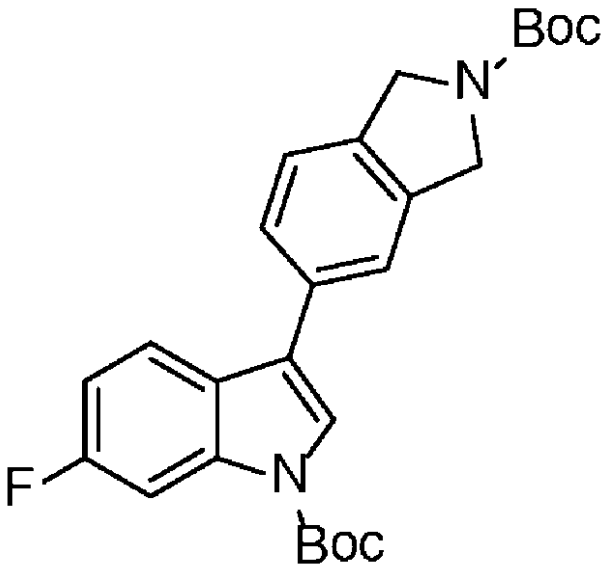
１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体１４６、３６０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（１３５ｍｇ、３．３７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で撹拌した。２時間後、ＮａＯＨ（１３５ｍｇ、３．３７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をさらに４時間撹拌した。溶媒を除去した。残留物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ｐＨを１～２に調整した。混合物をＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。溶媒を除去して、１８０ｍｇ（７２％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{16}H_{10}FNO_4$-H^- [M-H]$^-$のLC-MS: 計算値298.1; 実測値:
298.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 12.99 (brs, 2H), 11.64 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H),
7.88 (dt, J = 6.6, 3.0 Hz, 3H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 9.4, 2.4 Hz, 1H).

【０５３７】

中間体１４６：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）イソインドリン－５－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

【０５３８】

【化１８０】



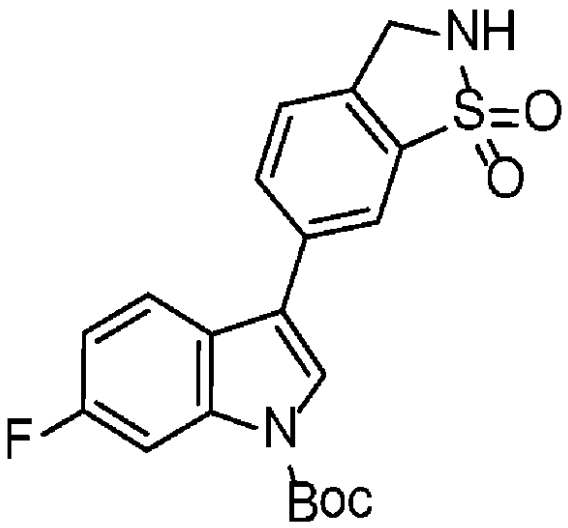
ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（中間体２、２６０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）および５－ブロモ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２７８ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３２で概説した一般的方法に従って、１７８ｍｇ（５５％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{26}H_{29}FN_2O_4$+H^+-56
[M+H-56]$^+$のLC-MS: 計算値397.2;
実測値: 397.6. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)
δ [ppm]: 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.74 - 7.59 (m, 2H),
7.53-7.45(m, 2H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 4.76 - 4.71 (m, 4H),
1.69 (s, 9H), 1.54 (s, 9H).

【０５３９】

中間体１４７：ｔｅｒｔ－ブチル３－（１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－６－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

【０５４０】

【化１８１】



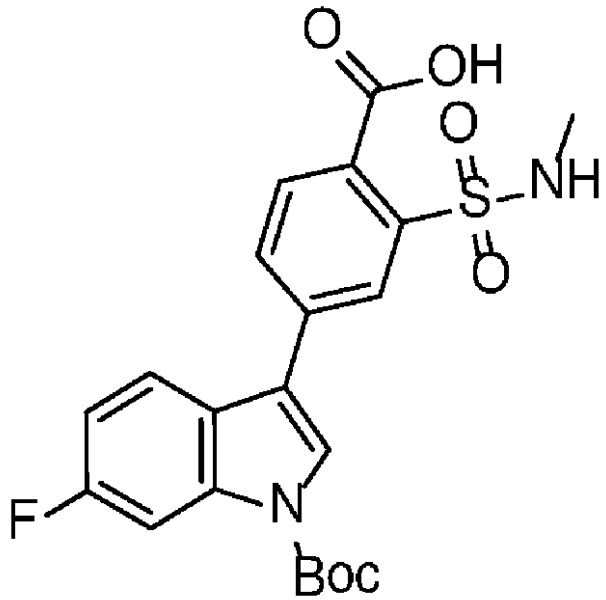
６－ブロモ－２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｄ］イソチアゾール１，１－ジオキシド（７０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）および６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体２、１３９ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３２で概説した一般的方法に従って、５０ｍｇ（２９％）の表題化合物を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.03 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H),
7.92 - 7.83 (m, 3H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H),
4.46 (s, 2H), 1.66 (s, 9H).

【０５４１】

中間体１４８：４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（Ｎ－メチルスルファモイル）安息香酸

【０５４２】

【化１８２】



６－ブロモ－２－メチルベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３（２Ｈ）－オン１，１－ジオキシド（４００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）および６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－インドール－１－カルボン

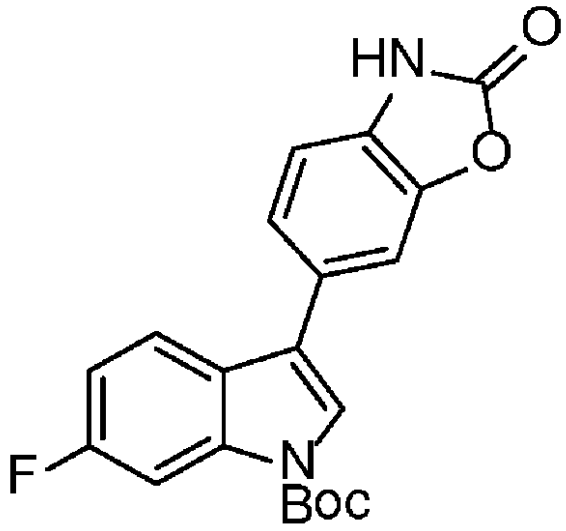
酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体２、７９０ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３２で概説した一般的方法に従って、１５０ｍｇ（２５％）の表題化合物を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 9.65 (s, 1H), 7.98 - 7.75 (m, 6H), 7.27 (td, J = 9.2, 2.8
Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.66 (s, 9H).

【０５４３】

中間体１４９：ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（２－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

【０５４４】

【化１８３】



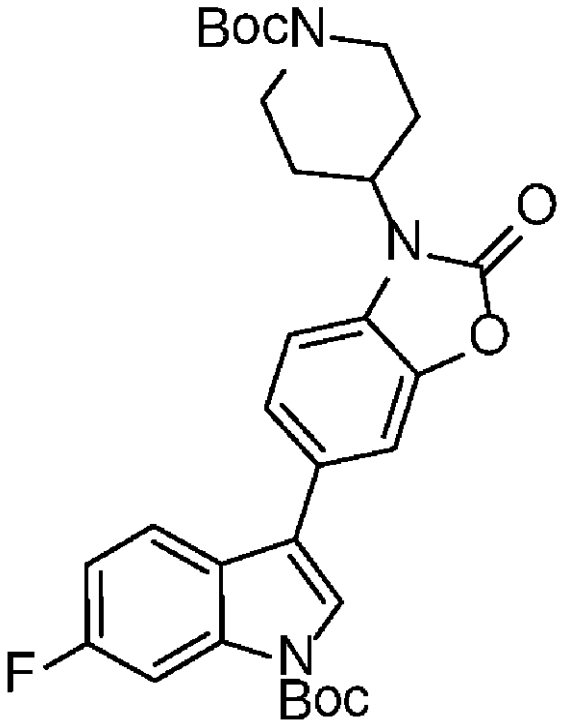
６－ブロモ－３Ｈ－ベンゾオキサゾール－２－オン（６００ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ）および６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体２、１．２１ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）から出発し、中間体３２で概説した一般的方法に従って、４５０ｍｇ（４５％）の表題化合物を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 8.56 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 1.70 (s, 9H).

【０５４５】

中間体１５０：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

【０５４６】

【化１８４】



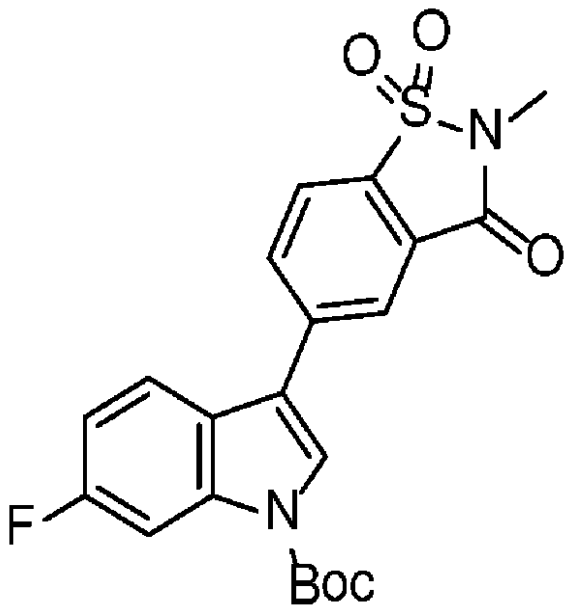
無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の６－フルオロ－３－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－ベンゾオキサゾール－６－イル）－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体１５１、４５０ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３６９ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）およびPPh_3（４８０ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＩＡＤ（３７０ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物をN_2下室温で１６時間撹拌した後、これをＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３０／１から１０／１）および分取ＴＬＣ（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により精製して、１２５ｍｇ（１７％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{30}H_{34}FN_3O_6+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値552.2;
実測値: 552.8. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)
δ [ppm]: 7.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.70 (s, 9H), 1.51 (s, 9H).

【０５４７】

中間体１５１：ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（２－メチル－１，１－ジオキシド－３－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

【０５４８】

【化１８５】



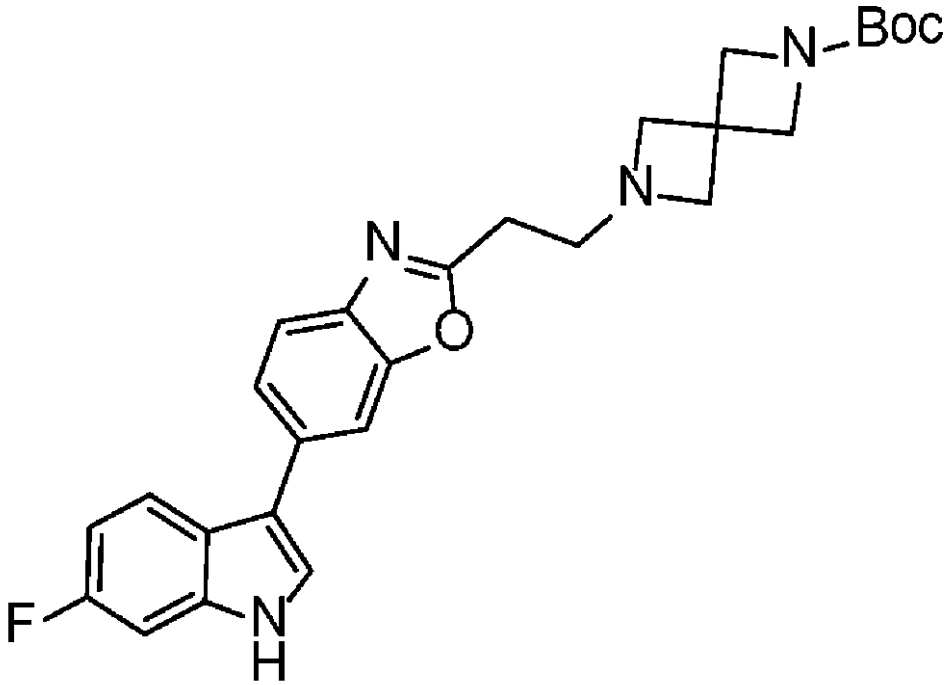
アセトン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（１，１－ジオキシド－３－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（化合物１３０ステップ１、２４６ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（２４５ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＭｅＩ（１２６ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を４０℃で終夜撹拌した。反応物を濾過し、濃縮し、ＭｅＯＨ中ですり混ぜて、６０ｍｇ（２４％）の表題化合物を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 8.43 - 8.38 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97 - 7.91
(m, 2H), 7.28 (td, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.67 (s, 9H).

【０５４９】

中間体１５２：ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）エチル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート

【０５５０】

【化１８６】



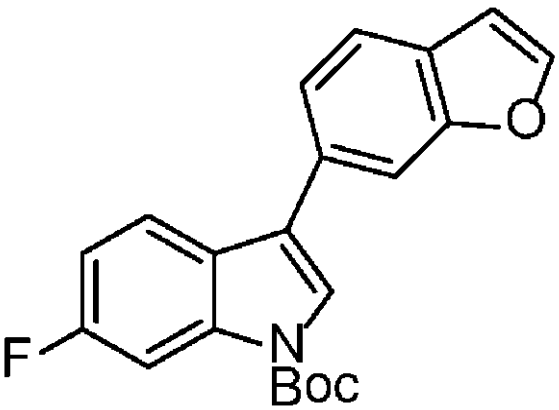
５０℃の乾燥ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－ビニルベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体１２８、１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２，６－ジアザ－スピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１４６ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ；Ｏｒｇ．ｌｅｔｔ．、２００８、１０、３５２５により報告されている手順に従って作製した）を添加した。混合物を５０℃で終夜撹拌した。溶媒を除去した。残留物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、２００ｍｇの表題化合物を白色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

【０５５１】

中間体１５３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ベンゾフラン－６－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

【０５５２】

【化１８７】



１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモベンゾ［ｂ］フラン（１００ｍｇ、０．５０７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（中間体２、１８０ｍｇ、０．５０７ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２１

０ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１９ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で１５時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物を分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／石油エーテル＝１／１０）により精製して、１１２．８ｍｇ（６３％）の表題化合物を得た。$C_{21}H_{18}FNO_3$+H^+ [M+H]$^+$のLC-MS: 計算値: 351.1; 実測値: 351.8. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 7.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.71-7.67 (m,
3H),7.50 (dd, J = 8.0 Hz,1.6Hz, 1H),7.06 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 1.70 (s, 9H).

【０５５３】

Ｉ．２．最終化合物の合成

化合物１：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール

ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール（中間体４；３９０ｍｇ；１．００ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（２００ｍｇ；５．００ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応混合物を８０℃で２時間撹拌し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１～２／１）により精製して、５０ｍｇ（２０％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{15}H_{10}FN_3$+H^+ [M+H]$^+$のLC-MS: 計算値252.1; 実測値: 252.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 12.94 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (dd, J =
8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 9.3, 8.8, 2.2 Hz, 1H).

【０５５４】

化合物２：２－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセトアミド

ＤＭＦ（１６．５ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール（中間体４；３００ｍｇ；０．７７ｍｍｏｌ）、２－ブロモアセトアミド（１．０５ｇ；７．６１ｍｍｏｌ）、ＫＩ（２９０ｍｇ；１．７５ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（９８６ｍｇ；７．１３ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下６０℃で４８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、濾過し、濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、２５ｍｇ（１１％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{17}H_{13}FN_4O$+H^+ [M+H]$^+$のLC-MS: 計算値309.1; 実測値: 308.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.46 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H),
7.80 - 7.77 (m, 2H), 7.76 - 7.73 (m, 2H), 7.55 (br s, 1H), 7.46 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.22 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4, 1H), 5.11 (s, 2H).

【０５５５】

化合物３：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－インダゾール塩酸塩

６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－インダゾール塩酸塩および６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イルメチル）－２Ｈ－インダゾール塩酸塩（中間体６；１３６ｍｇ；０．２６ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、緩衝剤として０．１％ＨＣｌを用いる分取ＨＰＬＣによる精製後に、３ｍｇ（３％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{21}H_{21}FN_4$+H^+ [M+H]$^+$のLC-MS: 計算値349.2; 実測値: 349.0. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.52 (s, 1H), 9.26 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.39 (s,
1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 - 771 (m, 2H), 7.41 (d,

J = 8.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 9.4, 8.8, 2.3 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.18 - 3.18 (m, 2H), 2.91 - 2.72 (m, 2H), 2.38 - 2.22 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 2H), 1.58 - 1.40 (m, 2H).

【０５５６】

化合物４：１－（４－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エタノン

１－（４－（（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エタノン（中間体７；２６７ｍｇ；０．５０ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、分取ＨＰＬＣによる精製後に、１２ｍｇ（６％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{23}H_{23}FN_4O$-H^- $[M-H]^-$のLC-MS: 計算値389.2; 実測値:
389.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.51 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H),
7.87 (s, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 9.4, 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 3H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.56 - 1.44 (m, 2H), 1.30 - 1.16 (m, 2H).

【０５５７】

化合物５：３－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）プロパンアミド

３－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）プロパンアミド（中間体８；９５ｍｇ；０．２１ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ）による精製後に、３５ｍｇ（５３％）の表題化合物を白色固体として得た。
$C_{18}H_{15}FN_4O$+H^+
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値323.1;
実測値: 323.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.48 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H),
8.03 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.24 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 9.4, 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.87 (br s, 1H), 4.64 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

【０５５８】

化合物６：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール

６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール塩酸塩および６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イル）－２Ｈ－インダゾール塩酸塩（中間体１０；７００ｍｇの粗製物；１．３７ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、分取ＨＰＬＣによる精製後に、１２．３ｍｇ（３％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{20}H_{19}FN_4$+H^+ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値335.2; 実測値:
334.9. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.49 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 9.0, 5.4 Hz, 1H),
7.88 (s, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 9.7, 8.9, 2.4 Hz, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 2H).

【０５５９】

化合物７：１－（４－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）エタノン

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール（化合物６；３００ｍｇ；０．９０ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（５．０ｍＬ；３６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＡｃＣｌ（８４．６ｍｇ；１．０８ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。混合物を１時間撹拌し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）でクエンチした。水層をＤＣＭ（６０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、１５ｍｇ（４％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{22}H_{21}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値377.2; 実測値:
376.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.49 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H),
7.91 (s, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.08 - 4.95 (m, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.33 - 3.27 (m, 1H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.10 - 1.88 (m, 4H).

【０５６０】

化合物８：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール

５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール（中間体１２；２７０ｍｇの粗製物；０．４５ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、分取ＨＰＬＣによる精製後に、４０ｍｇ（３２％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{15}H_{10}FN_3+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値252.1; 実測値:
252.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 13.02 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H),
7.86 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 9.7, 8.8, 2.4 Hz, 1H).

【０５６１】

化合物９：２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセトアミド

２－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセトアミドおよび２－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）アセトアミド（中間体１３；３５３ｍｇ；０．７９ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、分取ＨＰＬＣおよびキラル分取ＨＰＬＣによる精製後に、３４．１ｍｇ（１４％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{17}H_{13}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値309.1; 実測値:
308.9. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.39 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (dd, J =
8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 3H), 7.58 (br s, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.23 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 9.5, 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H).

【０５６２】

化合物１０：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－インダゾール

１，４－ジオキサン中飽和ＨＣｌ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体１５；１．１８ｇ；２．６３ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。水層をＮａＯＨ水溶液でｐＨ＝１３に塩基性化し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝８／１）により精製して、

３１ｍｇ（３３％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{21}H_{21}FN_4+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値349.2; 実測値:
349.0. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.42 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H),
7.86 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 3H), 7.30 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 2.86 - 2.71 (m, 2H), 2.30 - 2.13 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.55 - 1.36 (m, 2H).

【０５６３】

化合物１１：１－（４－（（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エタノン

５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－インダゾール（化合物１０；２０４ｍｇ；０．５９ｍｍｏｌ）から出発し、化合物７で概説した一般的方法に従って、分取ＨＰＬＣによる精製後に、６５ｍｇ（２８％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{23}H_{23}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値391.2; 実測値:
390.9. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (dd, J =
8.9, 5.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 9.6, 8.9, 2.3 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 3H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.54 - 1.43 (m, 2H), 1.30 - 1.00 (m, 2H).

【０５６４】

化合物１２：３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）プロパンアミド

３－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）プロパンアミドおよび３－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）プロパンアミド（中間体１６；４９２ｍｇ；１．０６ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、分取ＨＰＬＣおよびキラル分取ＨＰＬＣによる精製後に、３３．９ｍｇ（１０％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{18}H_{15}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値323.1; 実測値:
322.9. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.34 (s, 1H), 8.27 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.93 - 7.91 (m,
1H), 7.88 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.21 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (br s, 1H), 4.62 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H).

【０５６５】

化合物１３：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール

１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体１８；１８０ｍｇ；０．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサン中飽和ＨＣｌ（１０ｍＬ）を添加した。反応混合物を終夜撹拌した。得られた沈殿物を濾過により収集し、分取ＨＰＬＣにより精製して、５６ｍｇ（４０％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{20}H_{19}FN_4+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値335.2; 実測値:
334.9. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.36 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (dd, J =
8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H),

7.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.73 - 4.60 (m, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 2.76 - 2.64 (m, 2H), 2.20 (br s, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 2H).

【０５６６】

化合物１４：１－（４－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）エタノン

５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール（化合物１３；５３ｍｇ；０．１６ｍｍｏｌ）から出発し、化合物７で概説した一般的方法に従って、分取ＨＰＬＣによる精製後に、１６ｍｇ（２７％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{22}H_{21}FN_4O+H^+$ [M+H]$^+$のLC-MS: 計算値377.2; 実測値:
376.9. ^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ [ppm]: 8.25 (s, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz,
1H), 7.66 - 7.63 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.3 Hz, 1H), 4.86 - 4.66 (m, 2H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.32 - 2.00 (m, 4H), 2.18 (s, 3H).

【０５６７】

化合物１５：２－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）アセトアミド

ＤＭＦ（１６．５ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール（中間体４；３００ｍｇ；０．７７ｍｍｏｌ）、２－ブロモアセトアミド（１．０５ｇ；７．６１ｍｍｏｌ）、ＫＩ（２９０ｍｇ；１．７５ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（９８６ｍｇ；７．１３ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下６０℃で４８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、濾過し、濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、５０ｍｇ（２１％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{17}H_{13}FN_4O+H^+$ [M+H]$^+$のLC-MS: 計算値309.1; 実測値:
308.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H),
7.80 (s, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.66 (br s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.24 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H).

【０５６８】

化合物１６：１－（４－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エタノン

１－（４－（（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エタノン（中間体１９；３５８ｍｇ；０．６７ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、分取ＨＰＬＣによる精製後に、１０ｍｇ（４％）の表題化合物を白色固体として得た。
$C_{23}H_{23}FN_4O+H^+$
[M+H]$^+$のLC-MS: 計算値389.9;
実測値: 389.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.43 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.90 (dd, J =
8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J =9.6, 8.8, 2.3 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 3H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.05 - 2.90 (m, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.60 - 1.40 (m, 2H), 1.30 - 1.00 (m, 2H).

【０５６９】

化合物１７：３－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）プロパンアミド

３－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）プロパンアミド（中間体２０；７５ｍｇ；０．１６ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ）による精製後に、２０ｍｇ（３８％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{18}H_{15}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値323.1; 実測値:
323.1. ^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ [ppm]: 8.16 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H),
7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.3 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.7 Hz, 2H).

【０５７０】

化合物１８：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イル）－２Ｈ－インダゾール

化合物６の調製中、分取ＨＰＬＣによる精製後に、表題化合物（２６ｍｇ、５％）を黄色固体として得た。$C_{20}H_{19}FN_4+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値335.2; 実測値:
334.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.41 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H),
7.83 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 1H), 3.22 - 3.13 (m, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 2H), 2.16 - 1.93 (m, 4H).

【０５７１】

化合物１９：１－（４－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタノン

６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イル）－２Ｈ－インダゾール（化合物１８；３００ｍｇ；０．９０ｍｍｏｌ）から出発し、化合物７で概説した一般的方法に従って、分取ＨＰＬＣによる精製後に、２０ｍｇ（６％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{22}H_{21}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値377.2; 実測値:
376.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.42 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H),
7.80 (s, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.4, 8.7, 2.3 Hz, 1H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 4.56 - 4.43 (m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.21 - 1.86 (m, 4H), 2.07 (s, 3H).

【０５７２】

化合物２０：２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）アセトアミド

分取ＨＰＬＣおよびキラル分取ＨＰＬＣにより化合物９の位置異性体として精製した後、表題化合物（７１ｍｇ、２９％）を黄色固体として得た。$C_{17}H_{13}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値309.1; 実測値:
308.9. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (dd, J =
8.7, 5.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.55 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 9.6, 8.7 2.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H).

【０５７３】

化合物２１：１－（４－（（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エタノン

５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イルメチル）－２Ｈ－インダゾール（中間体２２；１００ｍｇ；０．２９ｍｍｏｌ）から出発し、化合物７で概説した一般的方法に従って、分取ＨＰＬＣによる精製後に、５ｍｇ（４％

）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。$C_{23}H_{23}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値391.2; 実測値:
390.9. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ [ppm]: 8.14 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H),
7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 9.7, 8.8, 2.3 Hz, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 4.11 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.63 - 1.54 (m, 2H), 1.34 - 1.13 (m, 2H).

【０５７４】

化合物２２：３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）プロパンアミド

化合物１２の調製中、分取ＨＰＬＣおよびキラル分取ＨＰＬＣによる精製後に、表題化合物（４８ｍｇ、１４％）を白色固体として得た。$C_{18}H_{15}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値323.1; 実測値:
322.9. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.39 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (dd, J =
8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J =9.3, 8.7 2.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.61 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

【０５７５】

化合物２３：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イル）－２Ｈ－インダゾール

１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体２４；１８０ｍｇ；０．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサン中飽和ＨＣｌ（１０ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌し、濾過し、分取ＨＰＬＣにより精製して、５９ｍｇ（４３％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{20}H_{19}FN_4+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値335.4; 実測値:
334.9. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.37 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (dd, J =
8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 9.7, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.59 - 4.43 (m, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.26 (br s, 1H), 2.10 - 1.89 (m, 4H).

【０５７６】

化合物２４：１－（４－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタノン

５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イル）－２Ｈ－インダゾール（化合物２３；５３ｍｇ；０．１６ｍｍｏｌ）から出発し、化合物７で概説した一般的方法に従って、分取ＨＰＬＣによる精製後に、１６ｍｇ（２７％）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。$C_{22}H_{21}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値377.4; 実測値:
376.9. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 8.25 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H),
7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.30 - 2.00 (m, 4H), 2.17 (s, 3H).

【０５７７】

化合物２５：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（中間体２７；５５０ｍｇの粗製物；０．４６ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、分取ＨＰＬＣによる精製後に、５ｍｇ（３％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{15}H_{10}FN_3+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値252.1; 実測値:
252.0. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 12.44 - 12.33 (m, 1H), 11.38 - 11.30 (m, 1H), 8.22 - 8.17
(m, 1H), 7.88 - 7.72 (m, 2H), 7.71 - 7.44 (m, 3H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.01 - 6.90 (m, 1H).

【０５７８】

化合物２６：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

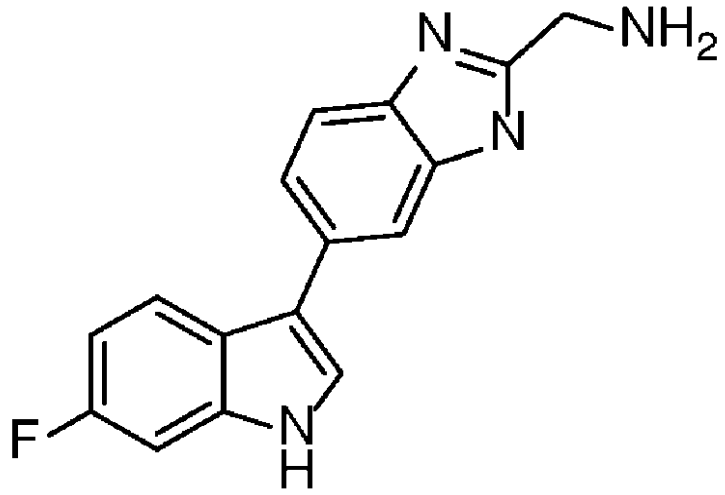
５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（中間体３０；８７０ｍｇの粗製物；１．９９ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、分取ＨＰＬＣによる精製後に、２４０ｍｇ（４５％）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。$C_{16}H_{12}FN_3+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値266.1; 実測値:
265.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 12.16 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz,
1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 9.6, 8.7, 1.9 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).

【０５７９】

化合物２７：（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メタンアミン

【０５８０】

【化１８８】



ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）カルバメート（中間体４８、４２９ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ（１２Ｍ、３ｍＬ）を添加した。得られた混合物を５１℃で３時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物を水（８０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。水相をNH_4OHでｐＨ＝１３に塩基性化し、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、７０ｍｇ（２２％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{16}H_{13}FN_4+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS:計算値281.1; 実測値:

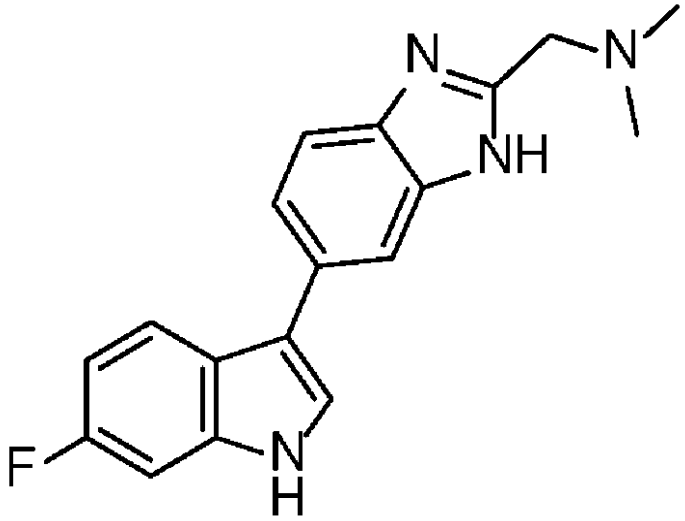
280.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]:11.34 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H),
7.61 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H).

【０５８１】

化合物２８：１－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン

【０５８２】

【化１８９】



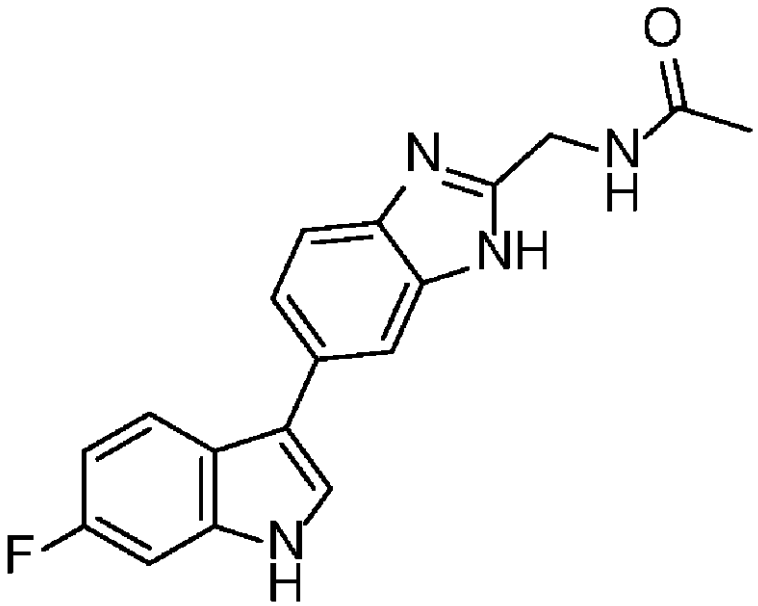
１－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（中間体５０、３９１ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、１０ｍｇ（４％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{18}H_{17}FN_4$+H^+ [M+H]$^+$のLC-MS: 計算値309.1; 実測値:
309.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 10.06- 9.46 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.6, 5.3
Hz, 1H), 7.80 - 7.62 (m, 1H), 7.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.38 (s, 6H).

【０５８３】

化合物３０：Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）アセトアミド

【０５８４】

【化１９０】



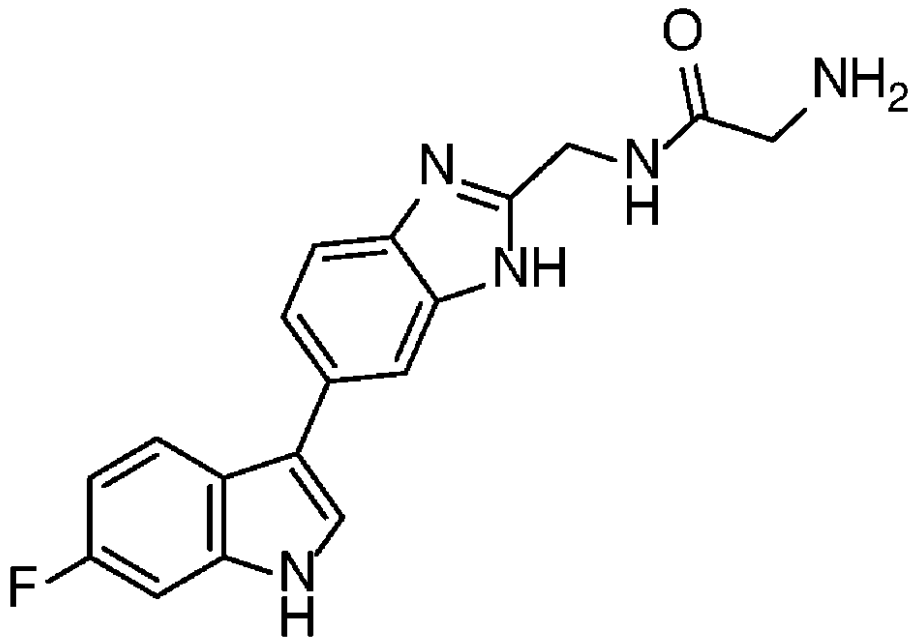
Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）アセトアミド（中間体５３、４００ｍｇの粗製物、０．７４ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、分取ＨＰＬＣによる精製後に、２０ｍｇ（９％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{18}H_{15}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値323.1; 実測値: 322.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ [ppm]: 7.76 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (td, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.03 (s, 3H).

【０５８５】

化合物３１：２－アミノ－Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）アセトアミド

【０５８６】

【化１９１】



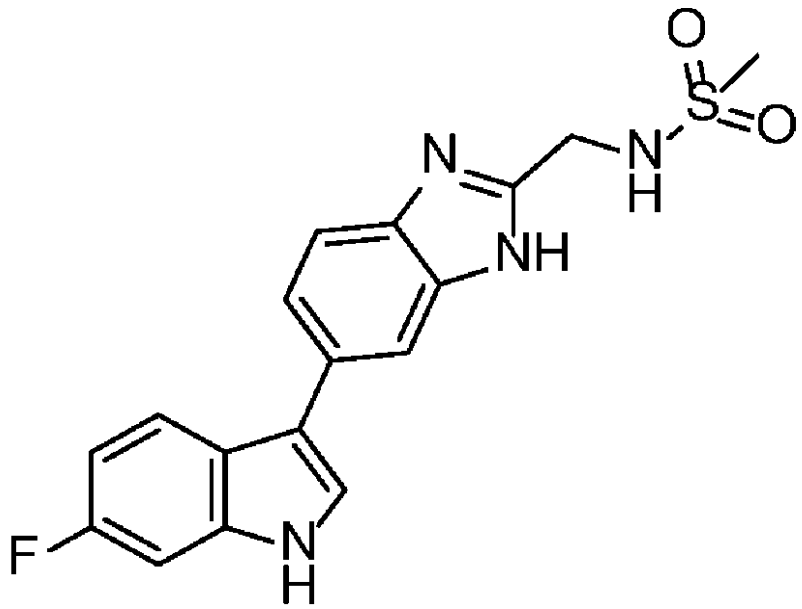
ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－（（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体５１、６５０ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＣｌ（１２Ｍ、３ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で４０分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を水（８０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。水相をNH_4OHでｐＨ＝１３まで塩基性化し、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、７０ｍｇ（１５％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{18}H_{16}FN_5O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値338.1; 実測値:
337.9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.36 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H),
7.73 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.22 (s, 2H).

【０５８７】

化合物３２：Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）メタンスルホンアミド

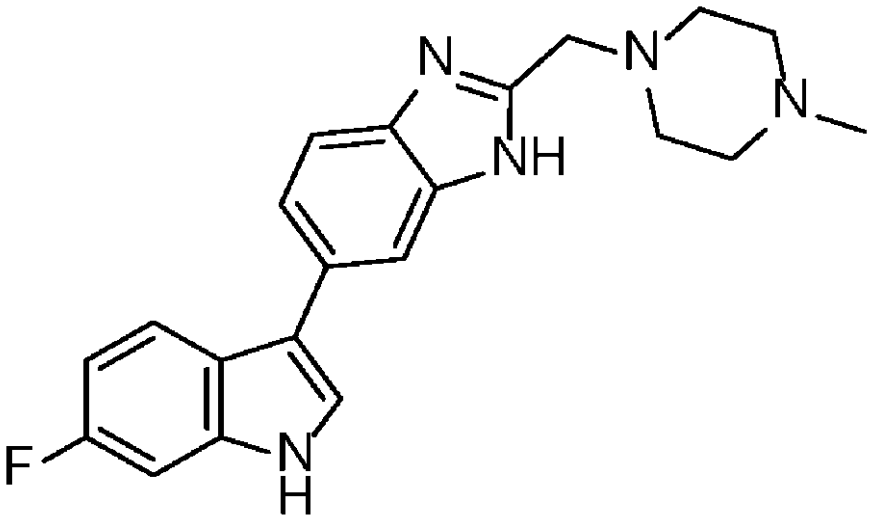
【０５８８】

【化１９２】

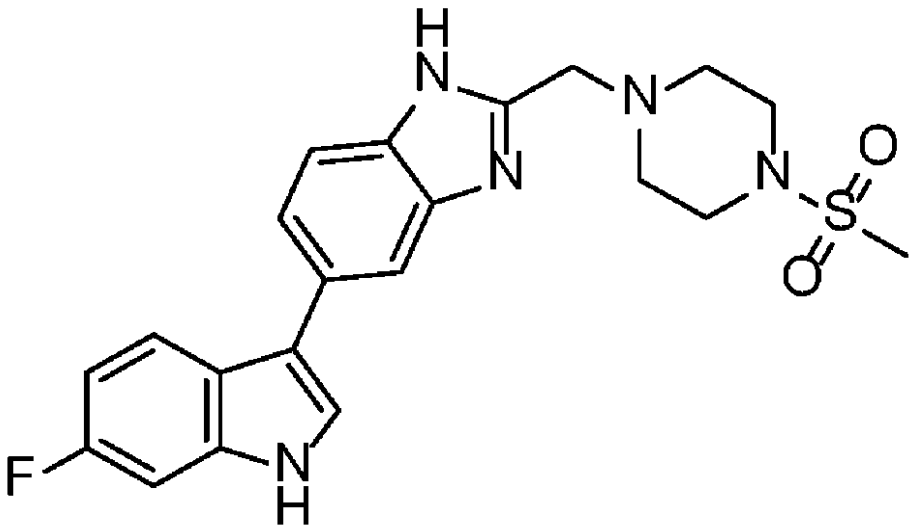


無水ＤＣＭ（２４ｍＬ）中のｃ－［６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］－メチルアミン（化合物２７、３００ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）およびEt_3N（２７０ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＭｓＣｌ（１２３ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を窒素下－１０℃で添加した。反応混合物を５℃で終夜撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）で希釈し、飽和Na_2CO_3水溶液で洗浄した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、２０ｍｇ（４４％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{17}H_{15}FN_4O_2S-H^-$
$[M-H]^-$のLC-MS: 計算値357.1;
実測値: 356.9. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ [ppm]:7.74 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (d, J =
8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 6.80 (td, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.92 (s, 3H).

【０５８９】
化合物３３：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール
【０５９０】
【化１９３】



６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（４－メチル－ピペラジン－１－イルメチル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール（中間体６０、２９０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ、粗製）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、１８ｍｇ（１１％）の表題化合物を褐色固体として得た。$C_{21}H_{22}FN_5+H^+$ $[M+H]^+$ のLC-MS: 計算値364.2; 実測値:
364.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.69 (br s, 1H), 11.10 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 -
7.84 (m, 4H), 7.28 (dd, J = 9.8, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.43 - 3.40 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 4H), 2.84 - 2.76 (m, 5H).
【０５９１】
化合物３４：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール
【０５９２】
【化１９４】



６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（４－メタンスルホニル－ピペラジン－１－イルメチル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール（

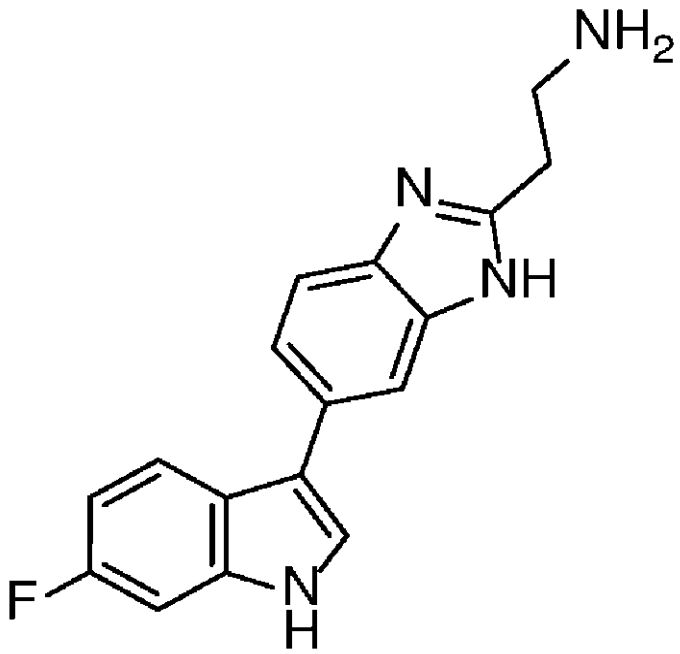
中間体６７、８０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、１５ｍｇ（２５％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{21}H_{22}FN_5O_2S+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値428.2;
実測値: 428.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)
δ [ppm]: 7.72 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H),
7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H),
3.28-3.20 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.62 - 2.52 (m, 4H).

【０５９３】

化合物３５：２－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）エタンアミン

【０５９４】

【化１９５】



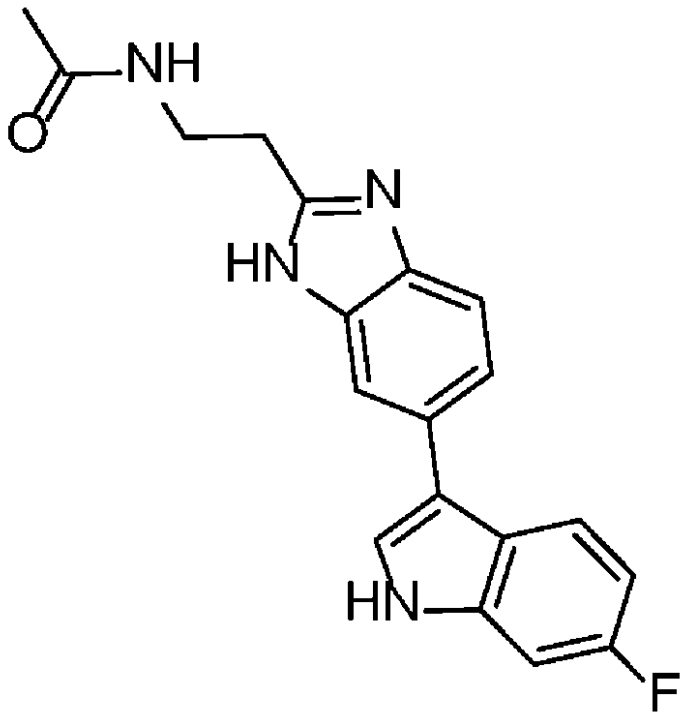
２－［６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］－エチルアミン（中間体６４、４００ｍｇ、０．９２０ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、表題化合物（４０ｍｇ、１５％）を白色固体として得た。$C_{17}H_{15}FN_4+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値295.1;
実測値:
295.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_4O-d_4) δ [ppm]: 7.86 - 7.82 (m, 2H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.14
(dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 2H).

【０５９５】

化合物３６：Ｎ－（２－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）エチル）アセトアミド

【０５９６】

【化１９６】



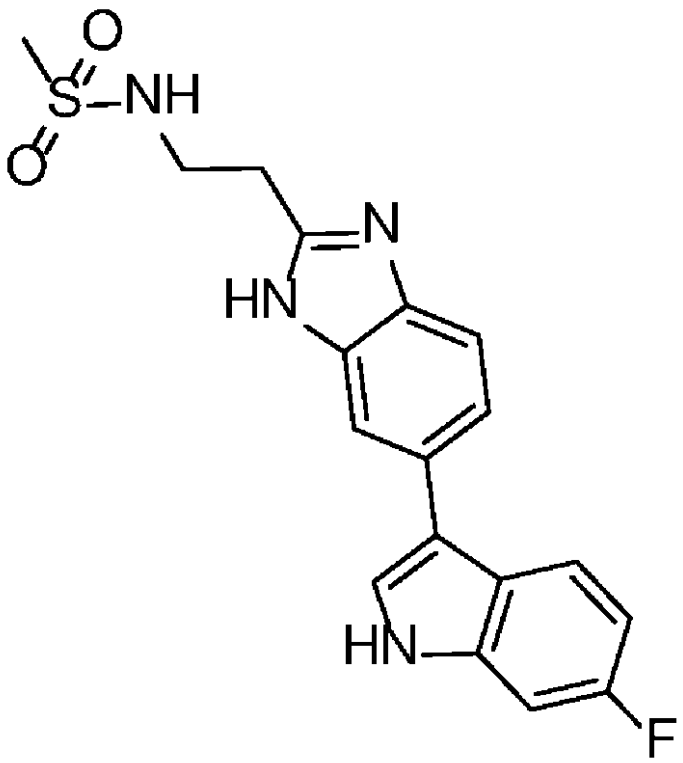
Ｎ－｛２－［６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾイミドーアゾール－２－イル］－エチル｝－アセトアミド（中間体６６、４２４ｍｇ、０．８９０ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、表題化合物（８６ｍｇ、２９％）を白色固体として得た。$C_{19}H_{17}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$ のLC-MS: 計算値337.1; 実測値:
337.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_4O-d_4) δ [ppm]: 7.70 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.47 - 7.40
(m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 9.2, 2.4Hz, 1H), 3.54 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

【０５９７】

化合物３７：Ｎ－（２－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）エチル）メタンスルホンアミド

【０５９８】

【化１９７】



Ｎ－｛２－［６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダーゾール－２－イル］－エチル｝－メタンスルホンアミド（中間体６５、４３０ｍｇ、０．８４０ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、表題化合物（３６ｍｇ、１１％）を白色固体として得た。$C_{18}H_{17}FN_4O_2S+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値373.1;
実測値: 373.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_4O-d_4)
δ [ppm]: 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.78 (td, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.11 (m, J = 7.0 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H).

【０５９９】

化合物３８：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（メチルスルホニル）エチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

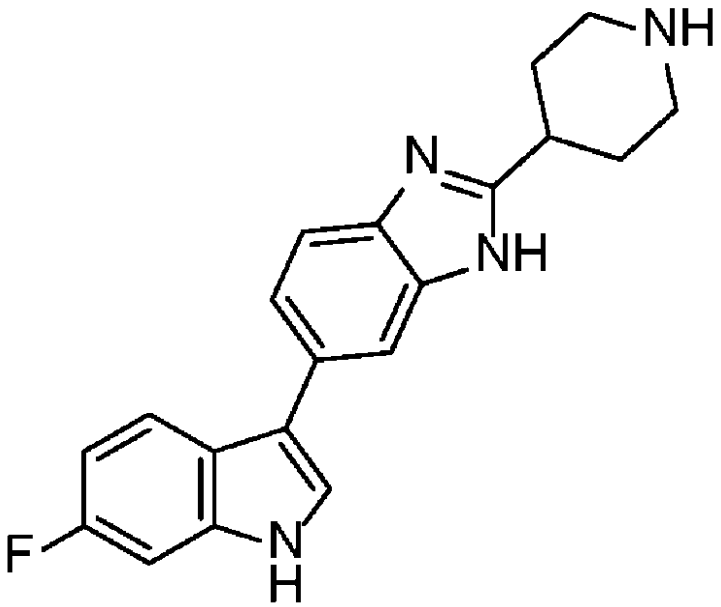
５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（メチルスルホニル）エチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（中間体３４；１７０ｍｇ；０．３４ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）および分取ＨＰＬＣによる精製後に、２０ｍｇ（１６％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{18}H_{16}FN_3O_2S+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値358.1;
実測値: 358.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 12.35 (s, 0.45H), 12.35 (s, 0.55H), 11.37 (s, 0.55H), 11.33 (s, 0.45H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.77 (s, 0.45H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 1.55H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 3.71 - 3.65 (m, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 互変異性体の混合物.

【０６００】

化合物３９：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【０６０１】
【化１９８】

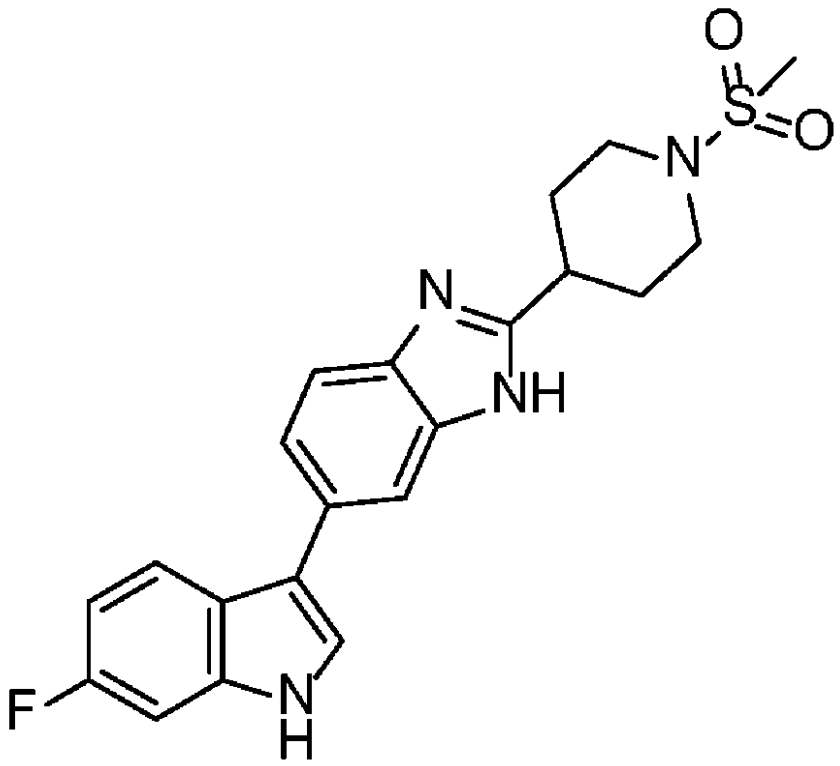


ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体５６、５５０ｍｇの粗製物、１．０５ｍｍｏｌ）の溶液に、濃ＨＣｌ水溶液（１ｍＬ）を添加した。反応混合物を５０℃で３時間撹拌した後、これを濃縮した。混合物をブラインに注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、２００ｍｇ（５７％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{20}H_{19}FN_4+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値335.2; 実測値:
335.1. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ [ppm]: 7.84 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (d, J =
8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 2.38 - 2.35 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 2H).

【０６０２】
化合物４０：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【０６０３】

【化１９９】



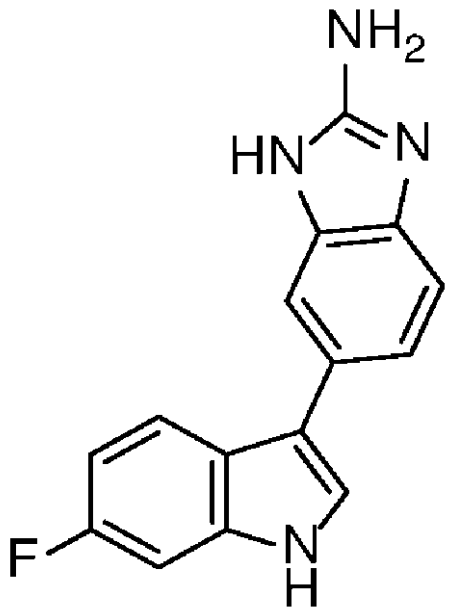
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（化合物３９、１００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（２９０ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＭｓＣｌ（１６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、ブラインで洗浄し、濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、８ｍｇ（６％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{21}H_{21}FN_4O_2S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値413.1;
実測値: 413.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4)
δ [ppm]: 7.72 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H),
7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (td, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.02 (tt, J = 11.7, 3.6 Hz, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.13 - 2.09 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H).

【０６０４】

化合物４１：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン

【０６０５】

【化２００】



６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン（中間体８５、２６０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、分取ＨＰＬＣによる精製後に、６０ｍｇ（３５％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{15}H_{11}FN_4$+H^+ [M+H]$^+$のLC-MS: 計算値267.1; 実測値:
267.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.21 (br s, 1H), 10.61 (br s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 5.5
Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 6.92 (ddd, J = 9.6, 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.11 (br s, 2H).

【０６０６】

化合物４４：１－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－Ｎ－メチルメタンアミン

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル（メチル）カルバメート（中間体３７；４７０ｍｇの粗製物；０．８７ｍｍｏｌ）の溶液に、濃ＨＣｌ水溶液（３ｍＬ；３７％）を添加した。反応混合物を５１℃で３時間撹拌し、真空中で濃縮し、水（８０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。水層をＮａＯＨ水溶液でｐＨ＝１３に塩基性化し、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）および分取ＨＰＬＣにより精製して、４０ｍｇ（１６％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{17}H_{15}FN_4$+H^+ [M+H]$^+$のLC-MS: 計算値295.1; 実測値:
294.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.34 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H),
7.61 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J =9.4, 8.7, 2.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).

【０６０７】

化合物４５：４－（（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）モルホリン

ステップ１：４－（（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）モルホリン

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－（クロロメチル）－５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（中間体３９；１００ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）およびモルホリン（５９ｍｇ；０．６８ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で２時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、H_2O（２０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）により精製して、５６ｍｇ（５０％）の表題化合物を褐色固体として得た。$C_{26}H_{23}FN_4O_3S+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
491.2; 実測値: 490.9.

ステップ２：

４－（（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）モルホリン（ステップ１；５６ｍｇ；０．１１ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）による精製後に、１３ｍｇ（３２％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{20}H_{19}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値351.2; 実測値: 351.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ [ppm]: 7.71 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 9.2, 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 4H), 2.50 - 2.44 (m, 4H).

【０６０８】

化合物４６：３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）プロパンアミド

ステップ１：３－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）プロパンアミド

ＴＨＦ中飽和NH_3（１００ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］ピロロ［１，２－ａ］イミダゾール－１－オン（中間体４１；４５６ｍｇの粗製物；０．９２ｍｍｏｌ）の溶液を、オートクレーブ内１３７℃で２４時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮して、４８０ｍｇ（１００％）の表題化合物を黄色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。$C_{24}H_{19}FN_4O_3S+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値
463.1; 実測値: 462.8.

ステップ２：

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の３－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）プロパンアミド（ステップ１；４８０ｍｇの粗製物；０．９２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＯＨ（１１６ｍｇ；２．０７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を５０℃で４時間撹拌した。混合物を２Ｍ　ＨＣｌ水溶液で中和し、濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、５０ｍｇ（１７％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{18}H_{15}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値323.1; 実測値: 322.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 12.15 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 9.6, 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.03 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

【０６０９】

化合物４７：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベ

ンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体４３；４２３ｍｇ；１．０８ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１００／１～６／１）による精製後に、６０ｍｇ（２２％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{15}H_9FN_2O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値253.1; 実測値:
253.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 8.30 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (dd, J =
8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J = 9.4, 8.8, 2.2 Hz, 1H).

【０６１０】

化合物４８：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール

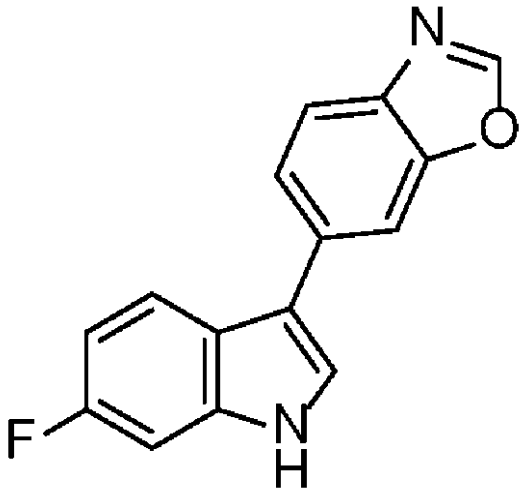
５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体４５；７１８ｍｇ；１．７７ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝４／１中での再結晶による精製後に、１８４ｍｇ（３９％）の表題化合物を褐色固体として得た。$C_{16}H_{11}FN_2O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値267.1; 実測値:
267.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.45 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H),
7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 9.2, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H).

【０６１１】

化合物５３：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０６１２】

【化２０１】



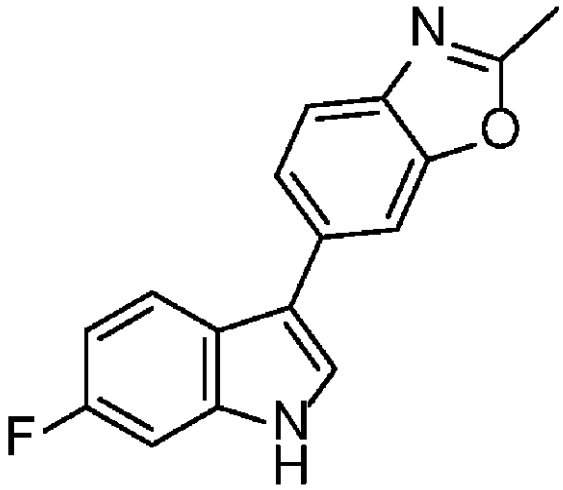
オルトギ酸トリエチル（１５ｍＬ）中の２－アミノ－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フェノール（中間体５７、５００ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）の混合物を、１２０℃で０．５時間加熱した。混合物を濃縮し、水（２０ｍＬ）中に懸濁させ、濾過した。ケーキをＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）と石油エーテル（２０ｍＬ）との混合物から再結晶して、１６０ｍｇ（３５％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{15}H_9FN_2O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値253.1; 実測値:
253.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 8.43 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.75 (d, J
= 8.0Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 10, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H).

【０６１３】

化合物５４：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０６１４】

【化２０２】



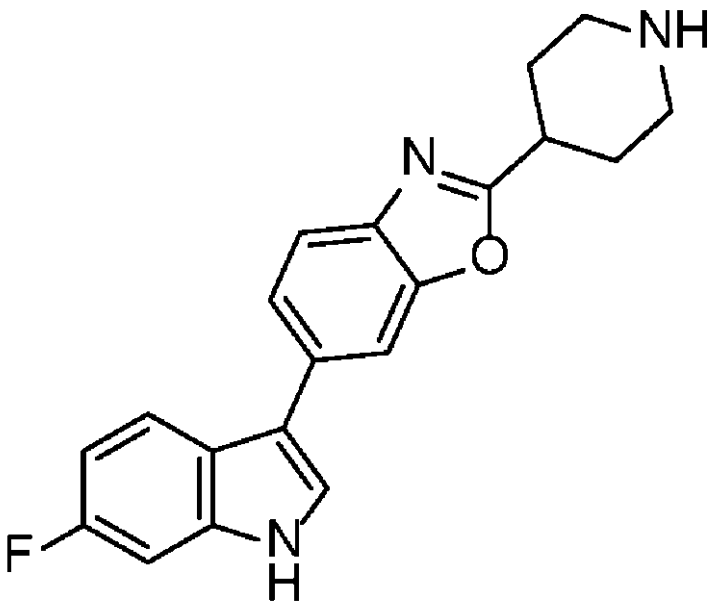
１，１，１－トリエトキシエタン（１５ｍＬ）中の２－アミノ－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フェノール（中間体５７、５００ｍｇ；２．６６ｍｍｏｌ）の混合物を、１２０℃で０．５時間加熱した。混合物を濃縮し、水（２０ｍＬ）中に懸濁させ、濾過した。ケーキをＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）と石油エーテル（２０ｍＬ）との混合物から再結晶して、１４０ｍｇ（３０％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{16}H_{11}FN_2O$+H^+ [M+H]$^+$のLC-MS: 計算値267.1; 実測値:
267.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 7.85 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (s, 2H),
7.53 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H),
2.67 (s, 3H).

【０６１５】

化合物５５：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０６１６】

【化２０３】



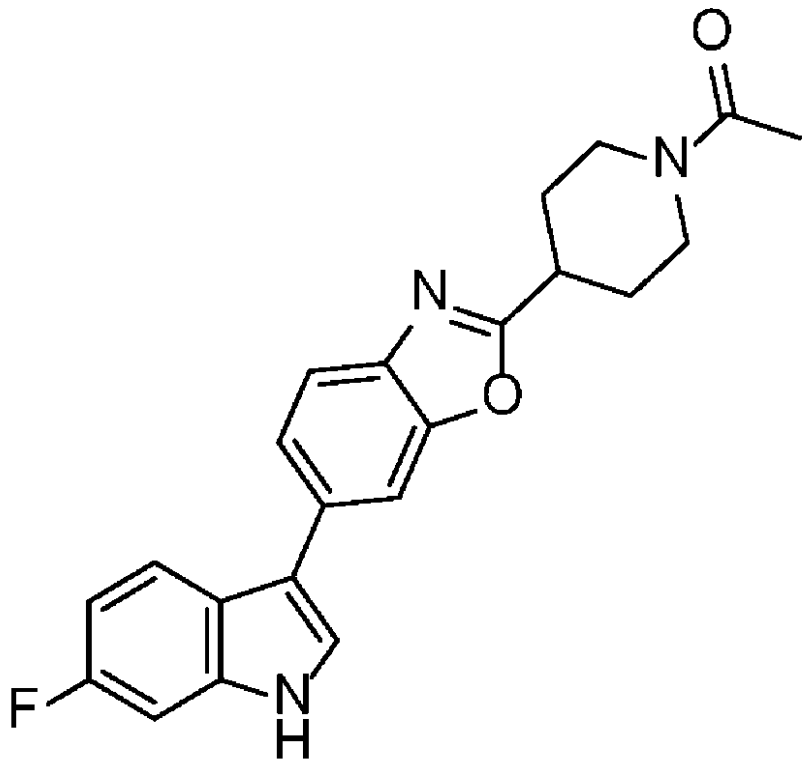
ＨＣｌ／エーテル（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体１０６、１．２３ｇ、２．８２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、再結晶により精製して、７８３ｍｇ（８３％）の表題化合物を灰色固体として得た。$C_{20}H_{18}FN_3O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値335.1; 実測値:
336.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.49 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz,
1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.8, 2.6 Hz, 1H), 6.97 (td, J =10.6, 2.5 Hz, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 3H), 2.64 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.03 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.72 (td, J = 12.2, 3.0 Hz, 2H).

【０６１７】

化合物５６：１－（４－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタノン

【０６１８】

【化２０４】



室温のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（化合物５５、２００ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１８２ｍｇ、１．８０ｍｍｏ）の撹拌溶液に、塩化アセチル（５７ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、１２１ｍｇ（５４％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{22}H_{20}FN_3O_2+H^+$のLC-MS: $[M+H]^+$: 計算値378.2;実測値: 378.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.48 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H),
7.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz,

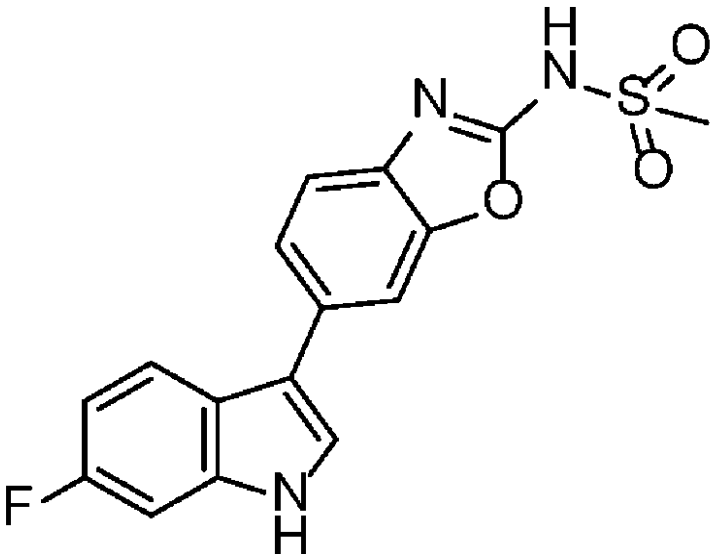
1H), 7.23 (dd, J = 2.4, 10.0 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 2H), 2.88 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.13 (t, J = 14.0 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 1H).

【０６１９】

化合物５８：Ｎ－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メタンスルホンアミド

【０６２０】

【化２０５】



エタノール（２０ｍＬ）中のＮ－［６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゾオキサゾール－２－イル］－メタンスルホンアミド（中間体１２４、３５０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の混合物に、水酸化カリウム（５５ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で４時間撹拌した。溶媒を除去した。残留物をＥＡに再溶解し、水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／メタノール＝１０／１）により精製し、ＥＡとすり混ぜることによりさらに精製して、８ｍｇ（３％）の表題化合物を黒色固体として得た。$C_{16}H_{12}FN_3O_3S+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値346.1;

実測値: 346.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

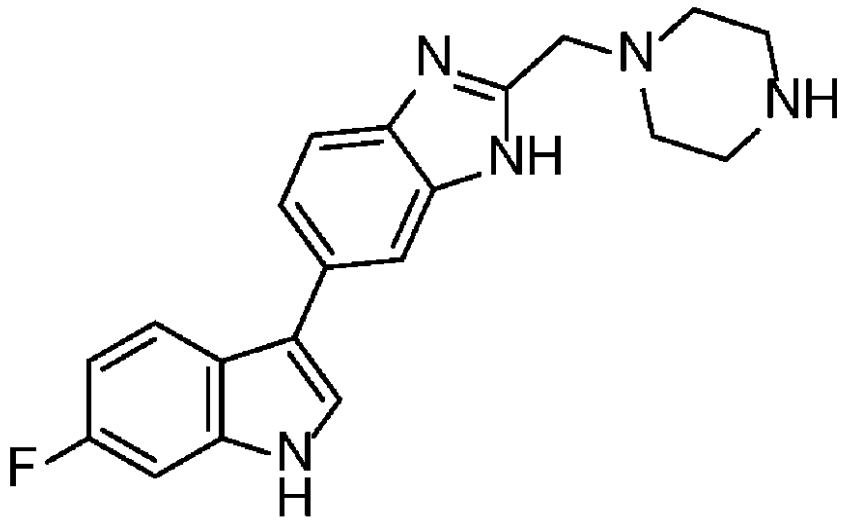
δ [ppm]: 12.51(s, 1H), 11.44 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 3.08 (s, 3H).

【０６２１】

化合物５９：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペラジン－１－イルメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【０６２２】

【化２０６】



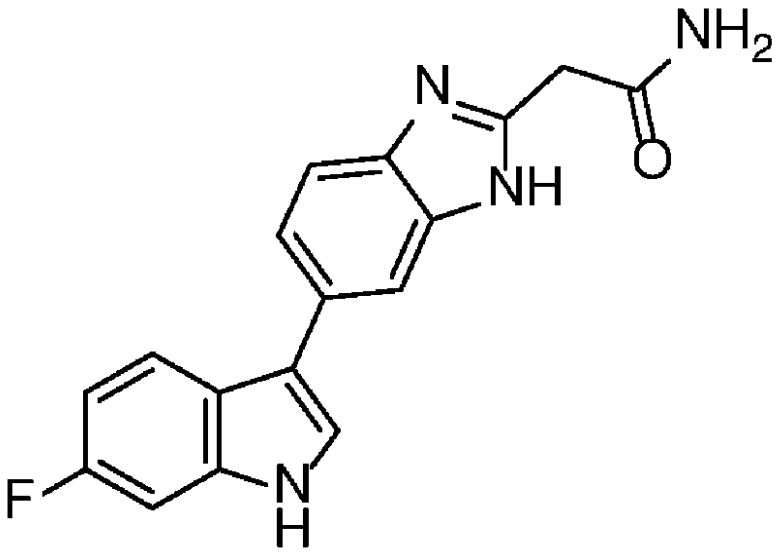
６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－ピペラジン－１－イルメチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール（中間体６２、８０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、３５ｍｇ（６２％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{20}H_{20}FN5+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値350.2; 実測値:
350.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 7.73 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (d, J =
8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.89 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.52 (t, J = 4.8 Hz, 4H).

【０６２３】

化合物６０：２－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）アセトアミド

【０６２４】

【化２０７】



０℃のＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の［５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］－アセトニトリル（中間体６８、１８６ｍｇ、０．６２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、K_2CO_3（１７３ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、次いでH_2O_2水溶液（０．７ｍＬ、３０％ｗ／ｗ）を添加した。混合物を室温で１時間撹

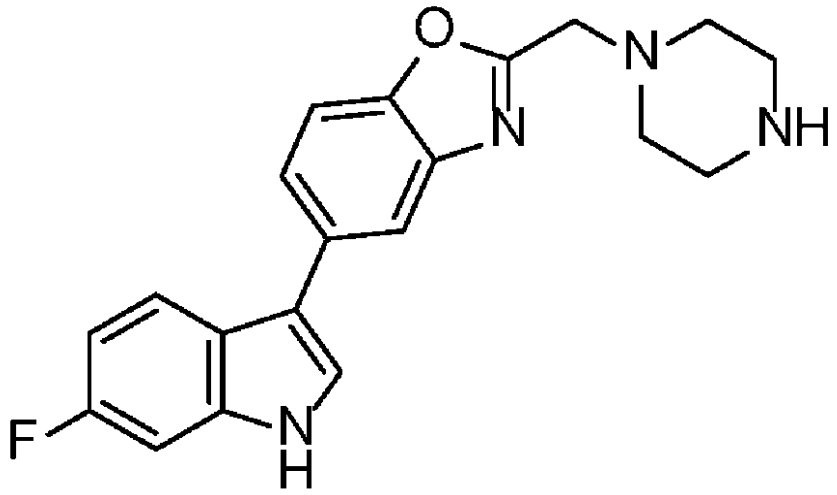
拌した後、これを水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１から５／１）により精製して、固体を得た。固体をＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５／１（３ｍＬ）で懸濁させ、濾過した。濾過したケーキを蒸発乾固させて、４０ｍｇ（２１％）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。$C_{17}H_{11}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値309.1; 実測値:
309.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 12.19 (d, J = 24.0 Hz, 1H), 11.33 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.82
(dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 1H), 7.43 (td, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 3.73 (s, 2H).

【０６２５】

化合物６１：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペラジン－１－イルメチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０６２６】

【化２０８】



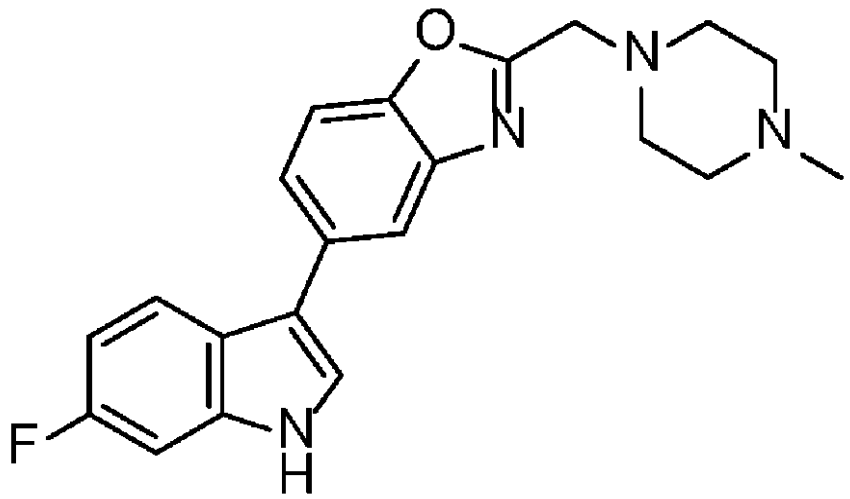
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の５－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－ピペラジン－１－イルメチル－ベンゾオキサゾール（中間体７２、８０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、３０ｍｇ（５２％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{20}H_{19}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値351.2; 実測値:
351.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 7.77 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, J =
8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 6.78 (td, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.83 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.56 (t, J = 4.8 Hz, 4H).

【０６２７】

化合物６２：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０６２８】

【化２０９】



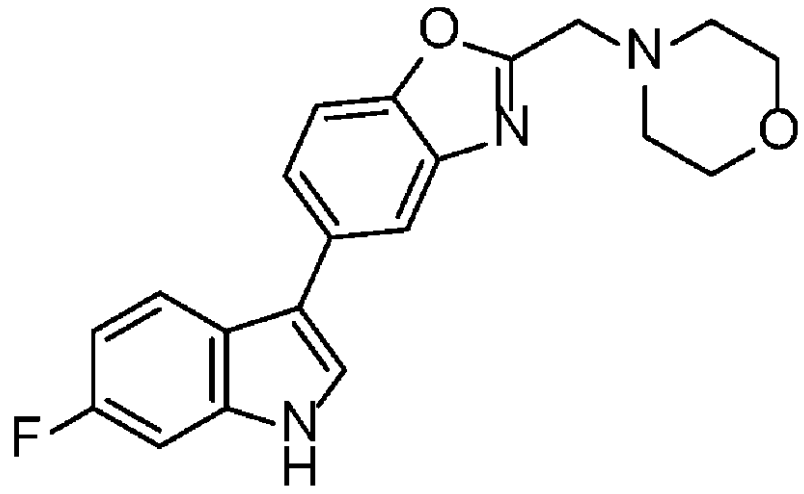
５－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（４－メチル－ピペラジン－１－イルメチル）－ベンゾオキサゾール（中間体７３、１６０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、２７ｍｇ（２３％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{21}H_{21}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値365.2; 実測値:
365.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 7.89 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H),
7.67 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 4H), 2.68 - 2.39 (m, 4H), 2.28 (s, 3H).

【０６２９】

化合物６３：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（モルホリノメチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０６３０】

【化２１０】



５－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－モルホリン－４－イルメチル－ベンゾオキサゾール（中間体７４、１００ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、３０ｍｇ（４２％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{20}H_{18}FN_3O_2+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値352.1;
実測値: 352.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)

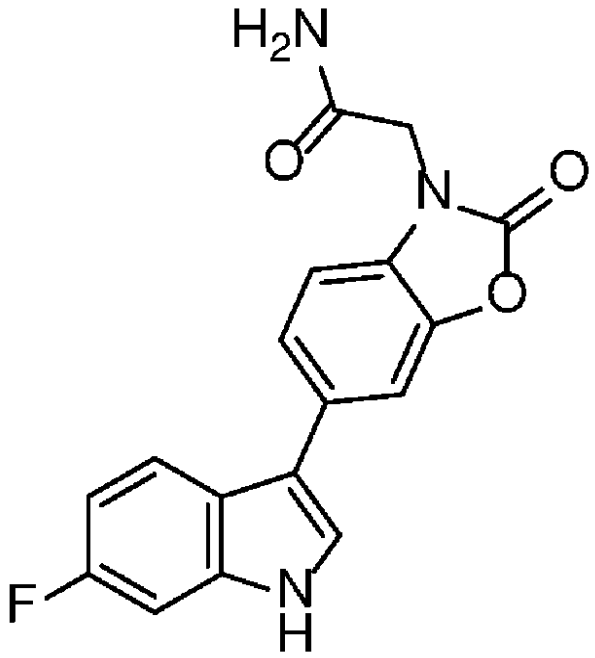
δ [ppm]: 7.86 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H),
7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 6.87 (td, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.69 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.59 (t, J = 4.4 Hz, 4H).

【０６３１】

化合物６４：２－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－オキソベンゾ［ｄ］オキサゾール－３（２Ｈ）－イル）アセトアミド

【０６３２】

【化２１１】



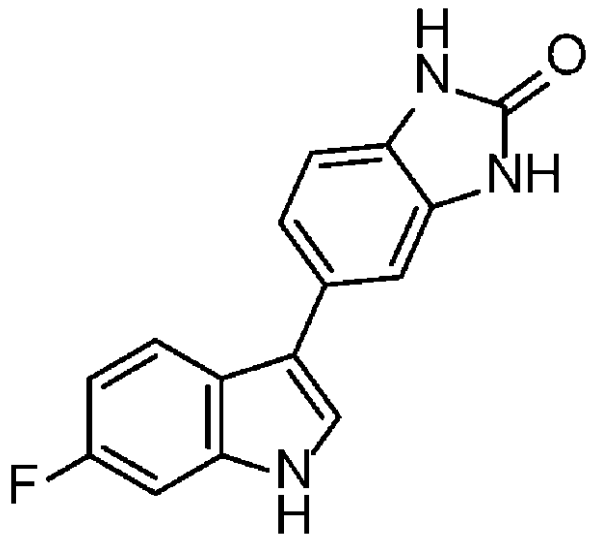
２－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－オキソベンゾ［ｄ］オキサゾール－３（２Ｈ）－イル）アセトアミド（中間体７６、１８３ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、５０ｍｇ（３８％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{17}H_{12}FN_3O_3$+H]$^+$
[M+H]$^+$のLC-MS: 計算値326.1;
実測値: 325.8. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.43 (br s, 1H), 10.97 (br s, 1H), 9.81 (br
s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H).

【０６３３】

化合物６５：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン

【０６３４】

【化２１２】



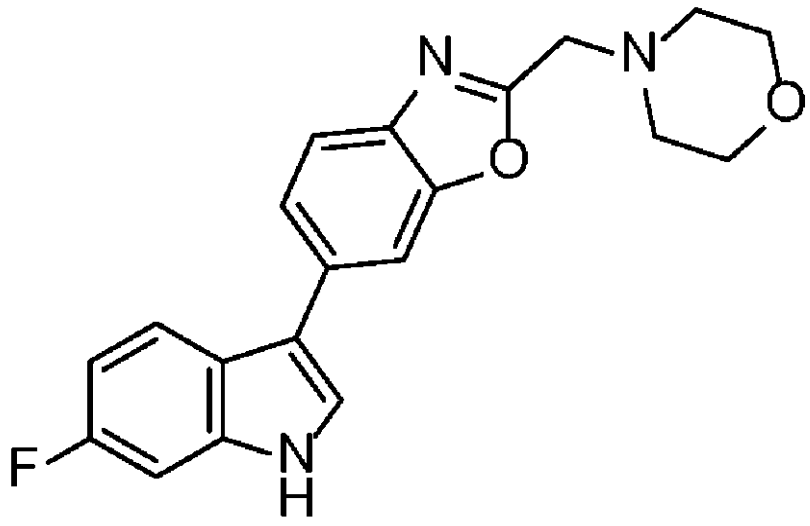
５－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－，３－ジヒドロ－ベンゾイミダゾール－２－オン（中間体７７、１８５ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、５２ｍｇ（４３％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{15}H_{10}FN_3O$-H^- [M-H]のLC-MS: 計算値266.1; 実測値: 265.9. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ [ppm]: 11.30 (s, 1H), 10.59 (s, 2H), 7.76 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (td, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H).

【０６３５】

化合物６６：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（モルホリノメチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０６３６】

【化２１３】



６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（モルホリノメチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体８０、２４０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、６３ｍｇ（４４％）の表題化合物を黄褐色固体として得た。$C_{20}H_{18}FN_3O_2$+H^+ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値352.1;

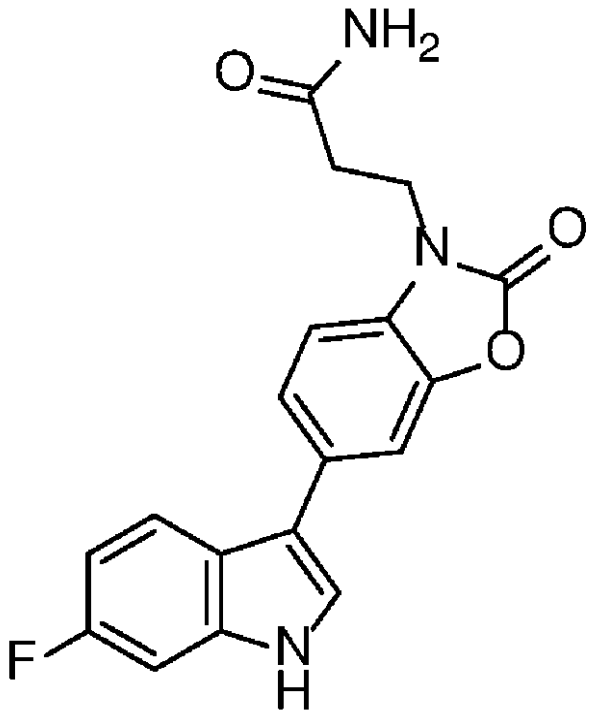
実測値: 352.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.51 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 2H),7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.61 - 3.59 (m, 4H), 2.56 - 2.54 (m, 4H).

【０６３７】

化合物６７：３－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－オキソベンゾ［ｄ］オキサゾール－３（２Ｈ）－イル）プロパンアミド

【０６３８】

【化２１４】



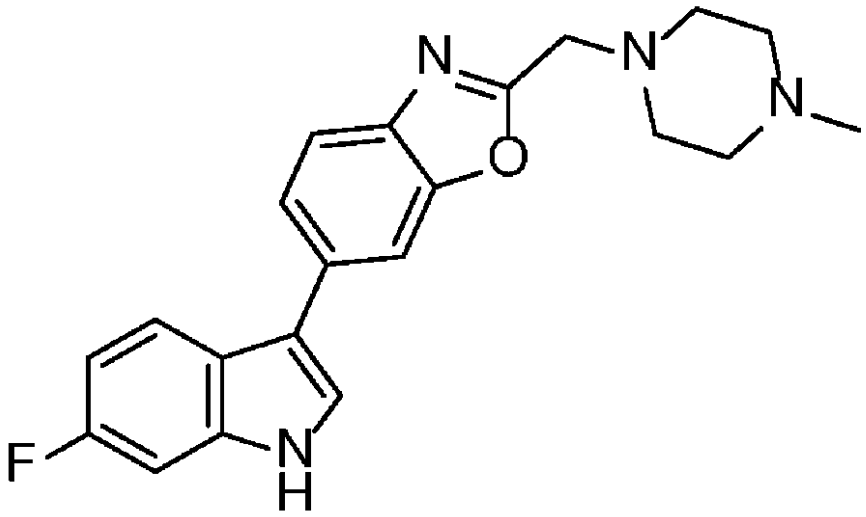
３－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－オキソベンゾ［ｄ］オキサゾール－３（２Ｈ）－イル）プロパンアミド（中間体８１、２８０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、５０ｍｇ（２５％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{18}H_{14}FN_3O_3$-H$^-$
[M-H]$^-$のLC-MS: 計算値338.1;
実測値: 337.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.40 (br s, 1H), 10.27 (br s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.11 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

【０６３９】

化合物６８：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０６４０】

【化２１５】



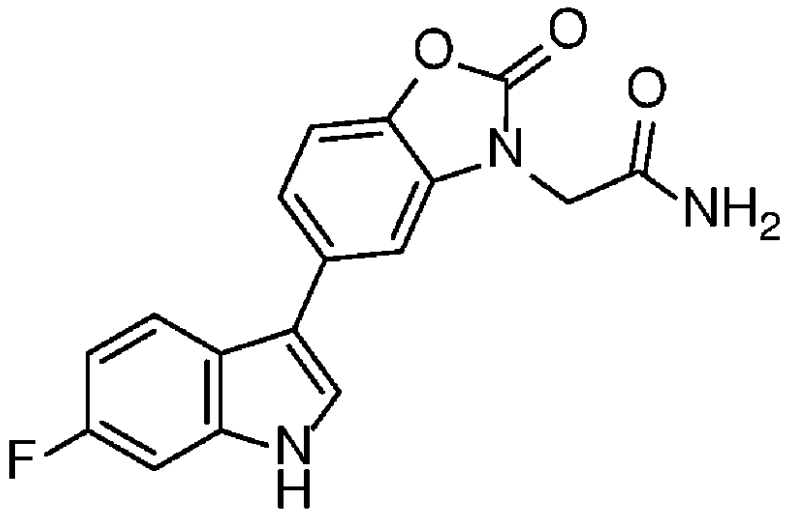
６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体８２、２８５ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、４５ｍｇ（２２％）の表題化合物を黄褐色固体として得た。$C_{21}H_{21}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値365.2 ; 実測値: 364.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.54 (s, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.76 - 7.67 (m, 3H), 7.24 (dd, J = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.34 (s, 4H), 2.15 (s,3H)

【０６４１】

化合物６９：２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－オキソベンゾ［ｄ］オキサゾール－３（２Ｈ）－イル）アセトアミド

【０６４２】

【化２１６】



２－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－オキソベンゾ［ｄ］オキサゾール－３（２Ｈ）－イル）アセトアミド（中間体８４、６００ｍｇの粗製物、１．２９ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、分取ＨＰＬＣによる精製後に、１３ｍｇ（３％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{17}H_{12}FN_3O_3-H^-$
$[M-H]^-$のLC-MS: 計算値324.1;
実測値: 323.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.31 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H), 9.74 (br

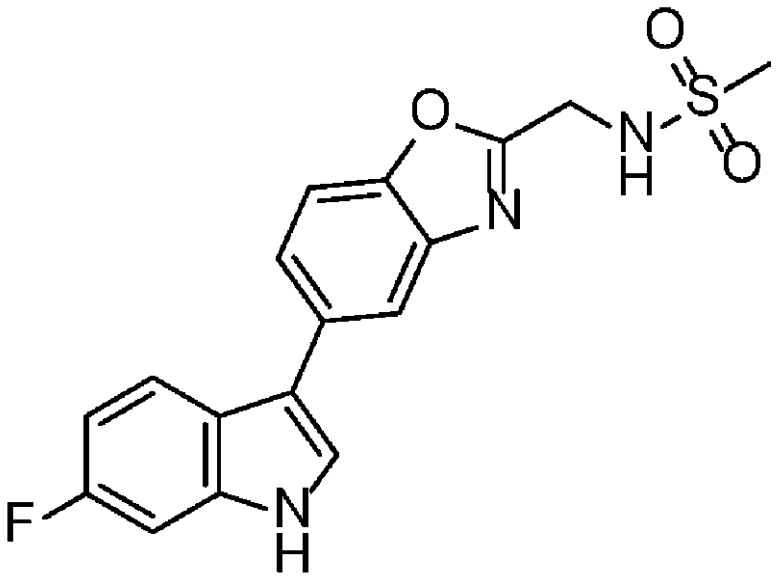
s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 -7.43 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 4.32 (s, 2H).

【０６４３】

化合物７０：Ｎ－（（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）メタンスルホンアミド

【０６４４】

【化２１７】



Ｎ－［５－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゾオキサゾール－２－イルメチル］－メタンスルホンアミド（中間体８７、８３ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、３０ｍｇ（５０％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{17}H_{14}FN_3O_3S+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値360.1;

実測値: 360.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

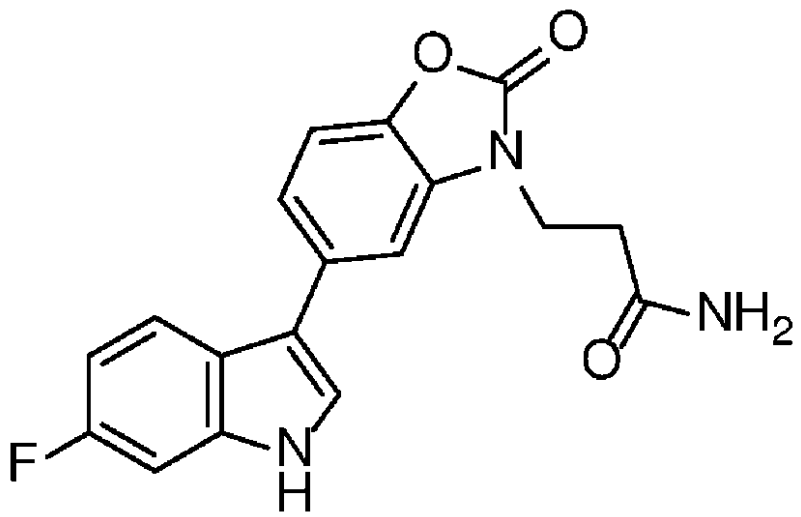
δ [ppm]: 11.45 (br s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89-7.81 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.04 (s, 3H).

【０６４５】

化合物７１：３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－オキソベンゾ［ｄ］オキサゾール－３（２Ｈ）－イル）プロパンアミド）

【０６４６】

【化２１８】



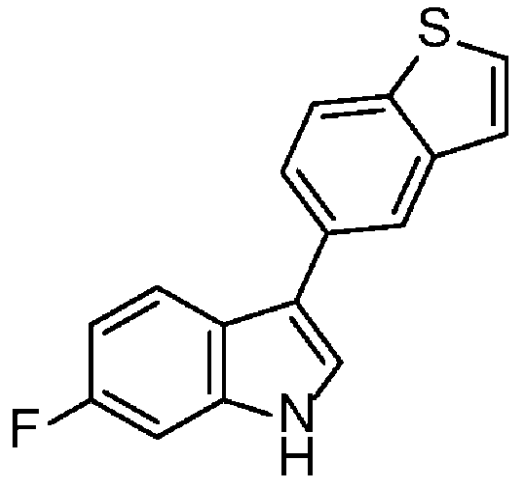
３－［５－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－オキソ－ベンゾオキサゾール－３－イル］－プロピオンアミド（中間体８８、２７０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、表題化合物（４８ｍｇ、２５％）を白色固体として得た。$C_{18}H_{14}FN_3O_3$-H^- $[M-H]^-$のLC-MS: 計算値338.1; 実測値: 338.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.30 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 3.67 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

【０６４７】

化合物７２：３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール

【０６４８】

【化２１９】



３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル）－６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体９０、３００ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、３－ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール（７０ｍｇ、３６％）を白色固体として得た。$C_{16}H_{10}FNS$-H^- $[M-H]^-$のLC-MS: 計算値266.1; 実測値: 265.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.44 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz,

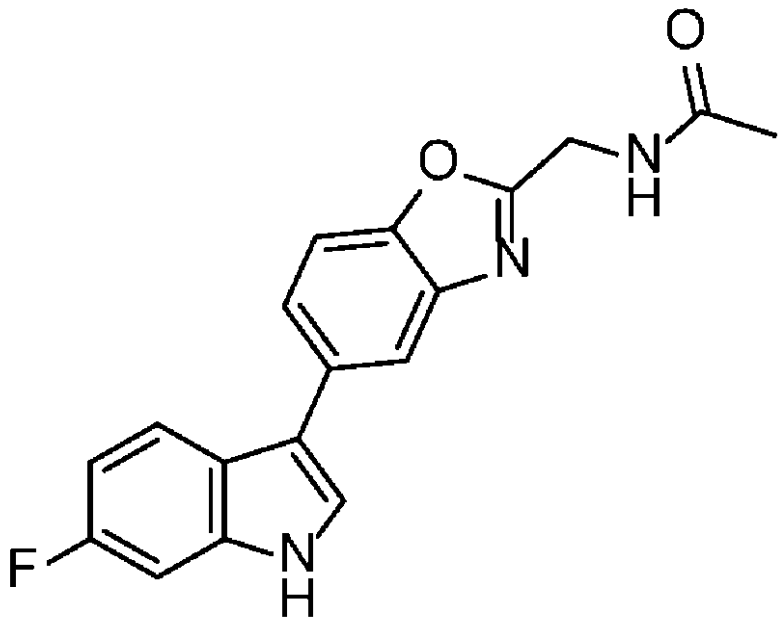
1H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.8, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H).

【０６４９】

化合物７３：Ｎ－（（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）アセトアミド

【０６５０】

【化２２０】



室温のＤＣＭ（６ｍＬ）中のＣ－［５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゾオキサゾール－２－イル］－メチルアミン塩酸塩（化合物８１、４０ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、ＴＥＡ（２５ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）およびＡｃＣｌ（４９ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をさらに３０分間撹拌した後、これを氷水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）により精製して、１３ｍｇ（３２％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{18}H_{14}FN_3O_2+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値324.1;

実測値: 324.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)

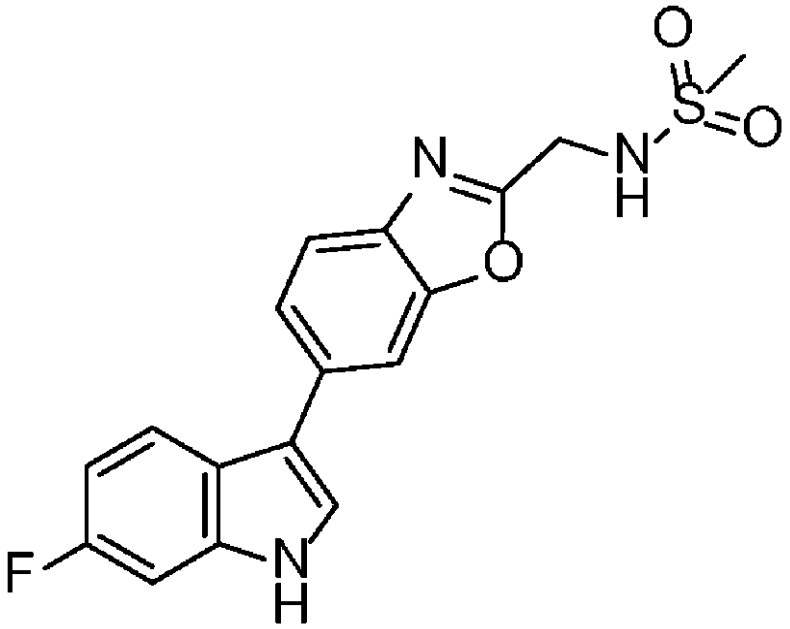
δ [ppm]: 7.90 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 2.10 (s, 3H).

【０６５１】

化合物７４：Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）メタンスルホンアミド

【０６５２】

【化２２１】



ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｔｅｒｔ－ブチル（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）（メチルスルホニル）カルバメート（中間体９２、１１４ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で０．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、２２ｍｇ（２４％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{17}H_{14}FN_3O_3S+H^+$

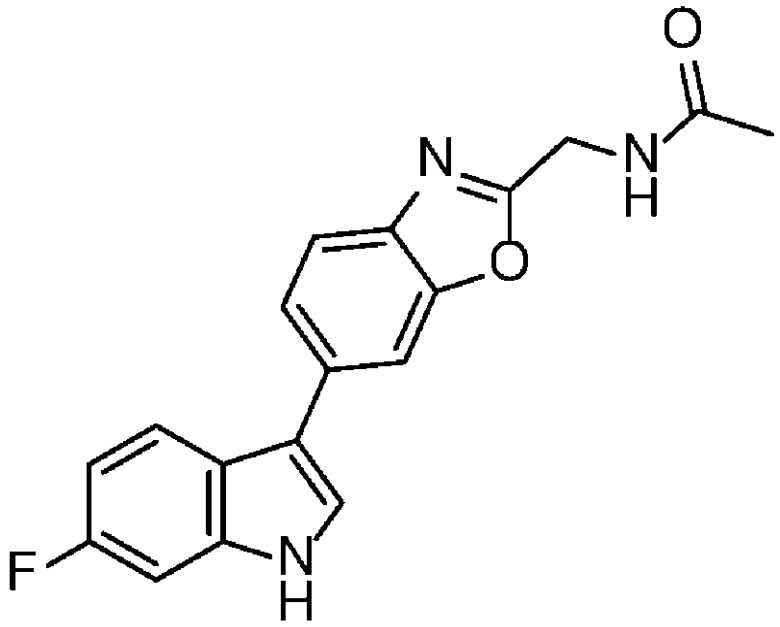
$[M + H]^+$のLC-MS: 計算値360.1;
実測値: 360.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.51 (s, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H).

【０６５３】

化合物７５：Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）アセトアミド

【０６５４】

【化２２２】



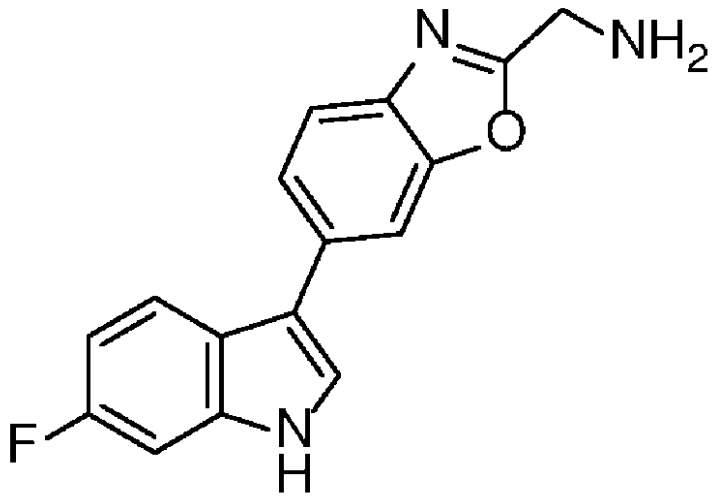
ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メタンアミン塩酸塩（化合物７６、１２０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１１５ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化アセチル（３６ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。混合物を窒素下室温で１時間撹拌した。反応物をＨＣｌ（１２Ｍ）でｐＨ＝５まで酸性化した。混合物を水（６０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（６０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、５５ｍｇ（３９％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{18}H_{14}FN_3O_2+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値324.1;
実測値: 324.5. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.50 (s, 1H), 8.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 9.0, 5.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H).

【０６５５】

化合物７６：（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メタンアミン

【０６５６】

【化２２３】



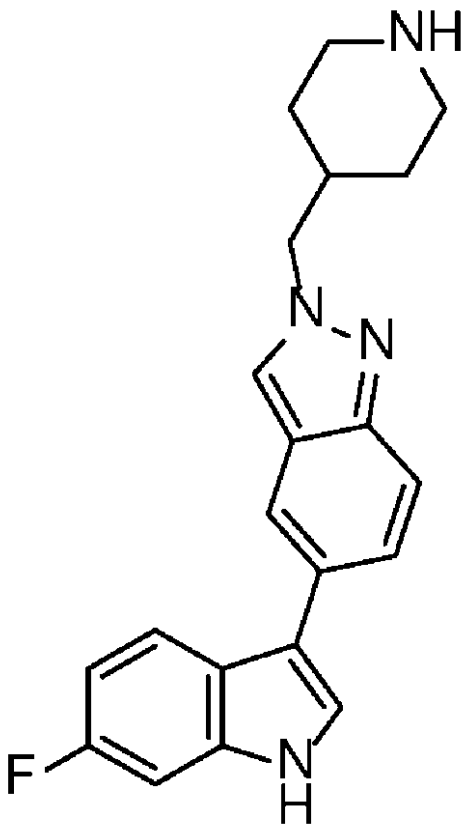
ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－Ｎ－｛［６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１，３－ベンゾオキサゾール－２－イル］メチル｝カルバメート（中間体９４；３７６ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で０．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、２１９ｍｇ（１００％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{16}H_{13}ClFN_3O+H^+$ $[M+H]^+$ のLC-MS:計算値282.1; 実測値:
281.9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.51 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.77
(s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H).

【０６５７】

化合物７７：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イルメチル）－２Ｈ－インダゾール

【０６５８】

【化２２４】



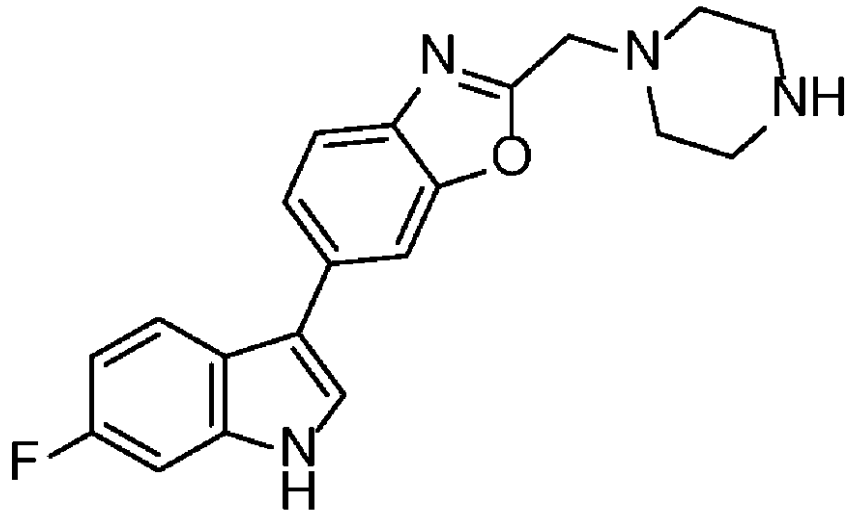
ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の４－［５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－インダゾール－２－イルメチル］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体５－２、１８９ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／ＭｅＯＨ＝１０／１）により精製して、１３６ｍｇ（９３％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{21}H_{21}FN_4+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値349.2; 実測値:
348.9
^1H NMR
(400 MHz, MeOD-d_4) δ [ppm]: 11.35 (s, 1H),
8.31 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.91-2. 89 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 2H), 1.39 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.12 (td, J = 12.2, 3.4 Hz, 2H).

【０６５９】

化合物７８：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペラジン－１－イルメチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０６６０】

【化２２５】



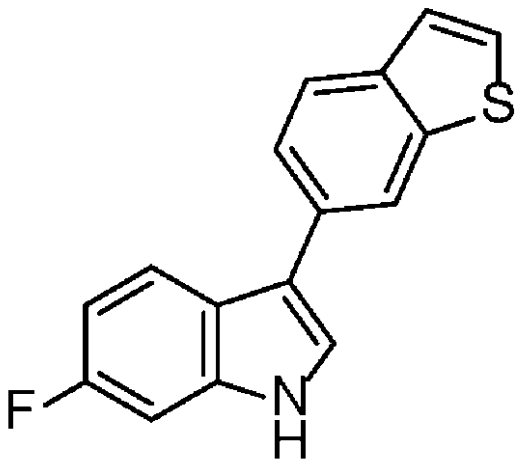
６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペラジン－１－イルメチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体９５、２７７ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、８４ｍｇ（４３％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{20}H_{19}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値351.2; 実測値:
351.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ [ppm]:
7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.74 - 7.73 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 10, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.95 (m, 2H), 2.97 (br s, 4H), 2.71 (br s, 4H)

【０６６１】

化合物７９：３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－６－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール

【０６６２】

【化２２６】



ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－６－イル）－６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体９７、３３８ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、８９ｍｇ（４０％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{16}H_{10}FNS- H^+$ $[M - H]^+$のLC-MS: 計算値266.1; 実測値:
266.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.78 (d, J
= 2.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J =

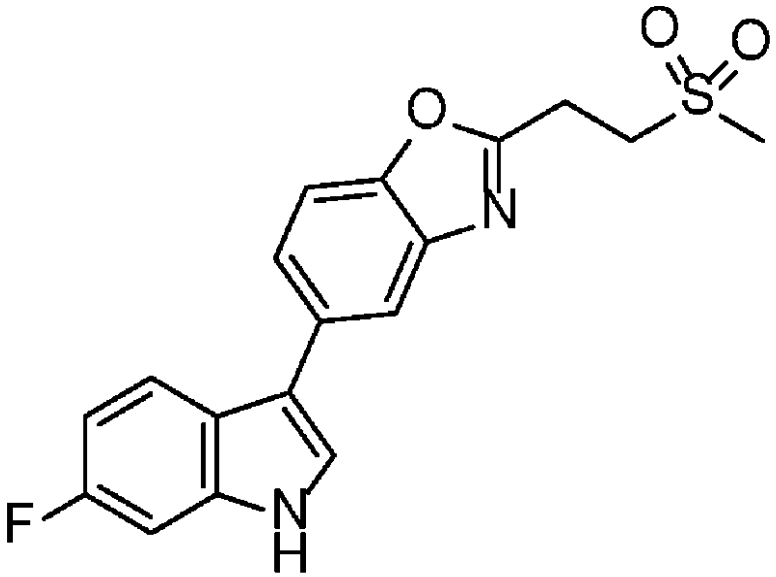
10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H).

【０６６３】

化合物８０：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（メチルスルホニル）エチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０６６４】

【化２２７】



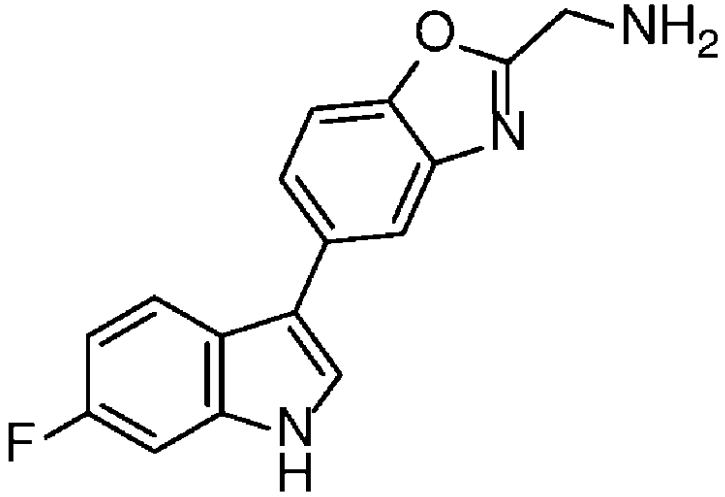
ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の６－フルオロ－３－［２－（２－メタンスルホニル－エチル）－ベンゾオキサゾール－５－イル］－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体１０１、４５ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ／Ｅｔ$_2$Ｏ（５ｍＬ、４Ｍ）を０℃で添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した後、これを濃縮した。残留物をＭｅＯＨ（５ｍＬ）で希釈し、ＮＨ$_3$／ＴＨＦでｐＨ＝８に塩基性化した。混合物を濃縮し、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）により精製して、６ｍｇ（１７％）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。$C_{18}H_{15}FN_2O3S+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値359.1; 実測値:
359.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 8.26 (brs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz,
1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H).

【０６６５】

化合物８１：（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メタンアミン

【０６６６】

【化２２８】



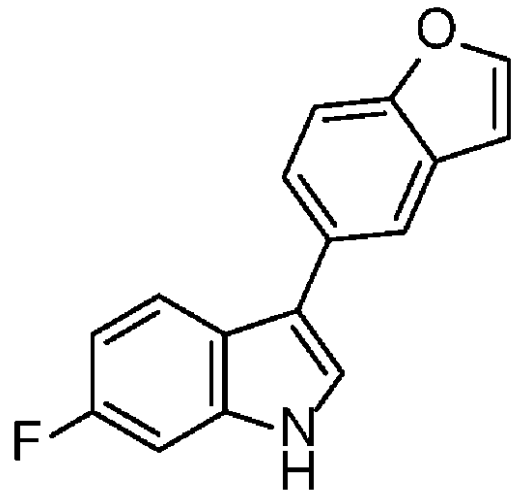
ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の［５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゾオキサゾール－２－イルメチル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体１０３、６３ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ／Ｅｔ$_2$Ｏ（３ｍＬ、８Ｍ）を０℃で添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を蒸発乾固させて、２０ｍｇ（４３％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{16}H_{12}FN_3O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値282.1; 実測値:
282.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.53 (br s, 1H), 8.83 (br s, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.86 - 7.82
(m, 2H), 7.77 - 7.75 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.54 - 4.52 (m, 2H).

【０６６７】

化合物８２：３－（ベンゾフラン－５－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール

【０６６８】

【化２２９】



３－（ベンゾフラン－５－イル）－６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（中間体１０４、３００ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１、ｖ／ｖ）による精製後に、４０ｍｇ（２１％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{16}H_{10}FNO-H^-$ $[M-H]^-$のLC-MS: 計算値250.1; 実測値:
250.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.39 (br s, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.8

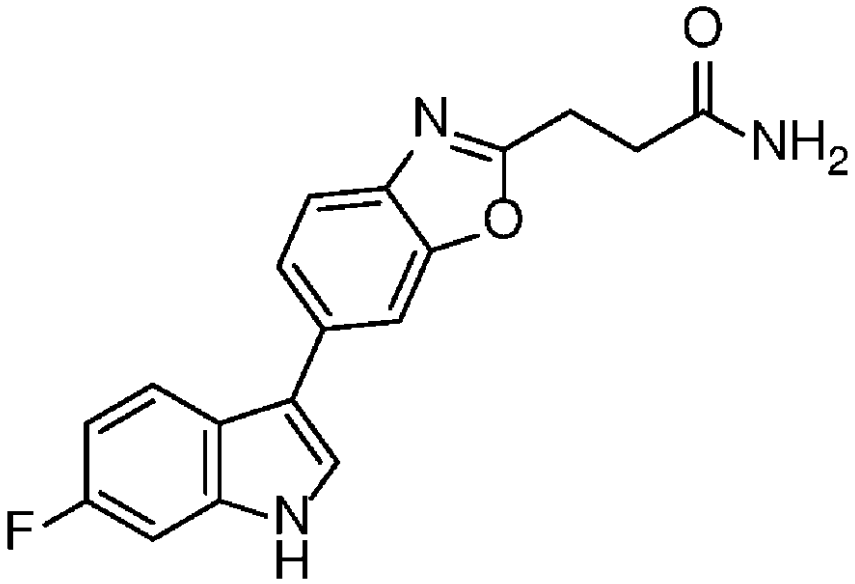
Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.70 - 6.93 (m, 2H).

【０６６９】

化合物８３：３－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）プロパンアミド

【０６７０】

【化２３０】



無水ＴＨＦ中の３－［６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゾオキサゾール－２－イル］－プロピオン酸（中間体１０８、５２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）およびNH_4Cl（２７ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（１２７ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３４ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を窒素下室温で１．５時間撹拌した後、これを氷水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を１Ｍ　ＮａＯＨ（１０ｍＬ×２）およびブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ）および分取ＨＰＬＣ（添加剤としてNH_3／H_2O）により精製して、１０ｍｇ（２０％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{18}H_{14}FN_3O_2+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値324.1;

実測値: 324.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

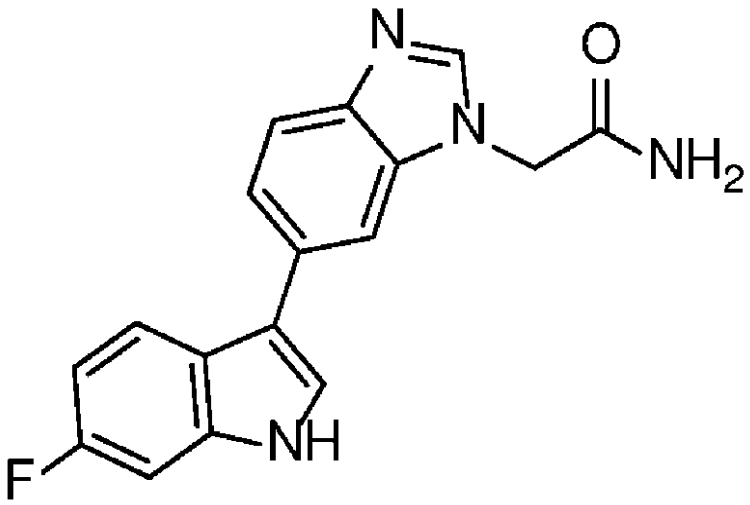
δ [ppm]: 11.48 (brs, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.75(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (brs, 1H), 7.24 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.91(brs, 1H), 3.14 (t J = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (t J = 7.2 Hz, 2H).

【０６７１】

化合物８４：２－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）アセトアミド

【０６７２】

【化２３１】



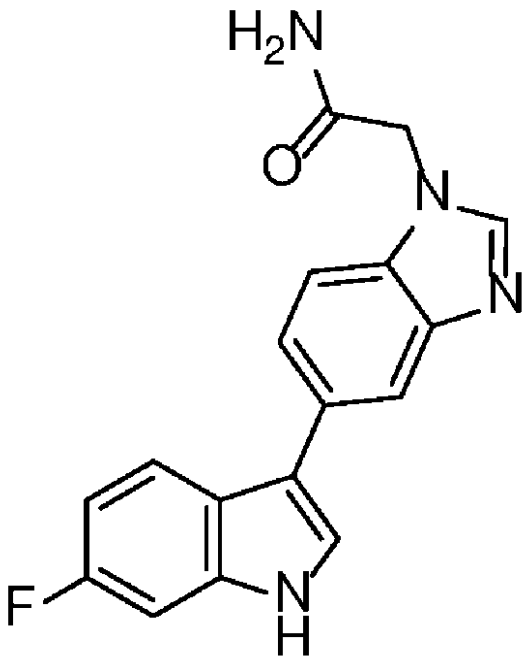
２－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）アセトアミド（中間体１０９Ａ、１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１、ｖ／ｖ）による精製後に、１４ｍｇ（２１％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{17}H_{13}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値309.1; 実測値:
309.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.48 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz,
1H), 7.87 (br s, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.23 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.98 (s, 2H).

【０６７３】

化合物８５：２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）アセトアミド

【０６７４】

【化２３２】



２－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イ

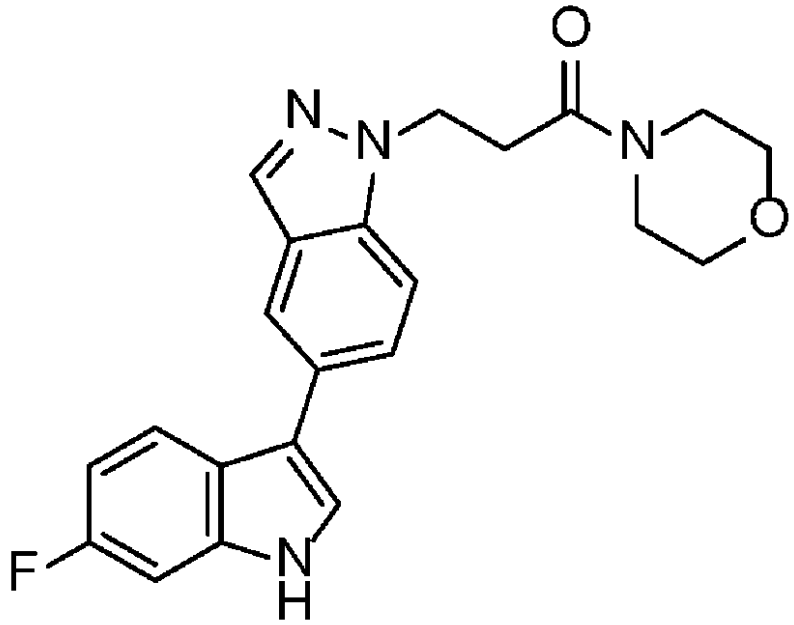
ル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）アセトアミド（中間体１０９Ｂ、６０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、分取ＨＰＬＣによる精製後に、１３ｍｇ（３１％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{17}H_{13}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値309.1; 実測値:
309.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.35 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H),
7.84 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.22 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.93 (s, 2H).

【０６７５】

化合物８６：３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）－１－モルホリノプロパン－１－オン

【０６７６】

【化２３３】



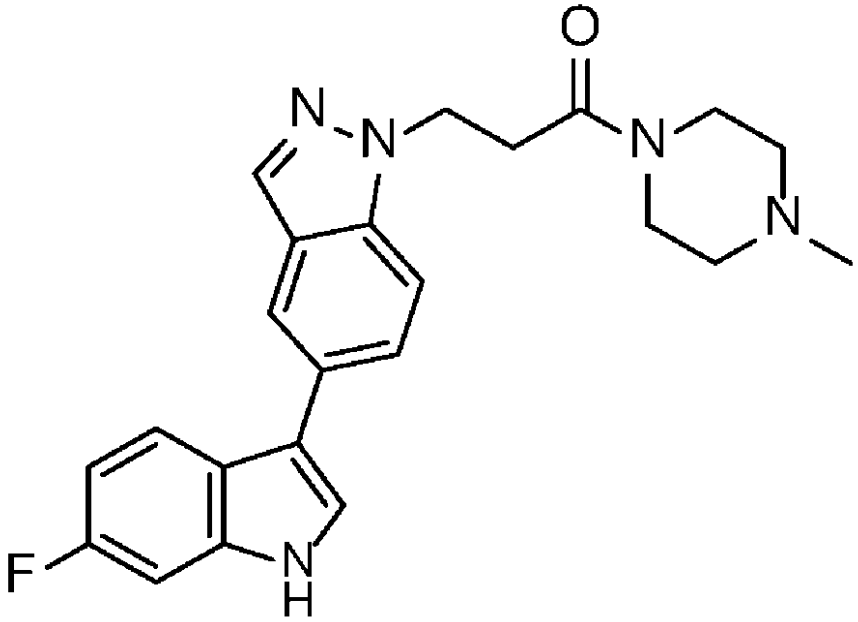
５ｍＬのＤＭＦ中の３－［５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－インダゾール－１－イル］－プロピオン酸（中間体１１１、１８０ｍｇ、粗製、０．５６ｍｍｏｌ）、モルホリン（４８ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３１９ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２１７ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。次いで、混合物を水に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2O＝３０％～７５％、NH_4HCO_3）により精製して、１０ｍｇ（５％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{22}H_{21}FN_4O_2+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値393.1;
実測値: 393.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.37 (br s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.98 (br s,
1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 9.4, 2.4 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 6H), 3.34 - 3.30 (m, 2H), 2.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

【０６７７】

化合物８７：３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）－１－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン

【０６７８】

【化２３４】



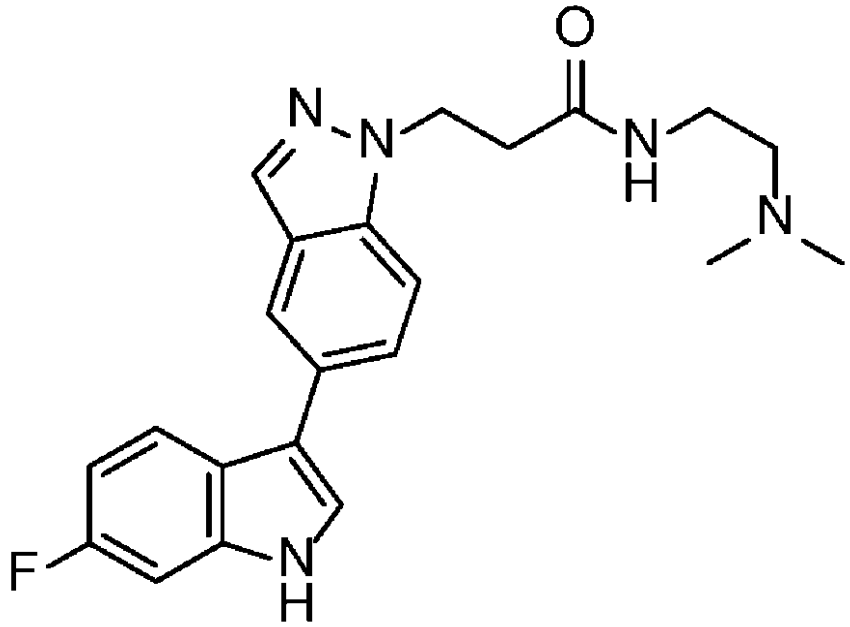
５ｍＬのＤＭＦ中の３－［５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－インダゾール－１－イル］－プロピオン酸（中間体１１１、３００ｍｇ、粗製、０．９３ｍｍｏｌ）、１－メチル－ピペラジン（９３ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５３０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３６０ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。次いで、混合物を水に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2O＝３０％～７５％、NH_4HCO_3）により精製して、７６ｍｇ（２０％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{23}H_{24}FN_5O+H^+$ [M+H]$^+$のLC-MS: 計算値406.2; 実測値:
406.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 - 7.84 (m,
1H), 7.73 - 7.66 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.40-3.38 (m, 2H), 3.32 - 3.29 (m, 2H), 2.94 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.14 - 2.09 (m, 7H).

【０６７９】

化合物８８：Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）プロパンアミド

【０６８０】

【化２３５】



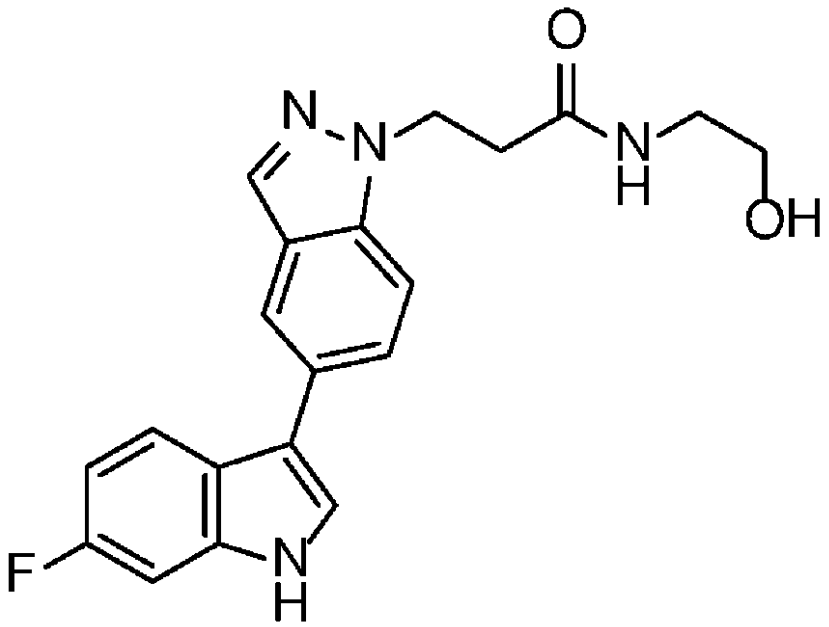
５ｍＬのＤＭＦ中の３－［５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－インダゾール－１－イル］－プロピオン酸（中間体１１１、３００ｍｇ、粗製、０．９３ｍｍｏｌ）、（２－アミノエチル）ジメチルアミン（８２ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５３０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３６０ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。次いで、混合物を水に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2O＝３０％～７５％、NH_4HCO_3）により精製して、６０ｍｇ（１６％）の表題化合物を白色固体として得た。
$C_{22}H_{24}FN_5O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値394.2; 実測値:
394.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.37 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 - 7.84
(m, 2H), 7.72 - 7.66 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 10.0, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.06 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.04 (s, 6H).

【０６８１】

化合物８９：３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）プロパンアミド

【０６８２】

【化２３６】



５ｍＬのＤＭＦ中の３－［５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－インダゾール－１－イル］－プロピオン酸（中間体１１１、３００ｍｇ、粗製、０．９３ｍｍｏｌ）、２－アミノ－エタノール（５７ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５３０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３６０ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。次いで、混合物を水に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2O＝３０％～７５％、NH_4HCO_3）により精製して、５３ｍｇ（１６％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{20}H_{19}FN_4O_2+H^+$

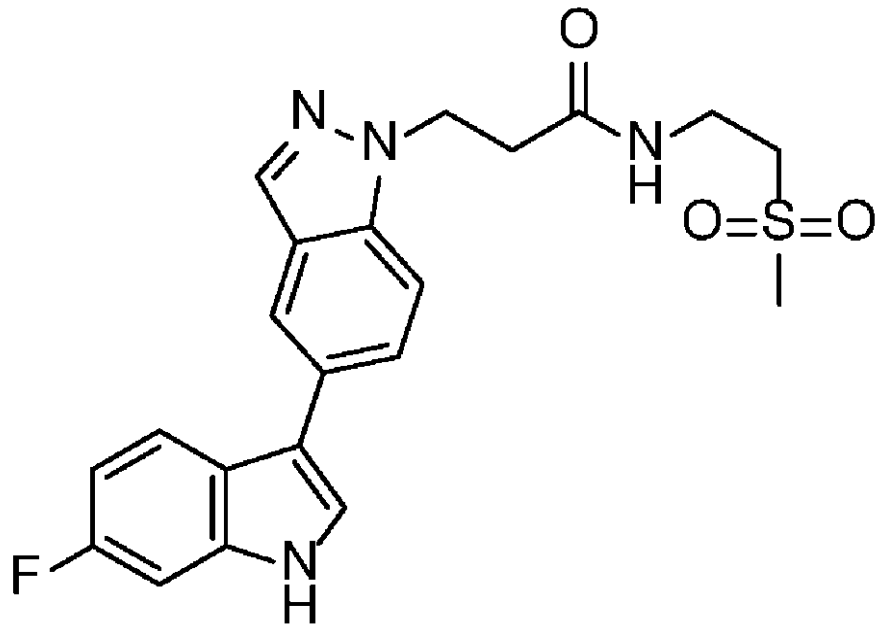
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値367.2;
実測値: 367.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.37 (br s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 2H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 3H), 7.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.63 - 4.61 (m, 3H), 3.36 - 3.30 (m, 2H), 3.08 - 3.07 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

【０６８３】

化合物９０：３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）－Ｎ－（２－（メチルスルホニル）エチル）プロパンアミド

【０６８４】

【化２３７】



５ｍＬのＤＭＦ中の３－［５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－インダゾール－１－イル］－プロピオン酸（中間体１１１、３００ｍｇ、粗製、０．９３ｍｍｏｌ）、２－メタンスルホニル－エチルアミンＨＣｌ塩（１４８ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５３０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３６０ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。次いで、混合物を水に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2O＝３０％～７５％、NH_4HCO_3）により精製して、６４ｍｇ（１６％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{21}H_{21}FN_4O_3S+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値429.1;

実測値: 429.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

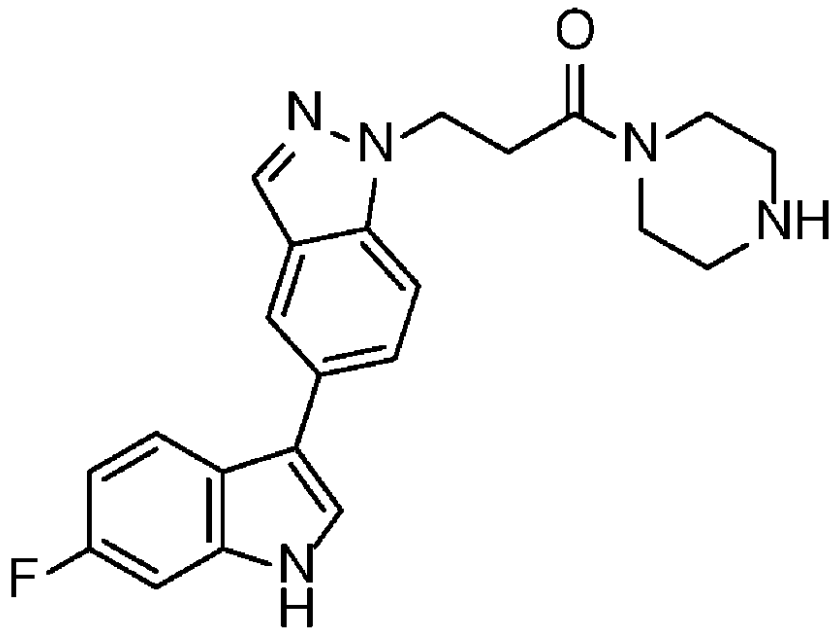
δ [ppm]: 11.37 (br s, 1H), 8.25 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.40 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.72 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

【０６８５】

化合物９１：３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン

【０６８６】

【化２３８】



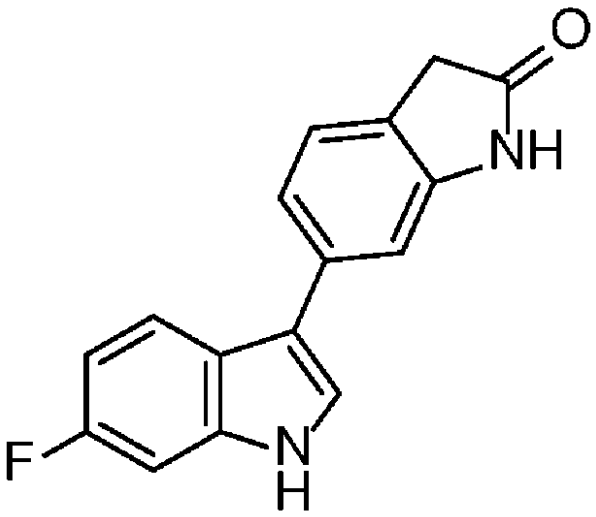
ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（２５％、１０ｍＬ）中の４－｛３－［５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－インダゾール－１－イル］－プロピオニル｝－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体１１２、９８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。次いで、混合物を濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2O＝３０％～７５％、NH_4HCO_3）により精製して、３４ｍｇ（４３％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{22}H_{22}FN_5O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値392.2; 実測値:
392.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.37 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 - 7.85
(m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.32 - 3.30 (m, 2H), 3.25 - 3.23 (m, 2H), 2.93 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.55 - 2.47 (m, 4H).

【０６８７】

化合物９２：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）インドリン－２－オン

【０６８８】

【化２３９】



ＴＨＦ（２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（８ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）インドリン－２－オン（中間体１１３、４

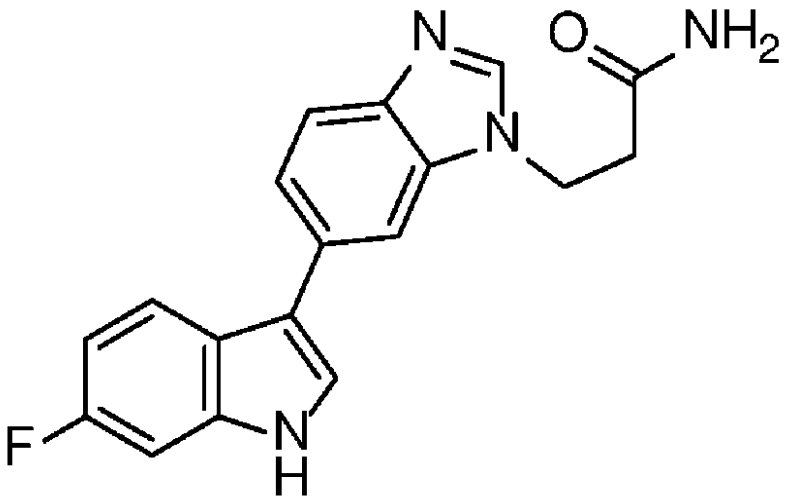
００ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）、Ｍｇ削り屑（２００ｍｇ、８．２ｍｍｏｌ）およびNH_4Cl（１０６ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、濃縮し、分取ＴＬＣ（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３／１）により精製して、２６ｍｇ（１０％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{16}H_{11}FN_2O$-H^- $[M-H]^-$のLC-MS: 計算値265.1; 実測値:
265.1. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ [ppm]: 7.68 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H),
7.07 (s, 2H), 7.01 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H),
3.45 (s, 2H).

【０６８９】

化合物９３：３－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）プロパンアミド

【０６９０】

【化２４０】



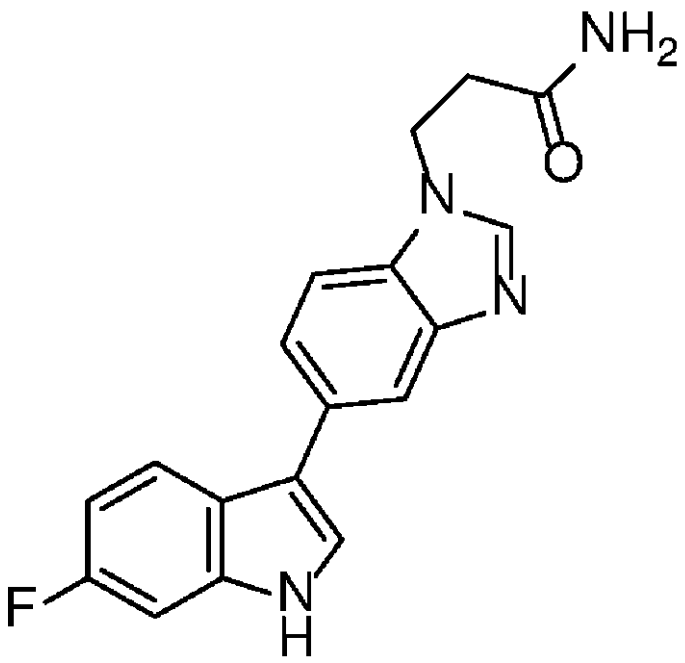
３－（６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）プロパンアミド（中間体１１４Ａ、１４０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、分取ＨＰＬＣによる精製後に、３０ｍｇ（３１％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{18}H_{15}FN_4O$+H^+ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値323.1; 実測値:
323.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.51 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz,
1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 -7.67(m, 2H). 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (br s,
1H), 7.24 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 9.2, 2.0 Hz, 2H), 4.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

【０６９１】

化合物９４：３－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）プロパンアミド

【０６９２】

【化２４１】



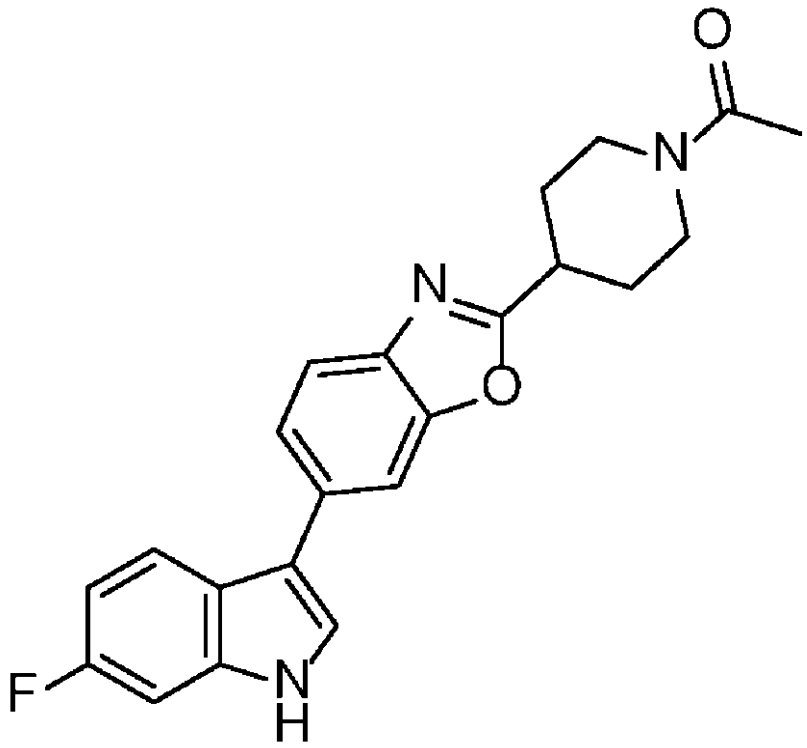
３－（５－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）プロパンアミド（中間体１１４Ｂ、１８０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、分取ＨＰＬＣによる精製後に、５１ｍｇ（４１％）の表題化合物を白色固体として得た。
$C_{18}H_{15}FN_4O$+H^+ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値323.1; 実測値:
323.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.37 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (dd, J =
8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 4.48 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

【０６９３】

化合物９５：１－（４－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタノン

【０６９４】

【化２４２】



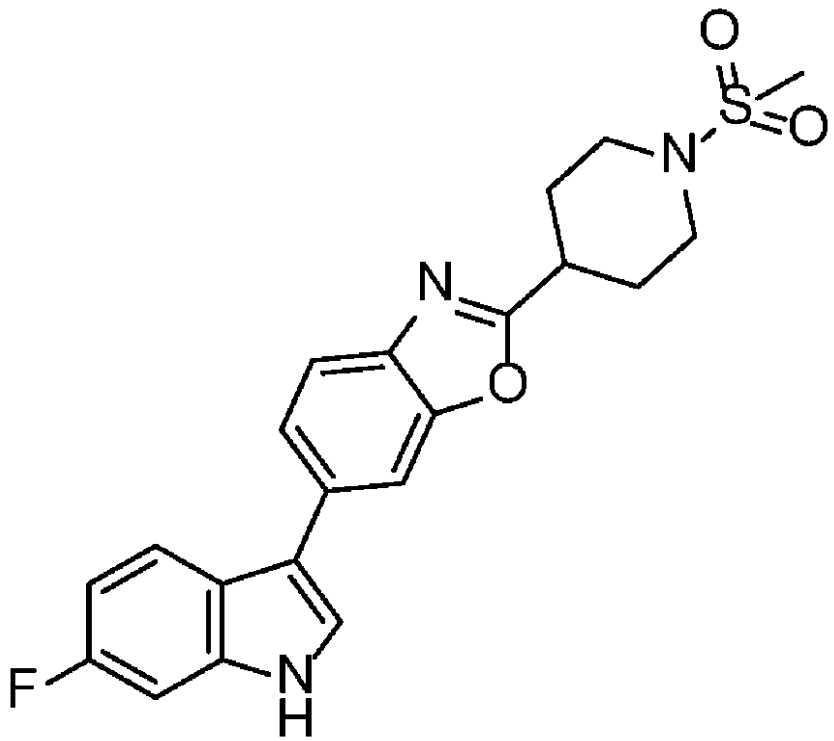
室温のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（化合物５５、２００ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１８２ｍｇ、１．８０ｍｍｏ）の撹拌溶液に、塩化アセチル（５７ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、１２１ｍｇ（５４％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{22}H_{20}FN_3O_2+H^+$:
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値378.2;実測値: 378.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.48 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 2.4, 10.0 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 2H), 2.88 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.13 (t, J = 14.0 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 1H).

【０６９５】

化合物９６：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０６９６】

【化２４３】



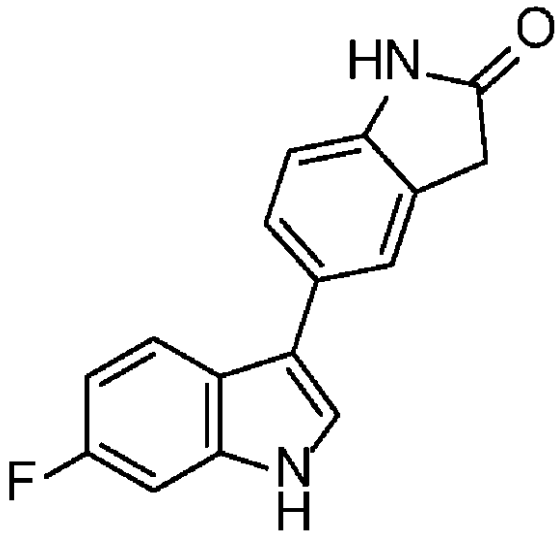
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（化合物５５、２００ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１８２ｍｇ、１．８０ｍｍｏ）の溶液を、室温で１０分間撹拌した後、これを０℃に冷却した。次いで、メタンスルホニルクロリド（８２ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応物を室温で１時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、１５９ｍｇ（６４％）の表題化合物を桃色固体として得た。$C_{21}H_{20}FN_3O_3S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値414.12;
実測値: 414.10. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.48 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (dd, J =
5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.74 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 1.6,
8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.4, 10.0 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 2.4, 10.0 Hz, 1H),
3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 1H), 3.00 (td, J = 2.4, 12.0 Hz, 2H), 2.91 (s
,
3H), 2.24 (dd, J = 13.6, 3.6 Hz, 2H), 1.93 - 1.89 (m, 2H).

【０６９７】

化合物９７：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）インドリン－２－オン

【０６９８】

【化２４４】



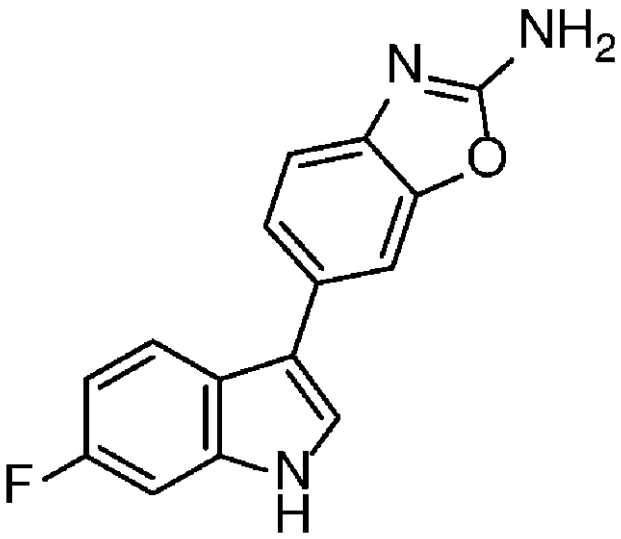
ＭｅＯＨ中の１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１’，３’－ジヒドロ－１Ｈ－［３，５’］ビインドリル－２’－オン（中間体１１６、３００ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、Ｍｇ（１７８ｍｇ、７．４ｍｍｏｌ）およびNH_4Cl（１２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下室温で約５時間撹拌した。撹拌が終わった後、混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／メタノール＝２０／１）により精製して、表題化合物（６０ｍｇ、３０％）を黄色固体として得た。$C_{16}H_{11}FN_2O$-H^- [M-H]$^-$のLC-MS: 計算値265.1; 実測値:
265.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.31 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz,
1H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H).

【０６９９】

化合物９８：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－アミン

【０７００】

【化２４５】



ＭｅＯＨ中の６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゾオキサゾール－２－イルアミン（中間体１１８、３００ｍｇ、０．７４ｍ

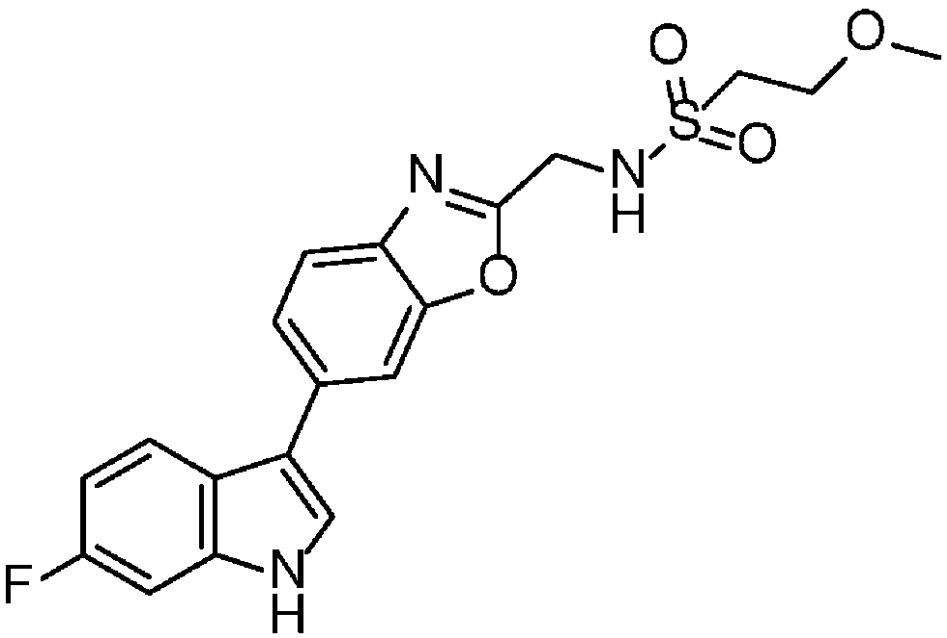
ｍｏｌ）、Ｍｇ（１７８ｍｇ、７．４ｍｍｏｌ）およびＮＨ$_4$Ｃｌ（１２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下室温で約５時間撹拌した。撹拌が終わった後、混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／メタノール＝２０／１）により精製して、表題化合物（４０ｍｇ、２５％）を黄色固体として得た。$C_{15}H_{10}FN_3O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値268.1; 実測値:
268.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.33
(s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H).

【０７０１】

化合物９９：Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）－２－メトキシエタンスルホンアミド

【０７０２】

【化２４６】



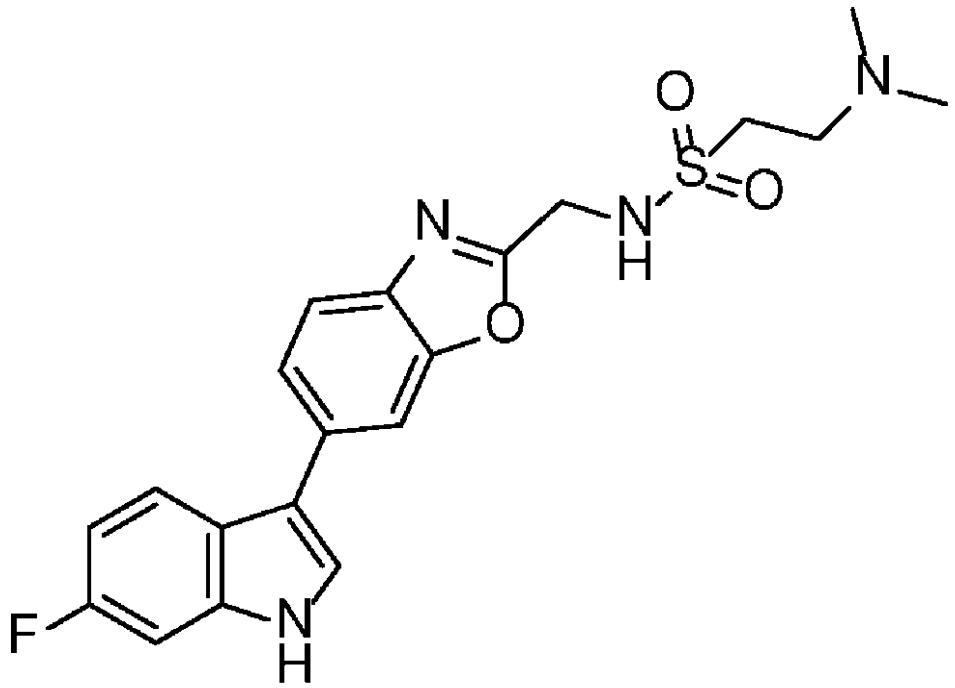
ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メタンアミン塩酸塩（化合物７６、１９６ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．２５ｍＬ、１．８６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－メトキシエタンスルホニルクロリド（１２８ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を窒素下０℃で添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した後、これをＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈した。有機層を水（５０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、１５ｍｇ（５％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{19}H_{18}FN_3O_4S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値404.1;
実測値: 403.8. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ [ppm]: 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.04
(dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.82 (td, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H).

【０７０３】

化合物１００：２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）エタンスルホンアミド

【０７０４】

【化２４７】



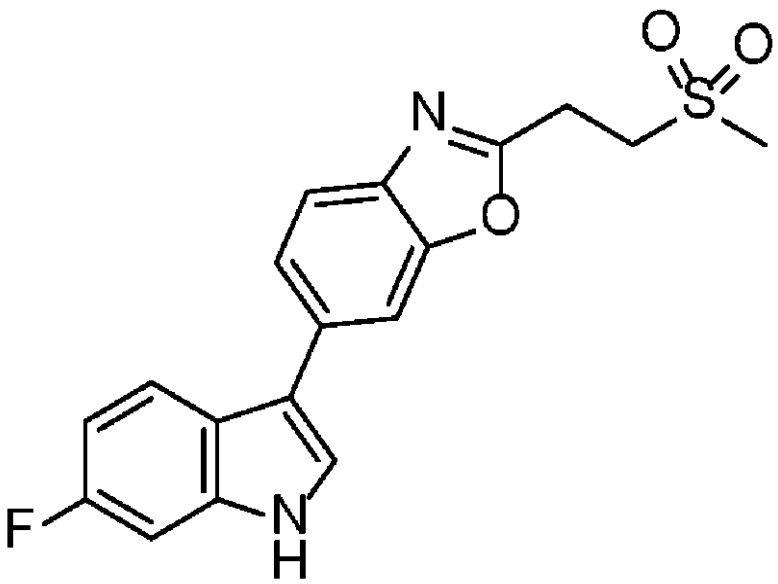
ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中のＮ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）エテンスルホンアミド（中間体１１９、１４７ｍｇ、０．３９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＨＦ中ジメチルアミン（０．９９ｍＬ、２Ｍ）を添加した。混合物を室温で０．５時間撹拌した後、これをＨＣｌ（１２Ｍ）で中和した。混合物を水（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（６０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、２０ｍｇ（１２％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{20}H_{21}FN_4O_3S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値417.1;
実測値: 417.5. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 8.33 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.34 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H).

【０７０５】

化合物１０１：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（メチルスルホニル）エチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０７０６】

【化２４８】



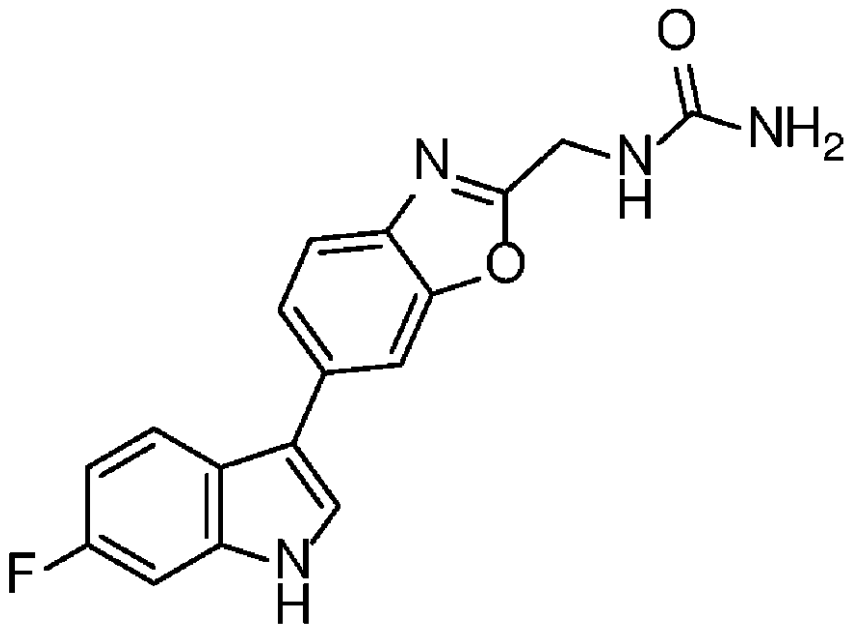
ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ、２Ｍ）中の６－フルオロ－３－［２－（２－メタンスルホニル－エチル）－ベンゾオキサゾール－６－イル］－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体１２３、３９０ｍｇ、０．８５２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で３時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、分取ＨＰＬＣにより精製して、１３２ｍｇ（４３％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{18}H_{15}FN_2O_3S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値359.1;
実測値: 359.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.49 (br s, 1H), 7.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H),
7.88 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H).

【０７０７】

化合物１０２：１－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）尿素

【０７０８】

【化２４９】



ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メタンアミン塩酸塩（化合物７６、１５８ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）およびEt_3N（１７６ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルシリルイソシアネート（１３８ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１２時間撹拌した。次いで、これを濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、１５ｍｇ（９％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{17}H_{13}FN_4O_2+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値325.1;

実測値: 325.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

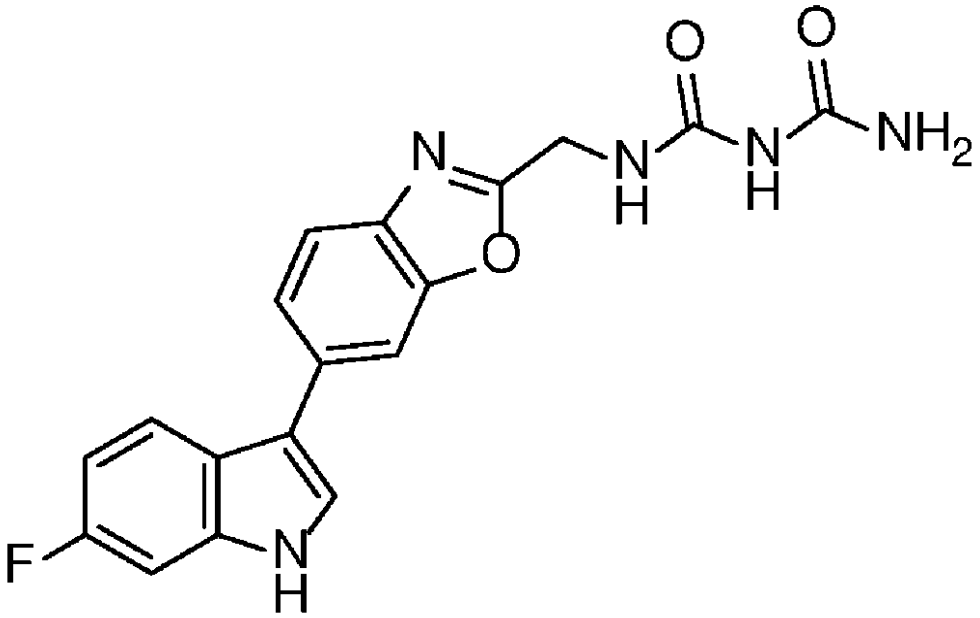
δ [ppm]: 11.48 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.77 (br s, 2H), 4.50 (d, J = 6.0 Hz, 2H).

【０７０９】

化合物１０３：１－カルバモイル－１－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）尿素

【０７１０】

【化２５０】



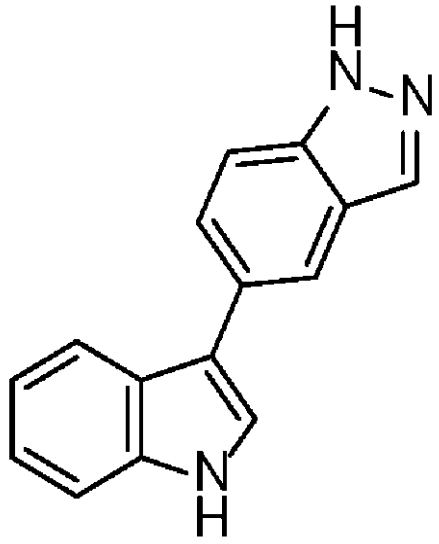
化合物１０２について記載した合成中に、表題化合物（５ｍｇ、３％）を副産物として得た。$C_{18}H_{14}FN_5O_3+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値368.1;
実測値: 368.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.49 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.30 (br t,
1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H),
7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 10.0, 2.2 Hz,
1H), 6.96 (m, 1H), 6.7d (br s, 2H), 4.66 (d, J = 5.7 Hz, 2H).

【０７１１】

化合物１０４：５－（１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール

【０７１２】

【化２５１】



化合物８で概説した一般的方法に従って、分取ＨＰＬＣによる精製後に、表題化合物を黄色固体として得た。$C_{15}H_{11}N_3+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値234.1; 実測値:
234.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 13.01 (br s, 1H), 11.27 (br s, 1H),
8.09 (s, 1H), 8.01 (s,
1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz,

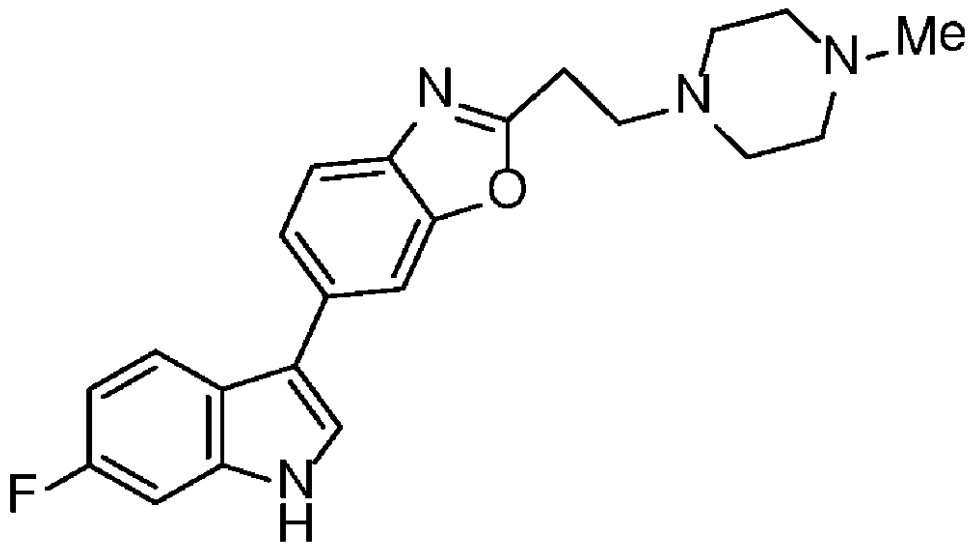
1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.08 (m, 2H).

【０７１３】

化合物１０５：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０７１４】

【化２５２】



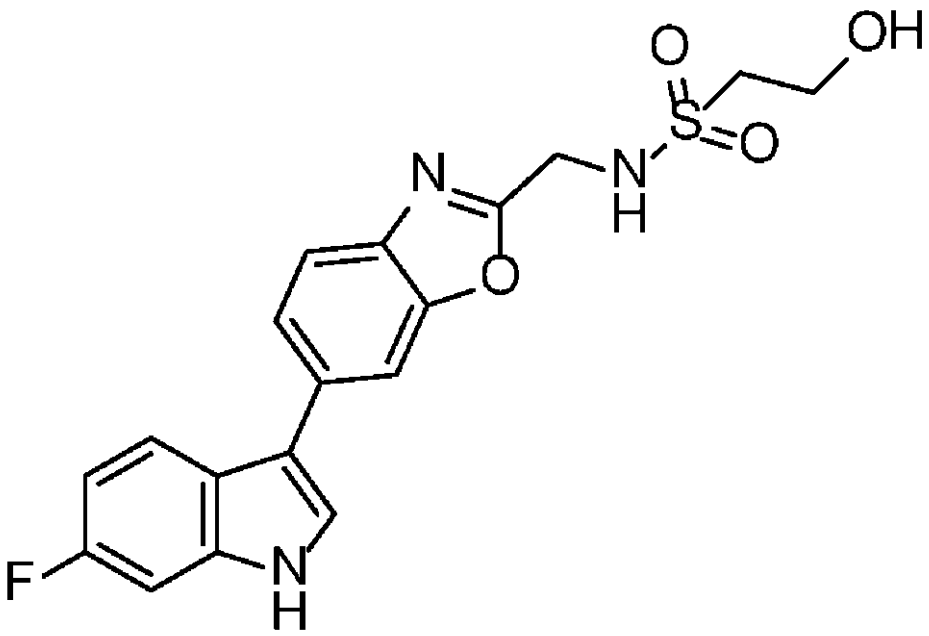
メタノール（１０ｍＬ）中の２－（２－クロロエチル）－６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体１２５、１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、水酸化ナトリウム（４４ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）およびＮ－メチルピペラジン（４４ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、これを濃縮した。残留物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（NH_4HCO_3）により精製して、４４ｍｇ（５３％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{22}H_{23}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値379.2;実測値:
379.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 8.28 (s, 1H), 7.86 - 7.82 (m 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.58
(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 3.19 - 3.15 (m, 2H), 3.01 - 2.97 (m, 2H), 2.66 - 2.47 (m, 8H), 2.32 (s, 3H).

【０７１５】

化合物１０６：Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）－２－ヒドロキシエタンスルホンアミド

【０７１６】

【化２５３】



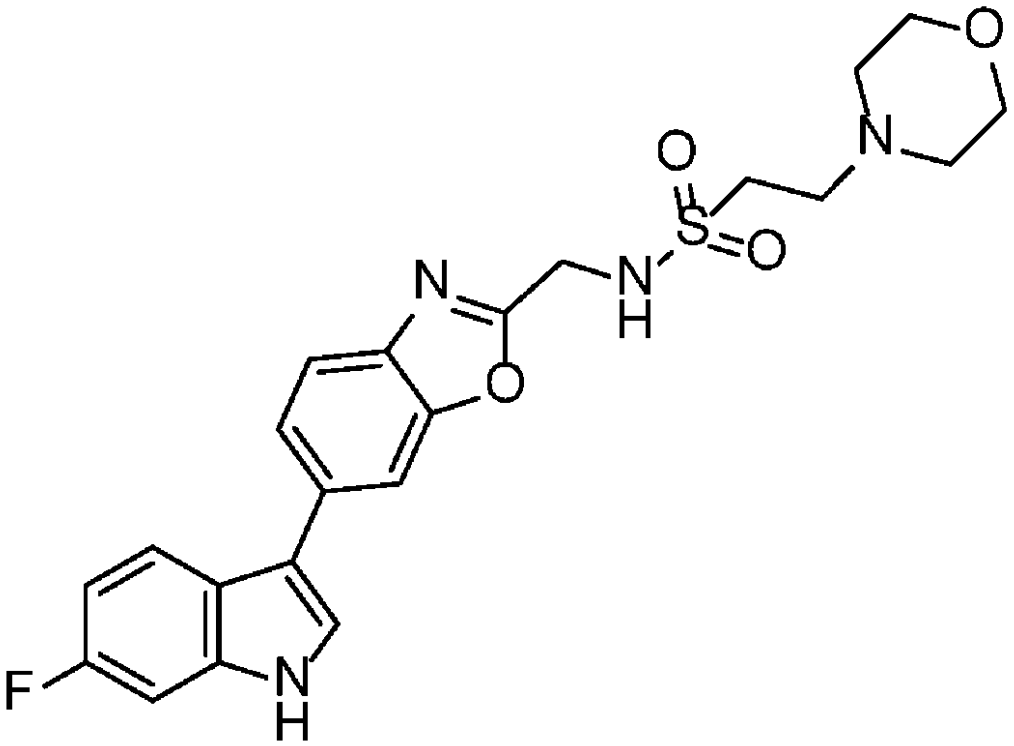
ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のＮ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）－２－メトキシエタンスルホンアミド（化合物９９、１２０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリブロモボラン（０．３８ｍＬ、４．１７ｍｍｏｌ）を窒素下０℃で滴下添加した。混合物を窒素下室温で１時間撹拌した後、これをＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈した。$NaHCO_3$の水溶液（１５ｍＬ）を０℃で反応混合物中に滴下添加し、２０分間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）および水（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（６０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、２０ｍｇ（１７％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{18}H_{16}FN_3O_4S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値390.1;
実測値: 390.5. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OH
) δ [ppm]: 7.77 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.640 - 7.58 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 6.81 (td, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 6.2 Hz, 2H).

【０７１７】

化合物１０７：Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）－２－モルホリノエタンスルホンアミド

【０７１８】

【化２５４】



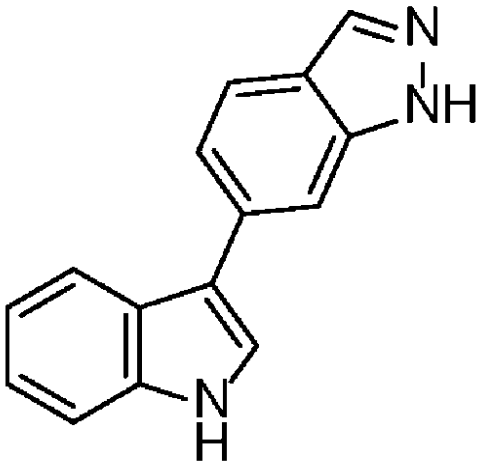
ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中のＮ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）エテンスルホンアミド（中間体１１９、４３３ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、モルホリン（０．５ｍＬ、５．８３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で０．５時間撹拌した。混合物を水（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（６０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、１３ｍｇ（２％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{22}H_{23}FN_4O_4S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値459.1;
実測値: 458．8． ^1H NMR (400 MHz, CD_3OH
) δ [ppm]: 7.90 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz,
1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 6.94
(td, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.65 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.39 (t, J =
7.2 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.47 (m, 4H).

【０７１９】

化合物１０８：６－（１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール

【０７２０】

【化２５５】



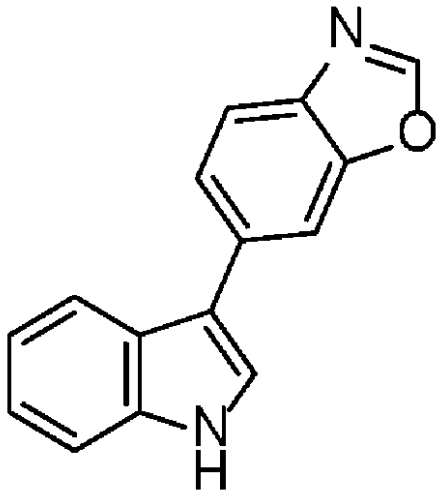
ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－インダゾール（中間体４、１４８ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（１５８ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）の溶液を室温で添加した。反応物を８０℃で１時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１）により精製して、３２ｍｇ（３６％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{15}H_{11}N_3$+H^+ $[M + H]^+$のLC-MS: 計算値234.1; 実測値:
234.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 12.93 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.6
Hz, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 3H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 2H).

【０７２１】

化合物１０９：６－（１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

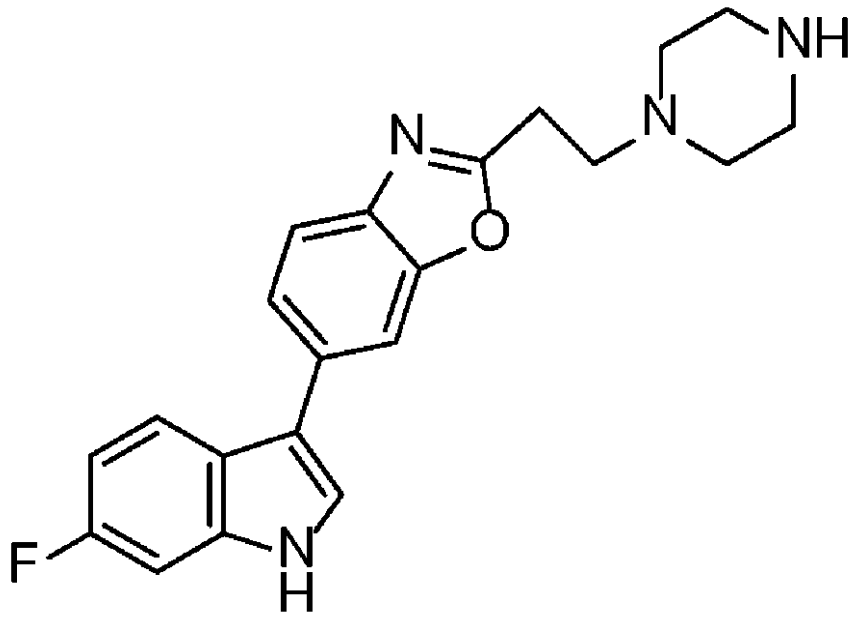
【０７２２】

【化２５６】



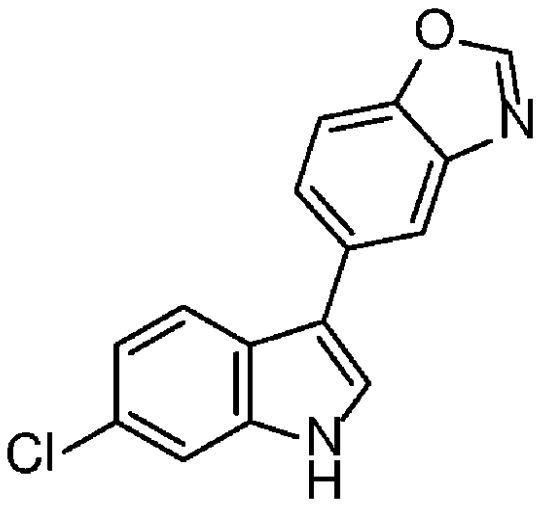
６－（１－ベンゼンスルホニル－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゾオキサゾール（中間体１２７、３３０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、６－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゾオキサゾール（１００ｍｇ、４９％）を白色固体として得た。$C_{15}H_{10}N_2O$+H^+ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値235.1; 実測値:
235.5. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.45 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.93
(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.75
(dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H).

【０７２３】
化合物１１０：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（ピペラジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール
【０７２４】
【化２５７】



メタノール（２０ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－ビニルベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体１２８、１．００ｇ、２．３９ｍｍｏｌ）、水酸化ナトリウム（４７８ｍｇ、１１．９６ｍｍｏｌ）およびピペラジン（６１７ｍｇ、７．１７ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（NH_4HCO_3）により精製して、６０９ｍｇ（７０％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{21}H_{21}FN_4O+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値365.1; 実測値:
365.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.46 (br s, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz,
1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 4H), 2.38 (m, 4H).
【０７２５】
化合物１１１：５－（６－クロロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール
【０７２６】

【化２５８】



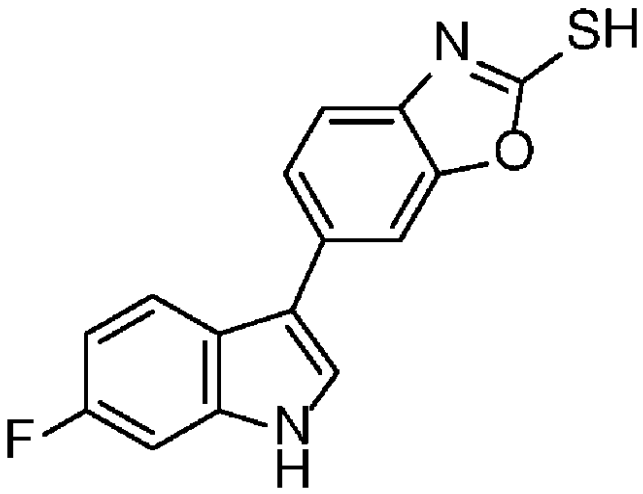
５－（６－クロロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体１２９、３３０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、１１５ｍｇ（５３％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{15}H_9ClN_2O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値269.0; 実測値:
269.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.52 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.88
(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H).

【０７２７】

化合物１１２：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－チオール

【０７２８】

【化２５９】



６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゾオキサゾール－２－チオール（中間体１３０、４５０ｍｇ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、表題化合物（２ステップで８０ｍｇ、３６％）を黄色固体として得た。$C_{15}H_9FN_2OS-H^-$ $[M-H]^-$のLC-MS: 計算値283.0; 実測値:
283.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 13.85 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz,
1H), 7.77 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 1.6

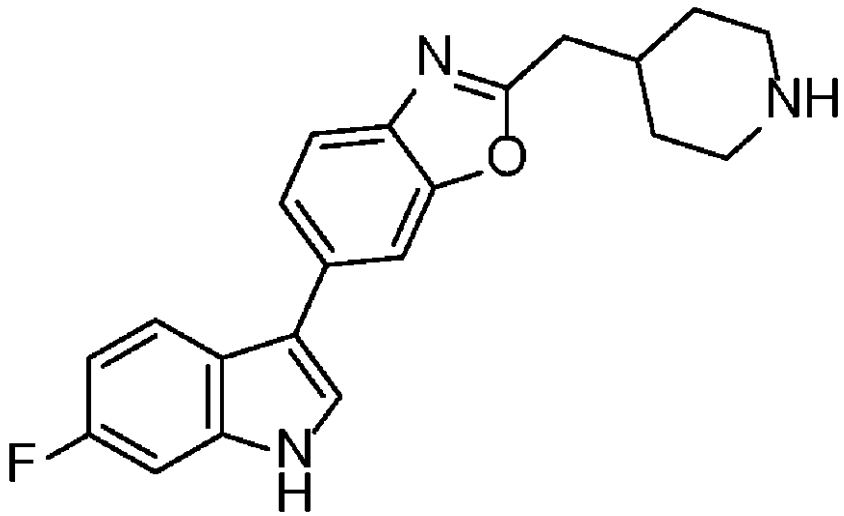
Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H).

【０７２９】

化合物１１３：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イルメチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０７３０】

【化２６０】



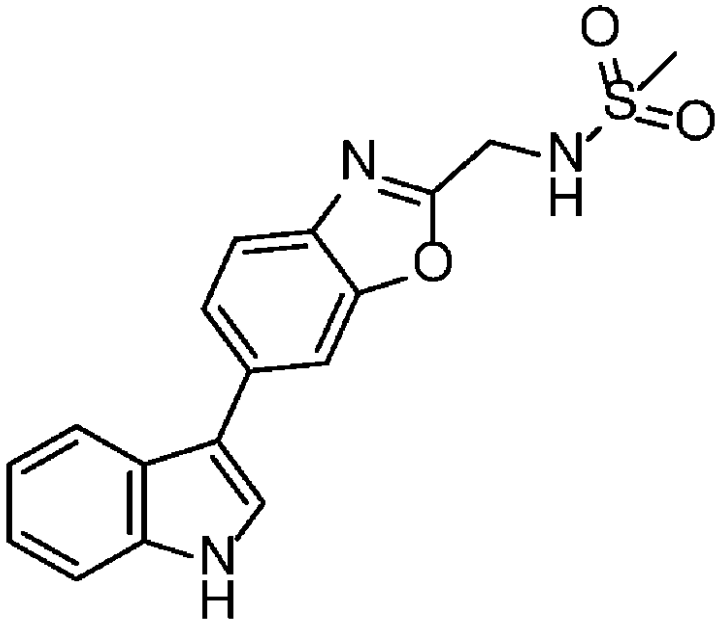
６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペリジン－４－イルメチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体１３２、２９０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、表題化合物（１５ｍｇ、７％）を白色固体として得た。$C_{21}H_{20}FN_3O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値350.2; 実測値:
350.1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ [ppm]:
7.73 -7.69 (m, 2H), 7.54 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (td, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 12.4Hz, 2H), 2.80 (d, J = 7.2 Hz ,2H), 2.57 (td, J = 12.4, 2.4 Hz, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.70 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.31 - 1.20 (m,2H).

【０７３１】

化合物１１４：Ｎ－（（６－（１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）メタンスルホンアミド

【０７３２】

【化２６１】



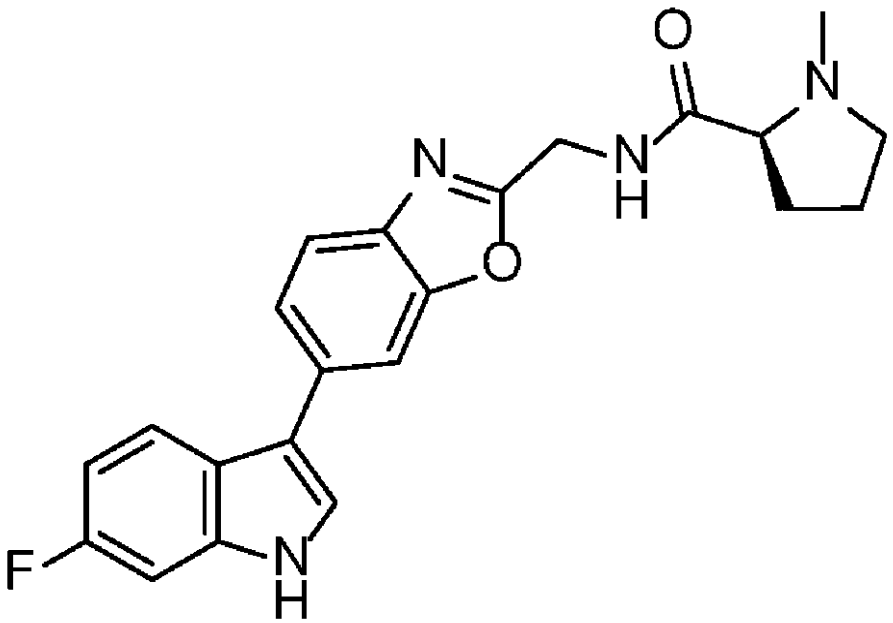
ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルメチルスルホニル（（６－（１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）カルバメート（中間体１３３、１．２５ｇ、２．１５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮａＯＨ（４２０ｍｇ、１０．７５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８５℃で２時間撹拌した。反応物をＨＣｌ（１２Ｍ）で中和した。混合物を水（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、２１５ｍｇ（３０％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{17}H_{15}N_3O_3S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値342.1;
実測値: 341.9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.44 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.0, 5.5 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.04 (s, 3H).

【０７３３】

化合物１１５：（Ｓ）－Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）－１－メチルピロリジン－２－カルボキサミド

【０７３４】

【化２６２】



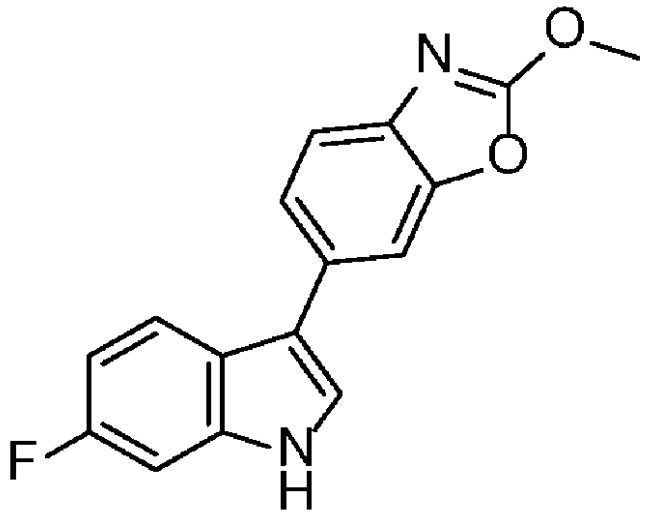
室温のＴＨＦ／ＤＭＦ（２０ｍＬ／２ｍＬ）中の（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－カルボン酸（２５８ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（７６０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３８７ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）およびｃ－［５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゾオキサゾール－２－イル］－メチルアミン塩酸塩（化合物８１、３１７ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌し、濃縮し、ＥｔＯＡＣ（１００ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ×４）で洗浄した。有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、２９ｍｇの表題化合物を得た。$C_{22}H_{21}FN_4O_2+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値393.2;
実測値: 393.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.48 (br s, 1H), 8.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H),
7.91-7.87 (m, 2H), 7.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H)),7.66 (dd,J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 10, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.62 - 4.57 (m, 2H), 3.08 - 3.07 (m, 1H), 2.83 - 2.80 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.30 - 2.28 (m, 1H), 2.11 - 2.07 (m, 1H), 1.78 - 1.74 (m, 3H).

【０７３５】

化合物１１６：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メトキシベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０７３６】

【化２６３】



６－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メトキシ－ベンゾオキサゾール（中間体１３４、１１０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、２０ｍｇ（２７％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{16}H_{11}FN_2O_2+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値283.1;

実測値: 283.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

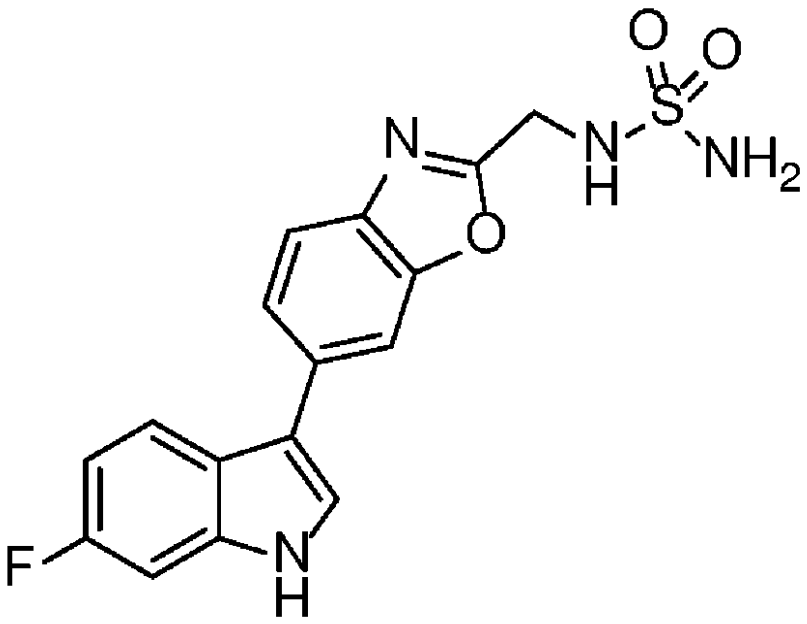
δ [ppm]: 11.43 (brs, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 4.19 (s, 3H).

【０７３７】

化合物１１７：アミノ｛［６－（６－フルオロインドール－３－イル）ベンゾオキサゾール－２－イル］メチル｝スルホンアミド

【０７３８】

【化２６４】



ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ｛［６－（６－フルオロインドール－３－イル）ベンゾオキサゾール－２－イル］メチル｝スルホンアミド（中間体１３５、１８０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＡ／ＨＣｌ（３ｍＬ、５Ｎ）を添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。混合物をＴＨＦ／NH_3（１０Ｎ）で中和し、濾

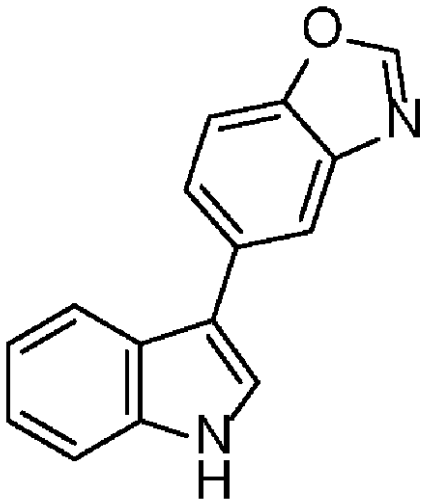
過した。溶媒を除去し、残留物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／メタノール＝１０／１）により精製して、表題化合物（５０ｍｇ、３４％）を白色固体として得た。$C_{16}H_{13}FN_4O_3S+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値361.1;
実測値: 361.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.49 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H),
7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.40 (d, J = 6.4 Hz, 2H).

【０７３９】

化合物１１８：５－（１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０７４０】

【化２６５】



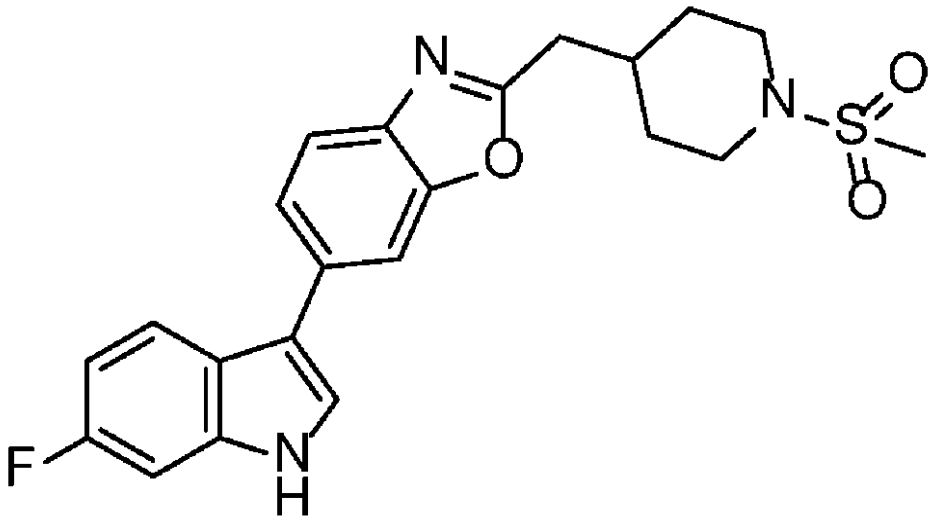
５－（１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体１３６、５２５ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、５６ｍｇ（３６％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{15}H_{10}N_2O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値235.1; 実測値:
235.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 8.30 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H),
7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 0.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.41 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H).

【０７４１】

化合物１１９：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０７４２】

【化２６６】



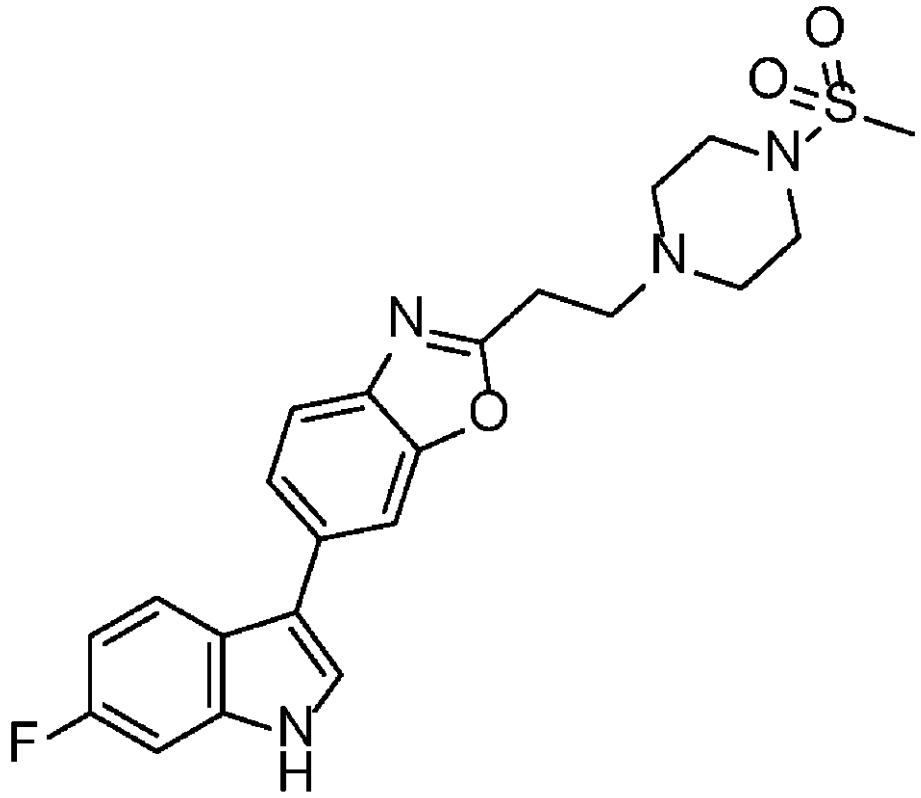
６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体１３７、２２０ｍｇ、０．３８８ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、表題化合物（４０ｍｇ、２４％）を白色固体として得た。$C_{22}H_{22}FN_3O_3S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値428.1;
実測値: 428.1. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.47(s, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 2H),7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.66
- 7.64 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 10, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 3.56 (d, J= 12.0 Hz, 2H), 2.95 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.74 (td, J= 12.4, 2.4 Hz, 2H), 2.07 - 2.01(m, 1H), 1.84 (dd, J= 12.4, 2.0 Hz, 2H) 1.37(qd, J= 12.4, 4.0 Hz, 2H).

【０７４３】

化合物１２０：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０７４４】

【化２６７】



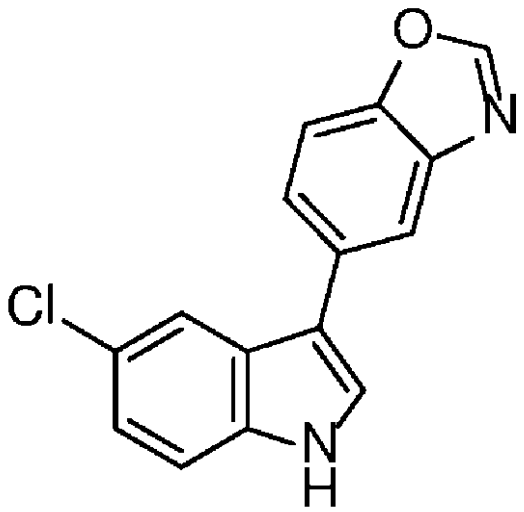
メタノール（１０ｍＬ）中の２－（２－クロロエチル）－６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体１２５、１１０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、水酸化ナトリウム（４８ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）および１－（メチルスルホニル）ピペラジン（８０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、７３ｍｇ（６８％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{22}H_{23}FN_4O_3S+H^+$
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値443.2;
実測値: 443.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.47 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 10.1, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.11 - 3.03 (m, 4H), 2.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 4H).

【０７４５】

化合物１２１：５－（５－クロロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０７４６】

【化２６８】



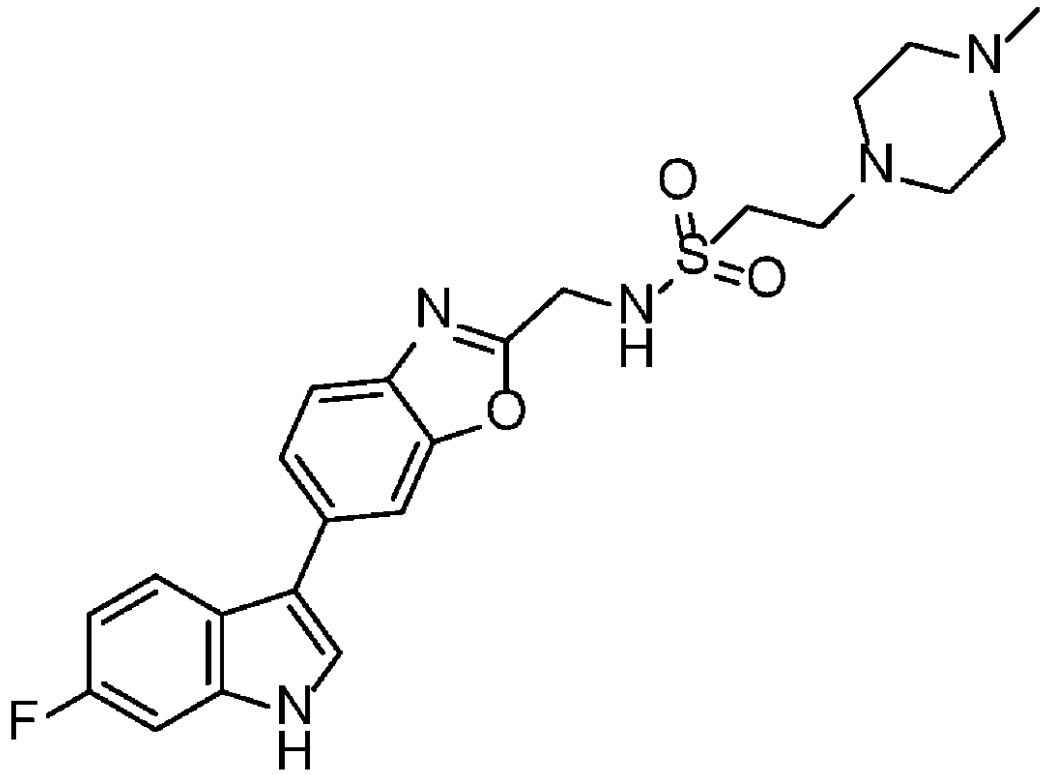
化合物４７について概説した一般的方法に従って、分取ＨＰＬＣによる精製後に、表題化合物を黄色固体として得た。$C_{15}H_9ClN_2O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値269.0; 実測値: 268.9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.60 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 3H), 7.73 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H).

【０７４７】

化合物１２２：Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エタンスルホンアミド

【０７４８】

【化２６９】



ＭｅＣＮ／ＴＨＦ（５ｍＬ／２０ｍＬ）中のＮ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）エテンスルホンアミ

ド（中間体１１９、８６ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、１－メチルピペラジン（４７ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で７２時間撹拌した。混合物を水（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、５０ｍｇ（４６％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{23}H_{26}FN_5O_3S+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値472.2;

実測値: 472.8. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

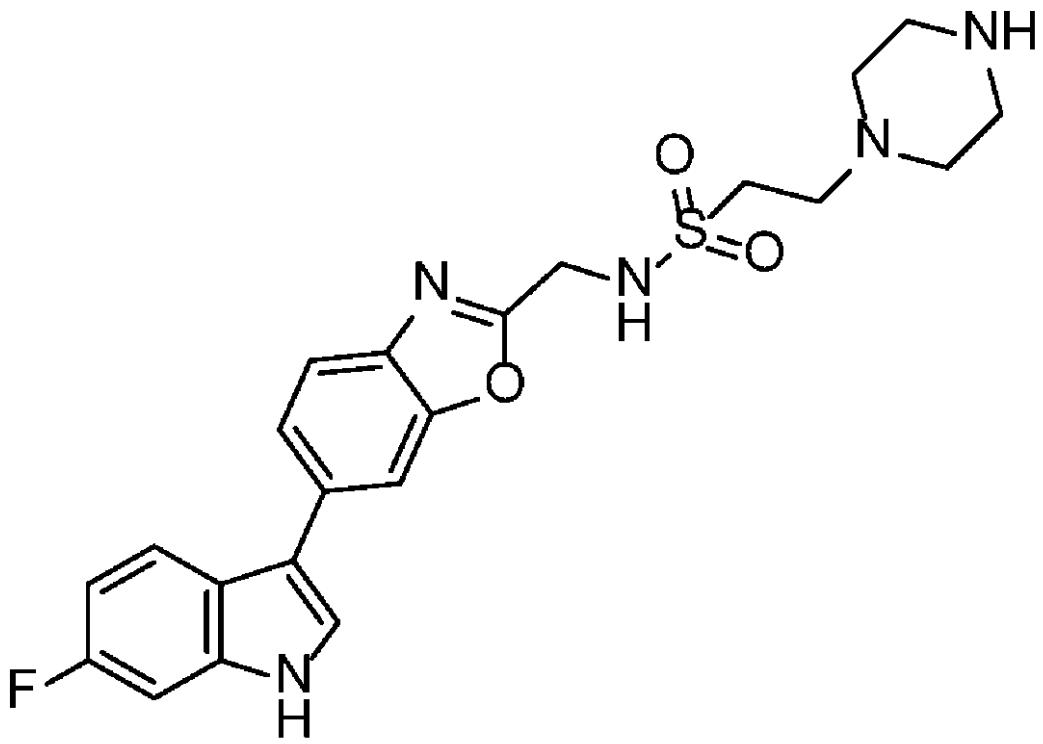
δ [ppm]: 11.50 (s, 1H), 8.02 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.29 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 2.44 - 2.23 (m, 7H), 2.13 (s, 3H).

【０７４９】

化合物１２３：Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）－２－（ピペラジン－１－イル）エタンスルホンアミド

【０７５０】

【化２７０】



ＭｅＣＮ／ＴＨＦ（５ｍＬ／３０ｍＬ）中のピペラジン（７５２ｍｇ、８．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）エテンスルホンアミド（中間体１１９、１８０ｍｇ、０．４８５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で５時間撹拌した。NH_4Clの水溶液（２０ｍＬ）を添加した。混合物をＥＡ（６０ｍＬ×３）で抽出した。有機相をブライン（６０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、８５ｍｇ（３５％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{22}H_{24}FN_5O_3S+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値458.2;

実測値: 457.8. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

δ [ppm]: 11.50 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.89

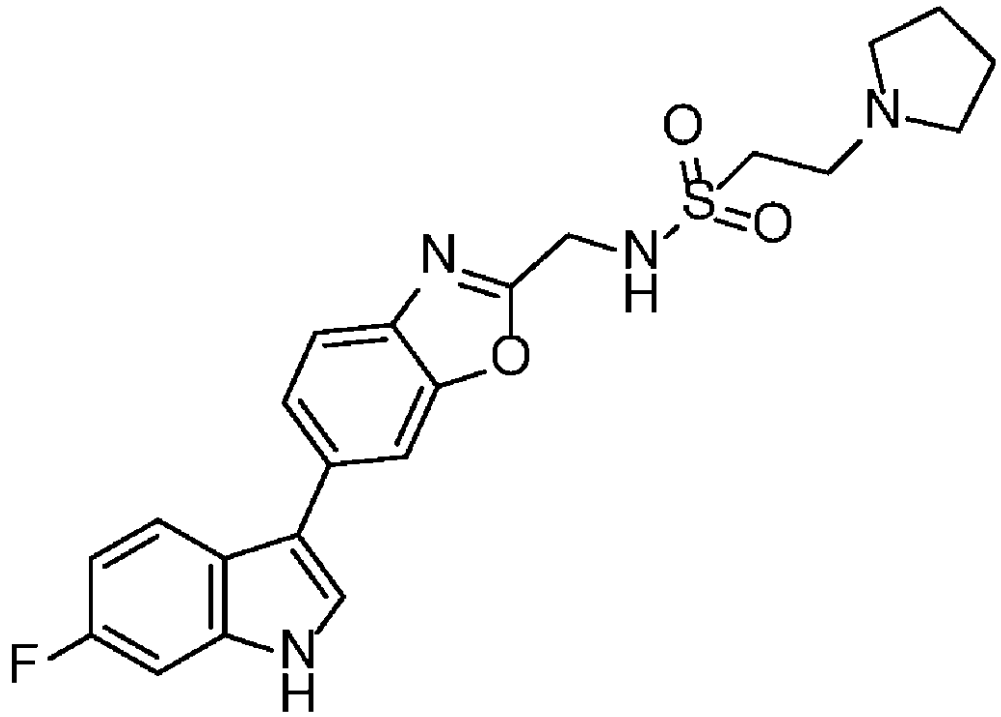
(dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.66 - 2.61 (m, 6H), 2.33 - 2.24 (m, 4H).

【０７５１】

化合物１２４：Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）－２－（ピロリジン－１－イル）エタンスルホンアミド

【０７５２】

【化２７１】



ＭｅＣＮ／ＴＨＦ（５ｍＬ／３０ｍＬ）中のピロリジン（７５２ｍｇ、８．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）エテンスルホンアミド（中間体１１９、１８０ｍｇ、０．４８５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、１２０ｍｇ（５０％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{22}H_{23}FN_4O_3S+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値443.2;

実測値: 443.6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

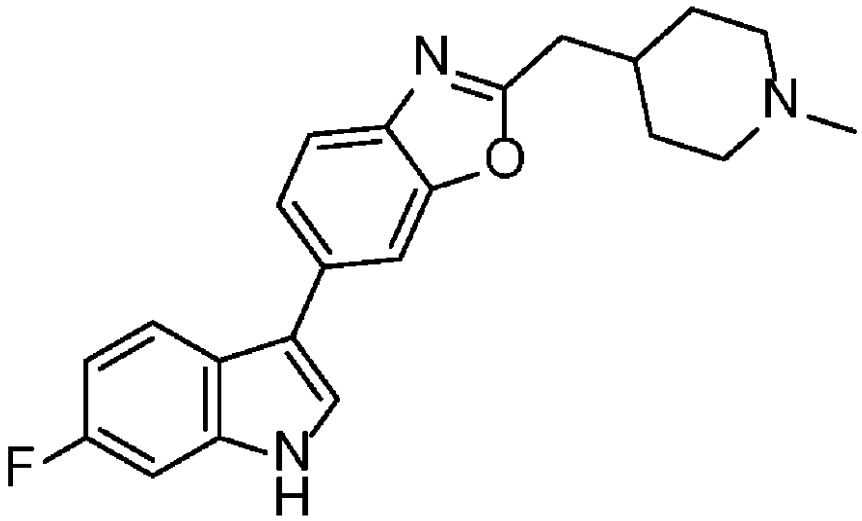
δ [ppm]: 11.50 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 9.4, 2.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.31 - 3.28 (m, 2H), 2.79 - 2.75 (m, 2H), 2.41 (s, 4H), 1.64 (dt, J = 6.3, 3.0 Hz, 4H).

【０７５３】

化合物１２５：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０７５４】

【化２７２】



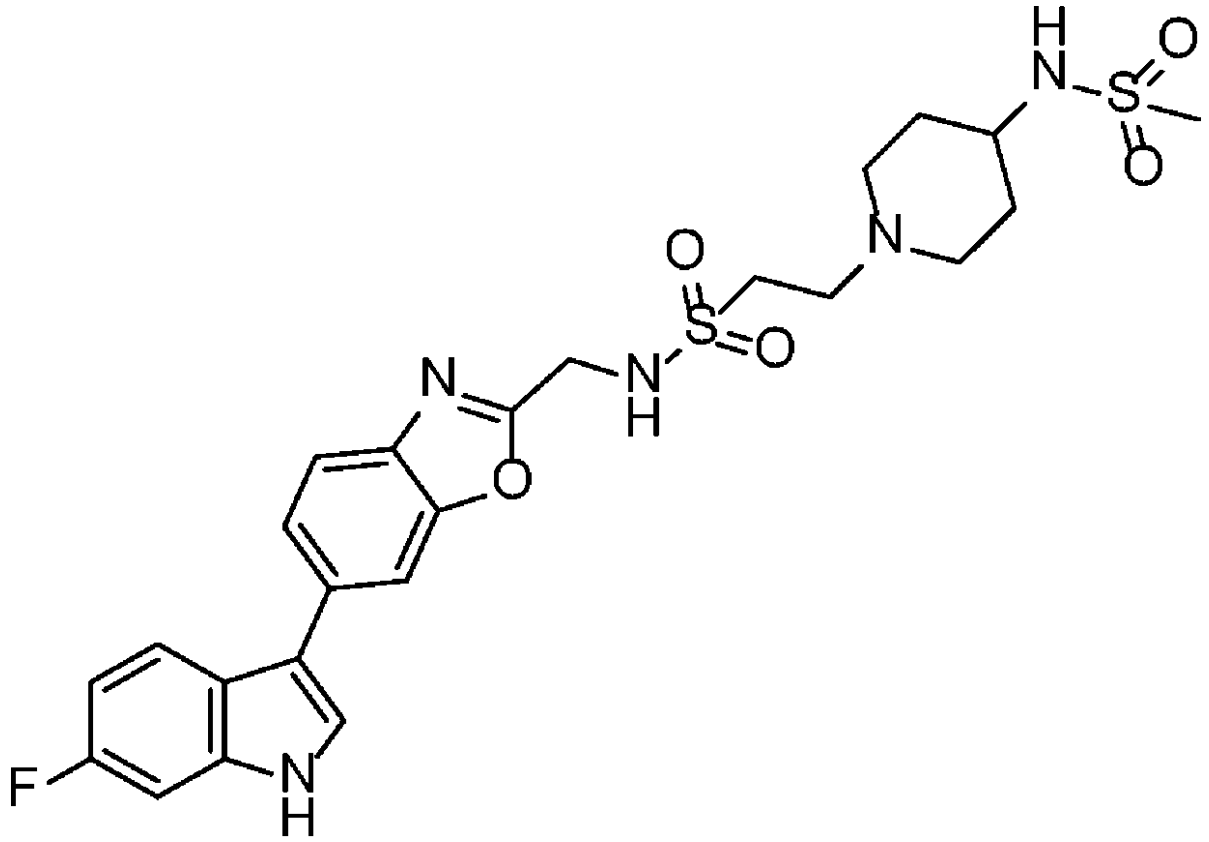
６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体１３８、２００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）から出発し、化合物１で概説した一般的方法に従って、表題化合物（９０ｍｇ、６２％）を黄色固体として得た。$C_{22}H_{22}FN_3O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値364.2; 実測値:
364.1. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]:
11.47(s, 1H), 7.89 - 7.86(m, 2H), 7.74(d, J=2.4Hz,1H), 7.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.64 (dd, J=1.6Hz, J=8.8Hz, 1H), 7.23(dd, J = 2.4Hz, J=9.6Hz, 1H), 6.96 (td, J = 2.4Hz, J=9.6Hz, 1H), 2.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 2.73 (d, J=11.6Hz, 2H), 2.13(s, 3H), 1.88 - 1.81 (m, 3H), 1.68 (d, J=12.8Hz, 2H) 1.36 - 1.28 (m, 2H),

【０７５５】

化合物１２６：Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）－２－（４－（メチルスルホンアミド）ピペリジン－１－イル）エタンスルホンアミド

【０７５６】

【化２７３】



ＭｅＣＮ／ＴＨＦ（５ｍＬ／３０ｍＬ）中のＮ－（ピペリジン－４－イル）メタンスルホンアミド塩酸塩（８３３ｍｇ、３．８８ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（５９１ｍｇ、３．８８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）エテンスルホンアミド（中間体１１９、１６０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３時間撹拌した後、これをNH_4Cl水溶液（３０ｍＬ）でクエンチした。混合物をＥＡ（６０ｍＬ×３）で抽出し、ブライン（６０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、１１０ｍｇ（４７％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{24}H_{28}FN_5O_5S_2+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値550.2;

実測値: 550.7. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

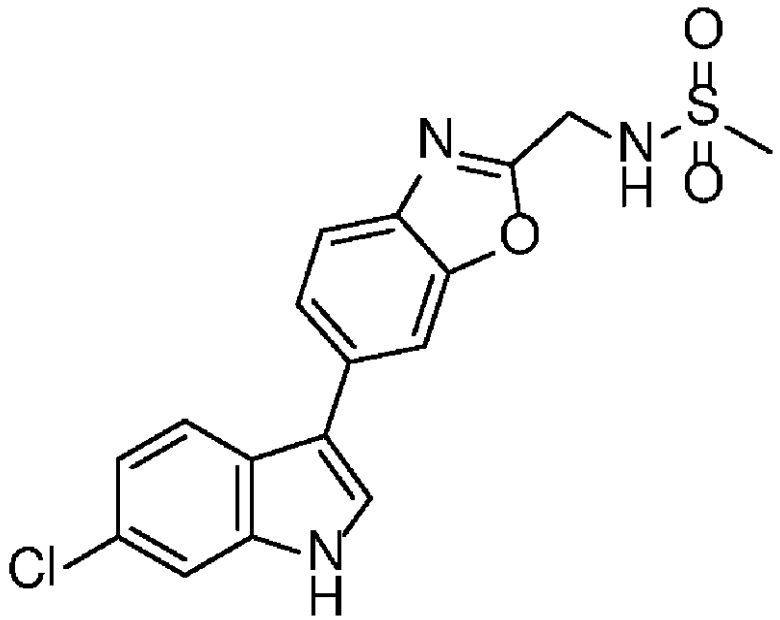
δ [ppm]: 11.51 (br s, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 4.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.08 (br s, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.76 - 2.74 (m, 2H), 2.69 - 2.67 (m, 2H), 2.03 - 1.98 (m, 2H), 1.77 - 1.75 (m, 2H), 1.45 -1.40 (m, 2H).

【０７５７】

化合物１２７：Ｎ－（（６－（６－クロロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）メタンスルホンアミド

【０７５８】

【化２７４】



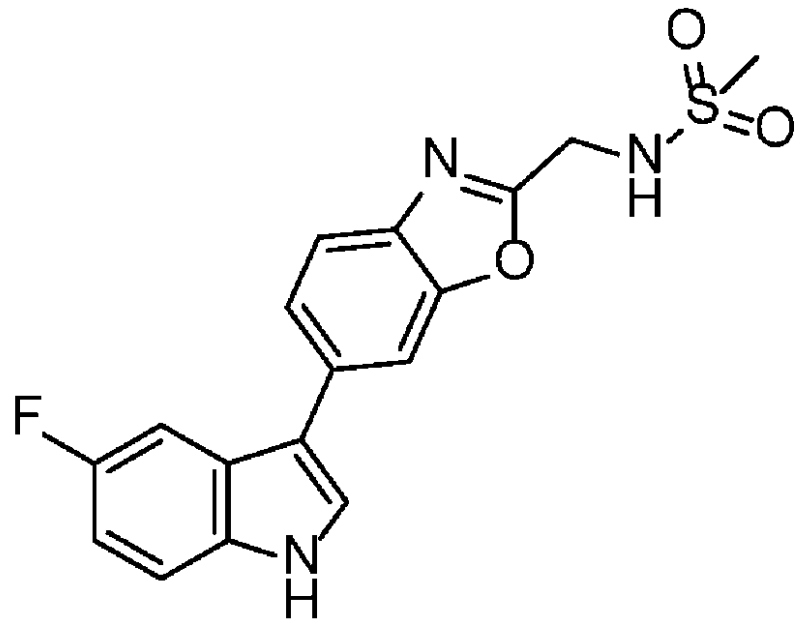
化合物７４について概説した一般的方法に従って、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１、ｖ／ｖ）による精製後に、表題化合物を黄色固体として得た。$C_{17}H_{14}ClN_3O_3S+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値376.0;
実測値: 376.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.58 (br s, 1H), 7.98 - 7.95 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.03 (s, 3H).

【０７５９】

化合物１２８：Ｎ－（（６－（５－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）メタンスルホンアミド

【０７６０】

【化２７５】



化合物７４について概説した一般的方法に従って、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１、ｖ／ｖ）による精製後に、表題化合物を黄色固体として得た。$C_{17}H_{14}FN_3O_3S+H^+$

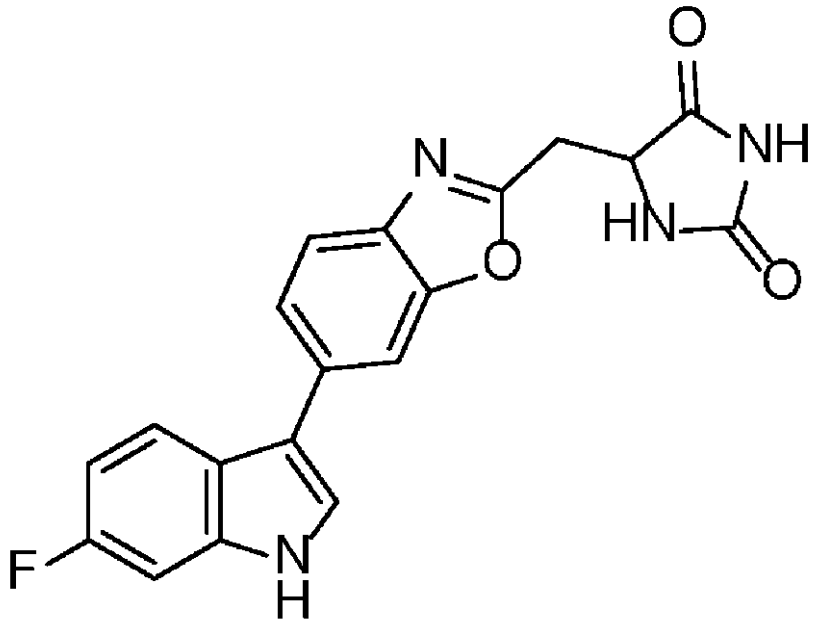
$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値360.1;
実測値: 360.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.59 (br s, 1H), 8.02 (br t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 10.6, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 9.5, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H).

【０７６１】

化合物１２９：５－（（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）メチル）イミダゾリジン－２，４－ジオン

【０７６２】

【化２７６】



ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（（２，５－ジオキソイミダゾリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（中間体１４１、５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５／１、ｖ／ｖ）により精製して、９ｍｇ（２３％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{19}H_{13}FN_4O_3$-H^-

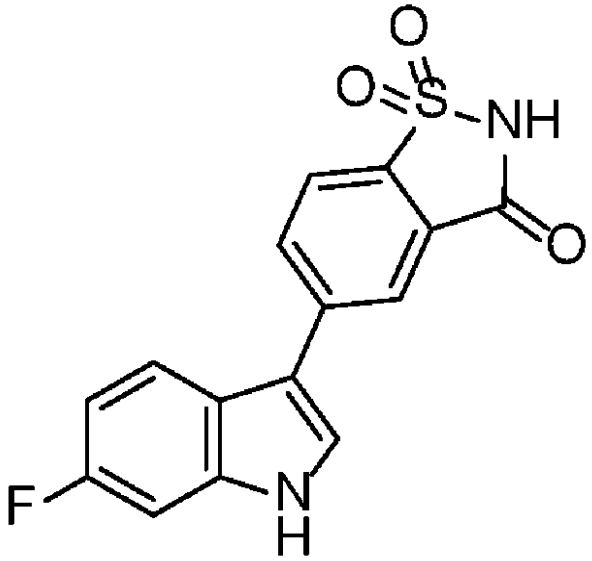
$[M-H]^-$のLC-MS: 計算値363.1;
実測値: 363.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4)
δ [ppm]: 7.74-7.71 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 6.81 (td, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 16.4, 4.8 Hz, 1H), 3.27-3.25 (m, 1H).

【０７６３】

化合物１３０：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３（２Ｈ）－オン１，１－ジオキシド

【０７６４】

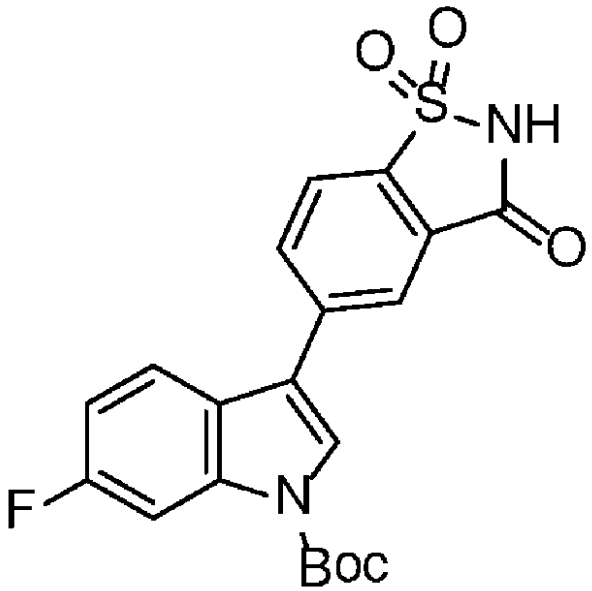
【化２７７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（１，１－ジオキシド－３－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

【０７６５】

【化２７８】



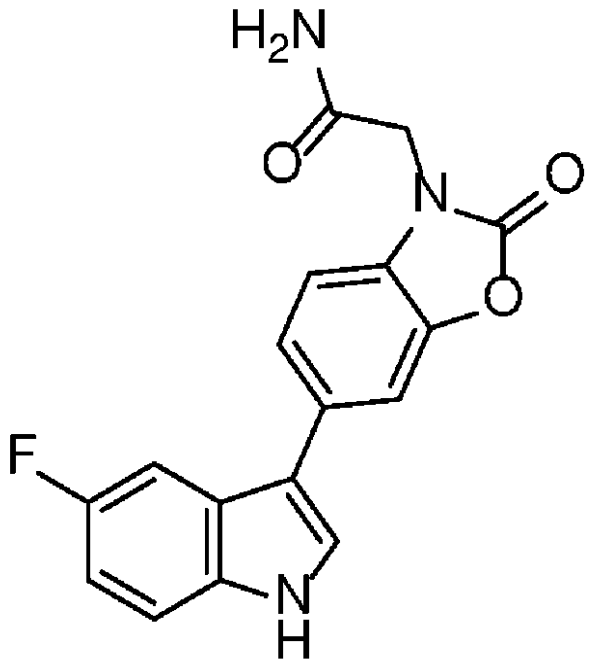
ジオキサン（２０ｍＬ）および水（２ｍＬ）中の５－ブロモベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３（２Ｈ）－オン１，１－ジオキシド（３１０ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　２００６、６２、７９０２に記載されている通りに調製した）、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（中間体２、５１４ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（４８９ｍｇ、３．５４ｍｍｏｌ）の混合物に、$Pd(PPh_3)_4$（６９ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１１０℃で２時間撹拌した後、これを濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、３００ｍｇ（６１％）の表題化合物を黄色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

ステップ２：

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ、２Ｍ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（１，１－ジオキシド－３－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）－６－フル

オロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（ステップ１、３００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物をアンモニアでクエンチし、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ）により精製して、３１ｍｇ（１４％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{15}H_9FN_2O_3S$-H^-
$[M-H]^-$のLC-MS: 計算値315.0;
実測値: 315.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.80 (br s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H).

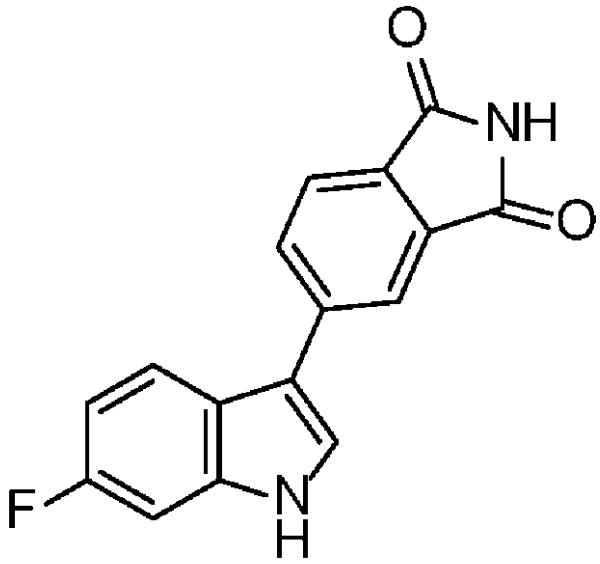
【０７６６】
化合物１３１：２－（６－（５－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－オキソベンゾ［ｄ］オキサゾール－３（２Ｈ）－イル）アセトアミド
【０７６７】
【化２７９】



ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の２－（６－（５－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－オキソベンゾ［ｄ］オキサゾール－３（２Ｈ）－イル）アセトアミド（中間体１４３、２８１ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（２４１ｍｇ、６．０４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８５℃で１時間撹拌した。反応物をＨＣｌ（１２Ｍ）で中和した。混合物を水（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（６０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、１００ｍｇ（４３％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{17}H_{12}FN_3O_3$-H^-
$[M-H]^-$のLC-MS: 計算値324.1;
実測値: 324.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.48 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H).

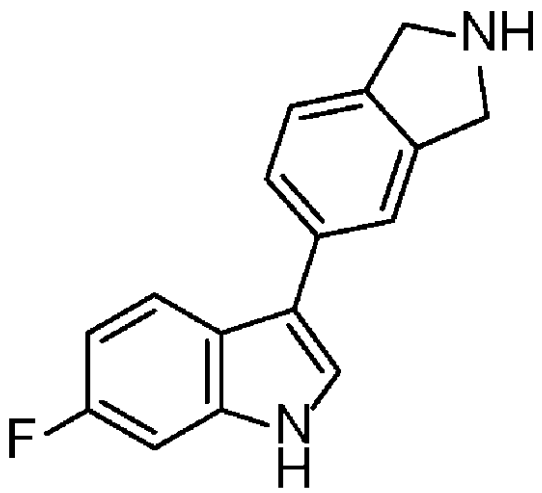
【０７６８】
化合物１３２：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

【０７６９】
【化２８０】



４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フタル酸（中間体１４５、１３６ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、イミダゾール（４６ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）および尿素（５４ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）の混合物をよくすり混ぜ、フラスコに入れ、続いて４滴のＤＭＦを添加した。混合物を油浴中１５０℃で３時間加熱した。混合物を冷却し、１０％ｖ／ｖ　ＨＣｌ水溶液に注ぎ入れ、１０分間撹拌した。固体を濾別し、分取ＨＰＬＣにより精製して、９０ｍｇ（５８％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{16}H_9FN_2O_2$-H^- $[M-H]^-$のLC-MS: 計算値279.1;
実測値: 279.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ[ppm]: 11.75 (br s, 1H), 11.25 (br s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.05 (s, 1H),7.92 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H).

【０７７０】
化合物１３３：６－フルオロ－３－（イソインドリン－５－イル）－１Ｈ－インドール
【０７７１】
【化２８１】



ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）イソインドリン－５－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレー

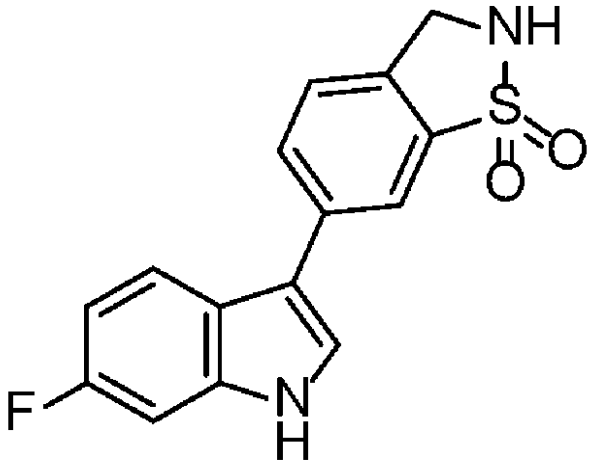
ト（中間体１４６、５２５ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）およびＣＦ$_3$ＣＯＯＨ（８ｍＬ）の溶液を、室温で終夜撹拌した。混合物を濃縮した。残留物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、１７ｍｇ（１５％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{16}H_{13}FN_2$+H]$^+$ [M+H]$^+$のLC-MS: 計算値253.1; 実測値:
253.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ [ppm]:
7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.89 (td, J =9.6, 2.4 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 10.0 Hz, 4H).

【０７７２】

化合物１３４：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３（２Ｈ）－オン１，１－ジオキシド

【０７７３】

【化２８２】



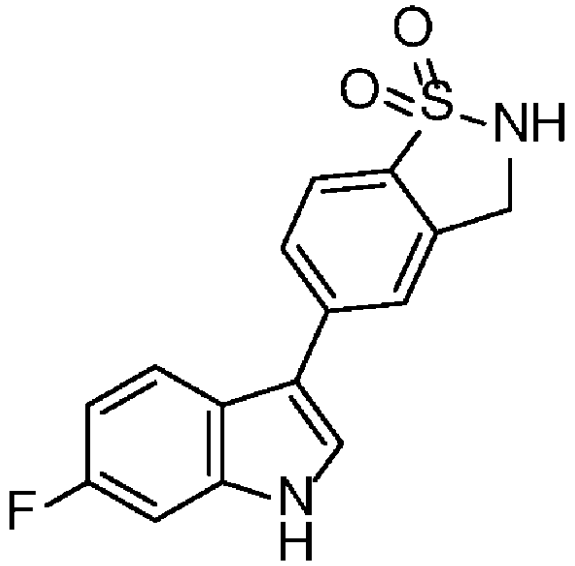
室温のＤＣＭ（１０．０ｍＬ）中の３－（１，１－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－１λ^6－ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－６－イル）－６－フルオロ－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体１４７、５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）を添加した。混合反応物を２時間撹拌し、次いでこれを真空下で濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、１４ｍｇ（３１％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{15}H_{11}FN_2O_2S$-H$^-$
[M-H]$^-$のLC-MS: 計算値301.1;
実測値: 301.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.60 (s, 1H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.86 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.44 (s, 2H).

【０７７４】

化合物１３５：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール１，１－ジオキシド

【０７７５】

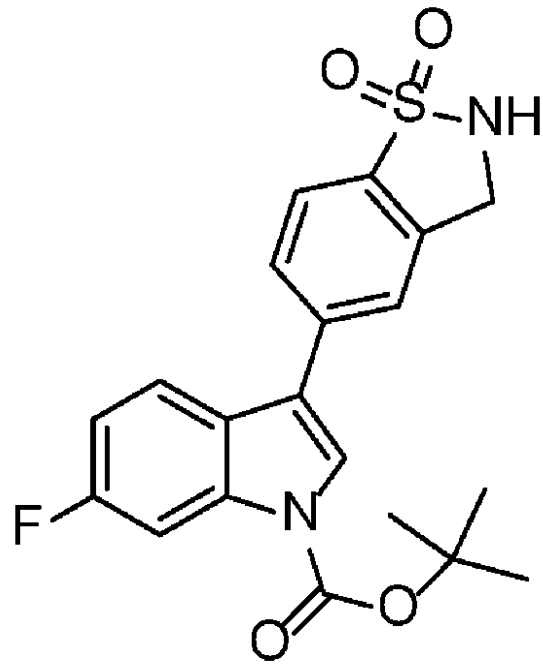
【化２８３】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

【０７７６】

【化２８４】



２０ｍＬのジオキサンおよび２ｍＬの水中の５－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール１，１－ジオキシド（２００ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（中間体２、２９２ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（４６ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（２２１ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）の溶液を、１１０℃で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残留物を分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／石油エーテル＝１／３）により精製して、２４０ｍｇ（７４％）の表題化合物を白色固体として得た。

ステップ２：

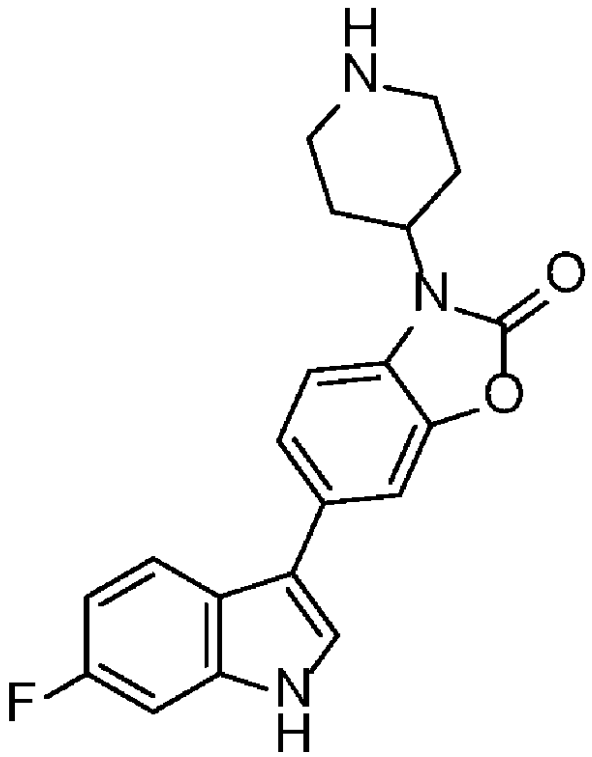
ｔｅｒｔ－ブチル３－（１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（２４０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の溶液を、１０ｍＬのＥＡ／ＨＣｌに溶解した。溶液を６０℃未満で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残留物を分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／石油エーテル＝１／３）により精製して、３２ｍｇ（１７％）の最終生成物を黄色固体として得た。$C_{15}H_{11}FN_2O_2S$-H^- $[M-H]^-$のLC-MS: 計算値301.0; 実測値: 301.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.64 (br s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 4.45 (d, J = 4.3 Hz, 2H).

【０７７７】

化合物１３６：６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

【０７７８】

【化２８５】



ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－［３－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－ピペリジン－４－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－ベンゾオキサゾール－６－イル］－６－フルオロ－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体１５０、１２５ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を－６０℃で滴下添加した。混合物をゆっくりと室温に加温し、さらに１６時間撹拌した後、これを－７８℃に再冷却した。反応物をＴＥＡ（１．５ｍＬ）でクエンチした。混合物をゆっくりと室温に加温し、水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（添加剤としてNH_4HCO_3）により精製して、５０ｍｇ（６３％）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。$C_{20}H_{18}FN_3O_2$+H^+ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値352.1; 実測値: 352.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.42 (br s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.22 (dd, J =

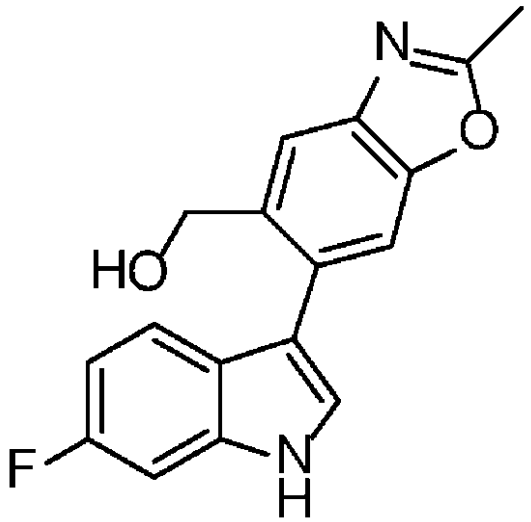
10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 3.08 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 3H), 1.76 - 1.72 (m, 2H).

【０７７９】

化合物１３７：（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル）メタノール

【０７８０】

【化２８６】



ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メチル－ベンゾオキサゾール－５－カルボン酸メチルエステル（中間体１５４、２２０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（１．０２ｍＬ、１．０２ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）を添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。別のバッチの水素化ジイソブチルアルミニウム（１．０２ｍＬ、１．０２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温でさらに４時間撹拌した後、これを飽和NH_4Clでクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。溶媒を除去し、残留物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／メタノール＝２０／１）および分取ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物（２３ｍｇ、１１％）を白色固体として得た。$C_{17}H_{13}FN_2O_2+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値297.1;

実測値: 297.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.0 Hz,

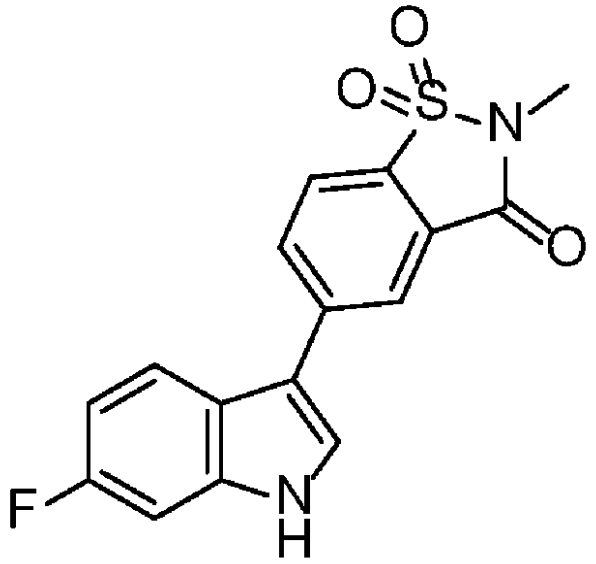
1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H).

【０７８１】

化合物１３８：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メチルベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３（２Ｈ）－オン１，１－ジオキシド

【０７８２】

【化２８７】



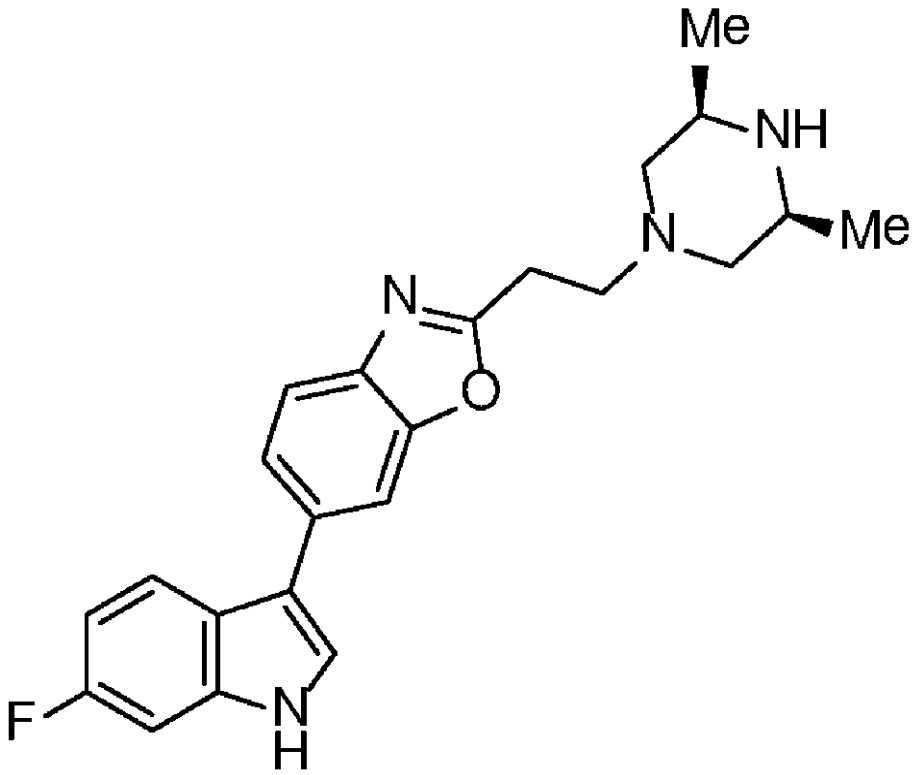
ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ、２Ｍ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（２－メチル－１，１－ジオキシド－３－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（中間体１５１、６０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物をアンモニアでクエンチし、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ）により精製して、３５ｍｇ（３２％）の表題化合物を黄色固体として得た。$C_{16}H_{11}FN_2O_3S$-H^-
$[M-H]^-$のLC-MS: 計算値329.0;
実測値: 329.0.
^1H NMR
(400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.86 (br s, 1H), 8.35-8.29 (m, 3H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.06-7.05 (m, 1H), 3.19 (s, 3H).

【０７８３】

化合物１３９：２－（２－（ｃｉｓ－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）エチル）－６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０７８４】

【化２８８】



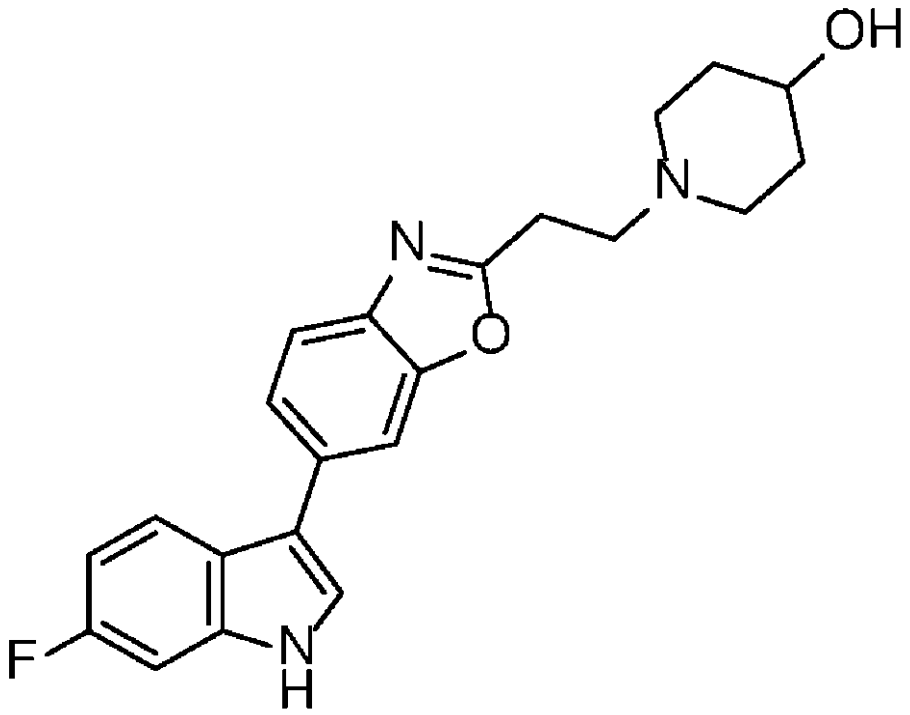
メタノール（２０ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－ビニルベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体１２８、１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、水酸化ナトリウム（４７．８ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）およびｃｉｓ－２，６－ジメチル－ピペラジン（１３３ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（NH_4HCO_3）により精製して、３０ｍｇ（３２％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{23}H_{25}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値393.2; 実測値:
393.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.46 (br s, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.70
(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 4H), 2.67 (s, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.54 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

【０７８５】

化合物１４０：１－（２－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）エチル）ピペリジン－４－オール

【０７８６】

【化２８９】



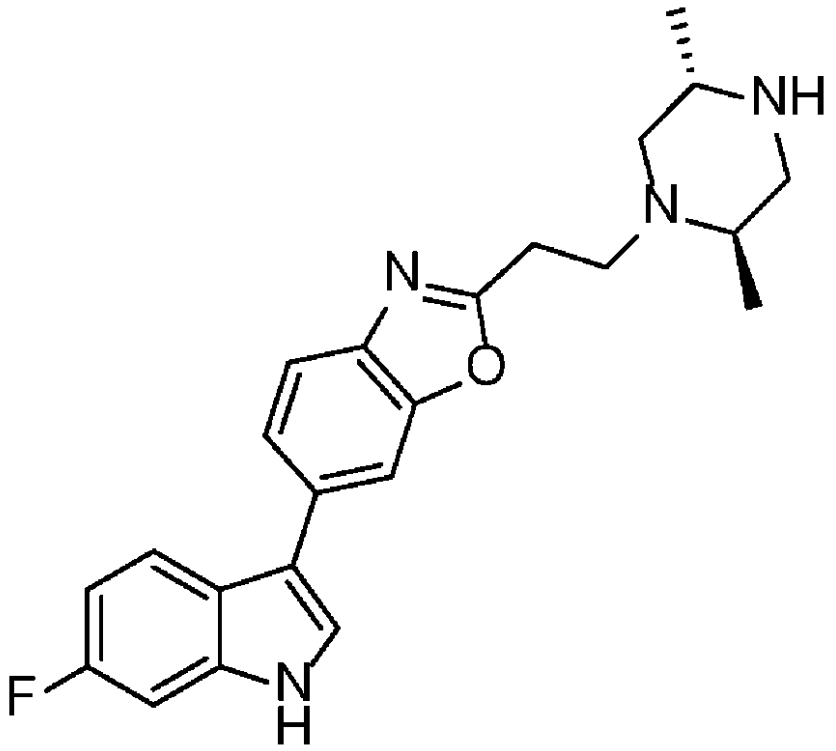
メタノール（２０ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－ビニルベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体１２８、１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、水酸化ナトリウム（４８ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）およびピペリジン－４－オール（１２５ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（NH_4HCO_3）により精製して、３３ｍｇ（３６％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{22}H_{22}FN_3O_2$+H]$^+$
[M + H]$^+$のLC-MS: 計算値380.2;
実測値: 380.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ [ppm]: 11.46 (br s 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 4.51 (s,1H), 3.34 - 3.29 (m, 1H), 3.12 - 3.08 (m, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 4H), 2.14 - 2.11 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 1.39 - 1.30 (m, 2H).

【０７８７】

化合物１４１：２－（２－（ｔｒａｎｓ－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）エチル）－６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０７８８】

【化２９０】



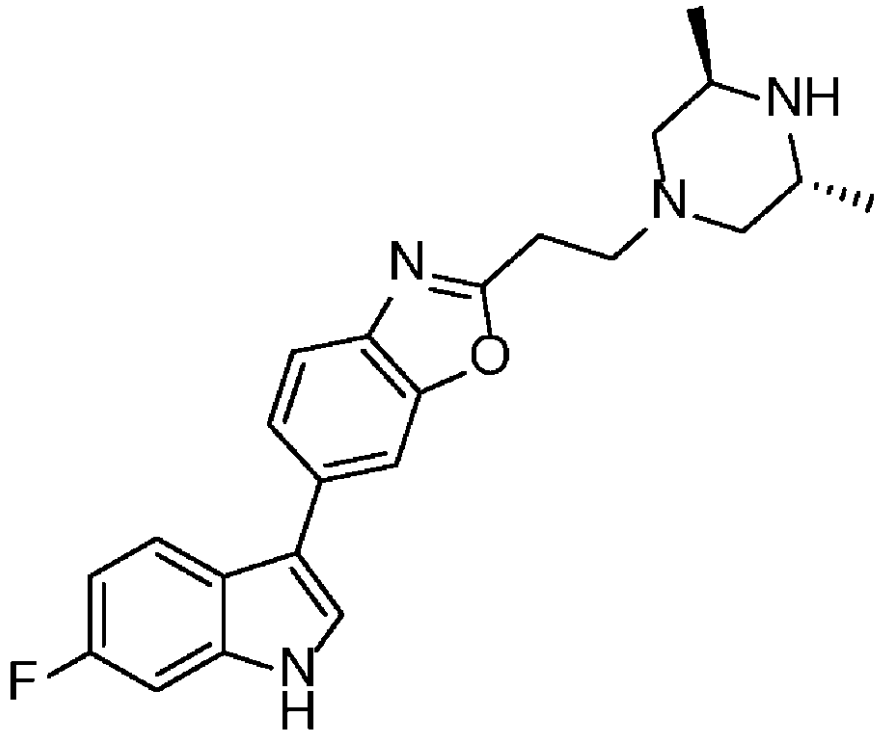
メタノール（２０ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－ビニルベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体１２８、１１０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、水酸化ナトリウム（５３ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）およびｔｒａｎｓ－２，５－ジメチル－ピペラジン（１５０ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（NH_4HCO_3）により精製して、６ｍｇ（６％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{23}H_{25}FN_4O+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値: 393.2; 実測値: 393.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ [ppm]: 7.71-7.68 (m, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.36-2.21 (m, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.04 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 1.10 (m, 6H).

【０７８９】

化合物１４２：（＋）－２－（２－（（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）エチル）－６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０７９０】

【化２９１】



ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－ビニルベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体１２８、１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、（２Ｒ，６Ｒ）－２，６－ジメチルピペラジン（２７３ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ；Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９５、６０、４１７７により報告されている手順に従って作製した）およびＮａＯＨ（４８ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物をN_2下５０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で懸濁させた。懸濁液を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（添加剤としてNH_4OH）により精製して、表題化合物、３０ｍｇ（３２％）を白色固体として得た。

$C_{23}H_{25}FN_4O$

$+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値: 393.2; 実測値: 393.2

^1H NMR

(300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.46 (br s, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 3.12-3.00 (m, 2H), 2.99-2.95 (m, 2H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.68 (brs, 1H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

$[\alpha]^{20}_D$

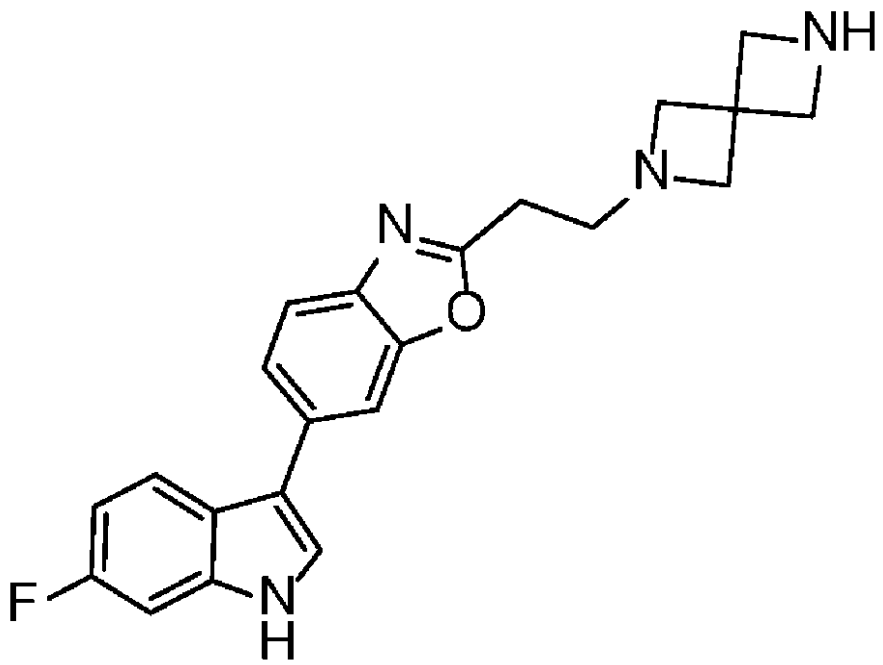
+10.9° (c=0.2,MeOH).

【０７９１】

化合物１４３：２－（２－（２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エチル）－６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０７９２】

【化２９２】



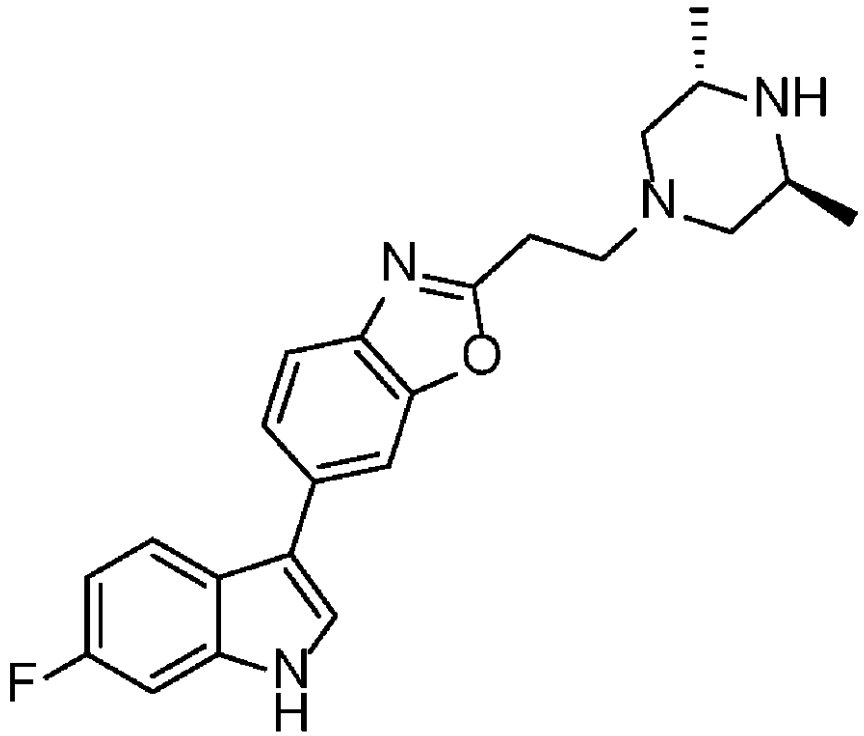
ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）エチル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（中間体１５２、１７０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した後、これを濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、生成物、６６ｍｇ（４９％）を白色固体として得た。$C_{22}H_{21}FN_4O$ [M+ H]$^+$のLC-MS: 計算値376.2; 実測値: 376.8. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.50 (br s, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 18.8, 2.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.20 (s, 4H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.83-2.81 (m, 2H).

【０７９３】

化合物１４４：（－）－２－（２－（（３Ｓ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）エチル）－６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール

【０７９４】

【化２９３】



ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－ビニルベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体１２８、１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルピペラジン（１３６ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ；Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９５、６０、４１７７により報告されている手順に従って作製した）およびＮａＯＨ（４８ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物をN_2下５０℃で１６時間撹拌した。ＭｅＯＨを真空下で除去し、残留物をＥＡ（５０ｍＬ）で懸濁させた。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（添加剤としてNH_4OH）により精製して、４５ｍｇ（４９％）の表題化合物を白色粉末として得た。

$C_{23}H_{25}FN_4O+H^+$

$[M+H]^+$のLC-MS: 計算値: 393.2; 実測値: 393.2

^1H NMR

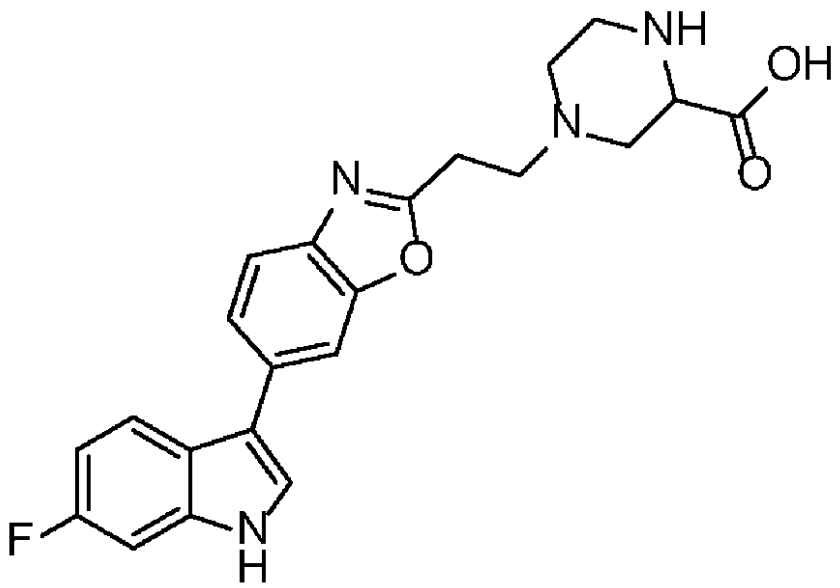
(400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.48 (br s, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 3.12-3.00 (m, 2H), 3.00-2.98 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.12-2.10 (m, 2H), 1.68 (brs, 1H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

【０７９５】

化合物１４５：４－（２－（６－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）エチル）ピペラジン－２－カルボン酸

【０７９６】

【化２９４】



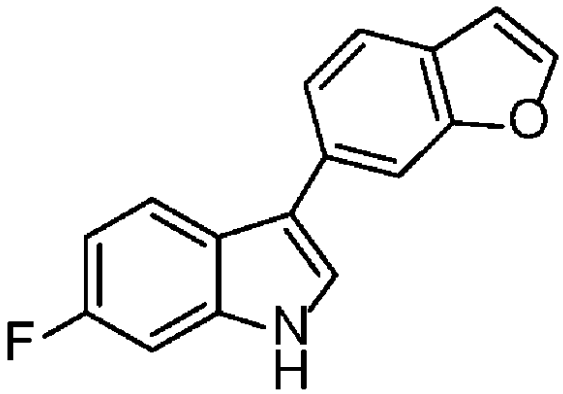
メタノール（２０ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－ビニルベンゾ［ｄ］オキサゾール（中間体１２８、１２０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、水酸化ナトリウム（５７ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）およびピペラジン－２－カルボン酸（４３８ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（NH_4HCO_3）により精製して、１２ｍｇ（１０％）の表題化合物を白色固体として得た。$C_{22}H_{21}FN_4O_3+H^+$
$[M + H]^+$のLC-MS: 計算値:
409.2; 実測値: 408.8. ^1H NMR (400 MHz,
DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.51 (br s, 1H), 7.90 -
7.87 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H),
7.24 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.34-3.09 (m, 5H), 3.05
(d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.92-2.87 (m, 3H), 2.78 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.27 -2.18
(m, 2H).

【０７９７】

化合物１４６：３－（ベンゾフラン－６－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール

【０７９８】

【化２９５】



ＤＣＭ（２．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（ベンゾフラン－６－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（中間体１５３、５８ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アニソール（０．２ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した

。混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／石油エーテル＝１／５）および分取ＨＰＬＣで精製して、１６ｍｇの表題化合物を得た。$C_{16}H_{10}FNO+H^+$ $[M+H]^+$のLC-MS: 計算値: 252.1; 実測値: 251.9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 11.47 (br s, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J =8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 9.2, 2.4 Hz, 2H).

【０７９９】

ＩＩ．生物学実施例

ＩＩ．１．ＴＤＯ２酵素活性を求めるアッセイ

式Ｉの化合物は、ヒトＴＤＯ２の酵素活性を阻害する。

【０８００】

ＴＤＯ２活性を測定するために、Ｄｏｌｕｓｉｃら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、２０１１、５４、５３２０～５３３に記載の手順を適合させた。反応混合物は、リン酸カリウム緩衝液（５０ｍＭ、ｐＨ７．５）、アスコルビン酸（０．２５Ｍ）、メチレンブルー（０．１２５μＭ）、カタラーゼ（４０単位／ｍＬ、ウシ肝臓由来、Ｓｉｇｍａ）、およびヒト組換えＴＤＯ２酵素（Ｄｏｌｕｓｉｃら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、２０１１、５４、５３２０～５３３４に記載のとおりに調製したもの、０．９μｇ）を、本発明の化合物なしでまたは示した濃度の本発明の化合物と共に含有していた（最終濃度）（総体積１１２．５μＬ）。室温で３７．５μＬのＬ－Ｔｒｐ（最終濃度１ｍＭ）を加えることにより、反応を開始した。反応は、室温で１時間実施し、３０μＬの３０％（ｗ／ｖ）トリクロロ酢酸を加えて停止させた。

【０８０１】

Ｎ－ホルミルキヌレニンをキヌレニンに変換するために、反応混合物を６５℃で３０分間インキュベートした。次いで、１５０μＬの反応混合物を酢酸中２．５％（ｗ／ｖ）の４－（ジメチルアミノ）－ベンズアルデヒド１２０μＬと混合し、室温で５分間インキュベートした。４８０ｎｍで吸光度を測定することによりキヌレニン濃度を求めた。純粋なキヌレニンで検量線を作成した。１０段階の濃度の本発明の化合物を使用して、上述のとおりにＴＤＯ活性を測定した。Ｐｒｉｓｍ（商標）ソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ Ｓｏｆｔｗａｒｅ，Ｉｎｃ．）を使用し、標準のパラメーターを用いてデータを当てはめた。

【０８０２】

代表的な化合物の生物学的活性を以下の表に要約する。

【０８０３】

【表２】

化合物	IC_{50} (nM)
1	586
2	946
3	2122
4	3179
5	1166
6	7526
7	13770
8	609
9	645
10	427
11	680
12	709
13	407
14	2221
15	1158
16	1990
17	935
18	948
19	2192
20	421
21	2667
22	539
23	322
24	924
25	188
26	388
46	1332
96	2387
97	716
98	489
100	1464
101	1380
102	835
105	913
106	814
107	2796
110	1630
122	2089
123	1359
124	1208
128	6066
130	2423

【０８０４】

一実施形態では、ＩＣ５０が２０００ｎｍ未満である化合物、好ましくは、ＩＣ５０が

１０００ｎｍ未満である化合物が選択される。
【０８０５】
ＩＩ．２．ＴＤＯ２活性を求める細胞アッセイ
ＩＩ．２．ａ　ｈＴＤＯ２を過剰発現するＰ８１５細胞
式Ｉの化合物は、細胞においてヒトＴＤＯ２の活性を阻害する。
【０８０６】
ｈＴＤＯ２を過剰発現するネズミ肥満細胞腫Ｐ８１５細胞（Ｐｉｌｏｔｔｅら、ＰＮＡＳ、２０１２、１０９（７）、２４９７～２５０２に記載のとおりに調製したもの）を、最終体積２００μＬ中に５×１０^{4}細胞／ウェルの濃度で播いた９６ウェル平底プレートにおいて、アッセイ（Ｐｉｌｏｔｔｅ　Ｌら、Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ、２０１２、１０９（７）、２４９７～５０２を適合させたもの）を行った。ＴＤＯまたはＩＤＯ活性を求めるために、２％のＦＢＳおよび２％のペニシリン／ストレプトマイシンを補充したＩＭＤＭ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）中で、異なる濃度の本発明の化合物の存在下、細胞を３７℃、５％CO_2で終夜インキュベートした。細胞は、アメリカ培養細胞系統保存機関から［ＡＴＣＣ（登録商標）ＴＩＢ－６４（商標）、または市販品として、たとえば、Ｓｉｇｍａ－ＡｌｄｒｉｃｈもしくはＬｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ］から入手することができる。
【０８０７】
次いで、プレートを１０００ｒｐｍで５分間遠心分離し、上清１００μＬをコニカルプレートに集め、３０ｕＬのＴＣＡ３０％を加え、３０００×ｇで１０分間さらに遠心分離した。上清１００μＬを、酢酸中２％（ｗ／ｖ）の４－（ジメチルアミノ）－ベンズアルデヒド１００μＬを含む平底プレートに集め、室温で５分間インキュベートした。４８０ｎｍで吸光度を測定することによりキヌレニン濃度を求めた。純粋なキヌレニンで検量線を作成した。１０段階の濃度の本発明の化合物を使用して、上述のとおりにＴＤＯ活性を測定した。Ｐｒｉｓｍ（商標）ソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，Ｉｎｃ．）を使用し、標準のパラメーターを用いてデータを当てはめた。
【０８０８】
代表的な化合物の生物学的活性を以下の表に要約する。
【０８０９】

【表３】

化合物	IC50 (nM)
1	154
26	150
27	678
28	1447
30	896
31	2299
32	460
33	635
34	863
35	689
36	1131
37	1534
38	505
39	2864
40	750
44	345
45	595
47	100
48	118
53	79
54	109
59	622
60	638
62	210
64	176
65	109
66	203
68	78
70	251
74	72
75	92
77	246
78	82

【０８１０】

一実施形態では、IC_{50}が２０００ｎｍ未満である化合物が選択される。別の実施形態では、IC_{50}が１０００ｎｍ未満である化合物が選択される。

【０８１１】

ＩＩ．２．ｂ　Ａ１７２細胞

式Ｉの化合物は、Ａ１７２細胞などの、ＴＤＯ２を構成的に発現する細胞において、ヒトＴＤＯ２の活性を阻害する。Ａ１７２は、ヒト脳神経膠芽腫細胞由来の細胞株である。この細胞は、アメリカ培養細胞系統保存機関（ＡＴＣＣ（登録商標））からＣＲＬ－１６２０（商標）として入手可能である。

【０８１２】

ｈＴＤＯ２を自然発現するヒト神経膠芽腫Ａ１７２細胞（Ｔｉｌｍａｎら、Ｍｏｌ　Ｃａｎｃｅｒ、２００７、１７（６）、８０に記載のとおりに調製したもの）を、最終体積２００μＬ中に1.25×10^{4}細胞／ウェルの濃度で播いた、９６ウェル平底プレートにおいて、アッセイ（Ｐｉｌｏｔｔｅ　Ｌら、Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ、２０１２、１０９（７）、２４９７～５０２を適合させたもの）を行った。ＴＤＯを求めるために、２％のＦＢＳおよび２％のペニシリン／ストレプトマイシンを補充したＩＭＤＭ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）中で、異なる濃度の本発明の化合物の存在下、細胞を３７℃、５％CO_2で終夜インキュベートした。

【０８１３】

次いで、プレートを１０００ｒｐｍで５分間遠心分離し、上清１００μＬをコニカルプレートに集め、３０ｕＬのＴＣＡ３０％を加え、３０００×ｇで１０分間さらに遠心分離した。上清１００μＬを平底プレートおよび酢酸中２％（ｗ／ｖ）の４－（ジメチルアミノ）－ベンズアルデヒド１００μＬに集め、室温で５分間インキュベートした。４８０ｎｍで吸光度を測定することによりキヌレニン濃度を求めた。純粋なキヌレニンで検量線を作成した。１０段階の濃度の本発明の化合物を使用して、上述のとおりにＴＤＯ活性を測定した。Ｐｒｉｓｍ（商標）ソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，Ｉｎｃ．）を使用し、標準のパラメーターを用いてデータを当てはめた。

【０８１４】

代表的な化合物の生物学的活性を以下の表に要約する。

【０８１５】

【表４－１】

化合物	IC50 (nM)
1	178
9	147
12	517
20	169
22	176
38	512
41	1092
47	479
55	171
56	311
58	3767
61	459
62	335
63	597
64	501
65	335
66	284
67	2520
68	218
69	3284
70	435
71	3532
72	442
73	363
74	152
75	143
76	440
77	265
78	149
79	802
80	842
81	1615
82	602
83	154
84	1020
85	1333
86	646
87	298
88	170
89	205
90	240
91	213
92	508

【０８１６】
【表４－２】

93	1154
94	4643
95	311
96	589
97	284
98	293
99	351
100	345
101	153
102	261
103	427
104	464
105	223
106	326
107	677
108	599
109	446
110	239
111	18980
112	979
113	284
114	478
115	349
116	372
117	278
118	1529
119	1022
120	443
121	1772
122	344
123	498
124	334
125	148
126	826
127	3783
128	540
129	225
130	83
131	2385
132	197
133	292
134	771
135	74
136	320

【０８１７】
【表４－３】

137	30680
138	3681
139	383
140	447
141	340
142	480
143	610
144	460
145	26000
146	520

【０８１８】
一実施形態では、IC_{50}が２０００ｎｍ未満である化合物が選択される。別の実施形態では、IC_{50}が１０００ｎｍ未満である化合物が選択される。
【０８１９】
ＩＩ．３．　ＴＤＯ２のｉｎ　ｖｉｖｏ活性を求める薬力学アッセイ：マウスにおける血中トリプトファンレベルの増大
本発明の化合物は、マウス血液中のトリプトファンの量を増加させる。簡潔に述べると、雌のＢＡＬＢ／ｃマウス（７～８週齢）を、異なる用量（３０、６０、および１００ｍｇ／ｋｇ）の、本発明の化合物の１種を０．５％ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）Ｋ４Ｍ（４０００ｍＰａ・ｓ（ｃＰｓ）、Ｍｅｔｈｏｃｅｌｌ（商標）、Ｄｏｗ　ｃｈｅｍｉｃａｌ）／０．２５％Ｔｗｅｅｎ（登録商標）２０（Ｓｉｇｎｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）に懸濁させた懸濁液、またはビヒクル対照（０．５％ＨＰＭＣ　Ｋ４Ｍ／０．２５％Ｔｗｅｅｎ　２０）のいずれかで、経管栄養による経口経路によって処置した（投与体積５ｍＬ／ｋｇ、１群あたり１０匹のマウス）。２時間後、血液を採取し、血漿を準備し、存在するトリプトファンの量を、ＬＣ－ＭＳ－ＭＳ（ＨＰＬＣカラムＵｎｉｓｏｎ　ＵＫ－Ｐｈｅｎｙｌ、７５×４．６、３μｍ、流量０．８ｍＬ／分、９５％の水＋０．１％ギ酸／５％のアセトニトリル＋０．１％ギ酸から５％の水＋０．１％ギ酸／９５％のアセトニトリル＋０．１％ギ酸への８分での勾配、保持時間２．４分；ＡＢ　ＳｃｉｅｘのＡＰＩ４０００　ＭＳ－ＭＳシステム、ＥＳＩ＋モード、親イオン２０５．１、娘イオン１４６．１）によって求めた。
【０８２０】
以下の表に明示されるとおり、化合物１１０では、ビヒクルで処置した対照に比べて、循環トリプトファンが３０ｍｇ／ｋｇで４６％（ｐ＜０．０００１）、６０ｍｇ／ｋｇで５２％（ｐ＜０．０００１）、１００ｍｇ／ｋｇで７８％（ｐ＜０．０００１）増加した

。

【０８２１】

血漿中のトリプトファン濃度（平均±平均値の標準誤差、ｎＭ）：

【０８２２】

【表５】

	ビヒクル	30 mg/kg	60 mg/kg	100 mg/kg
化合物110	85900 ± 3900	125000 ± 7000	130300 ± 7500	153200 ± 5700

【０８２３】

本明細書で引用したすべての刊行物、ならびに２０１４年３月１８日出願の米国仮特許出願第６１／９９６，９７５号を含めた優先権出願は、参照により本明細書に援用される。本発明について特定の実施形態に関連して述べてきたが、本発明の真意から逸脱することなく、変更がなされてもよいことは理解されよう。そのような変更は、添付の特許請求の範囲内にあるものとする。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2015/051957

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D403/04 A61K31/416 A61K31/4184 A61K31/423 C07D403/14
C07D407/04 C07D413/04 C07D417/04
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EDUARD DOLUŠIC ET AL: "Tryptophan 2,3-Dioxygenase (TDO) Inhibitors. 3-(2-(Pyridyl)ethenyl)indoles as Potential Anticancer Immunomodulators", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, no. 15, 11 August 2011 (2011-08-11), pages 5320-5334, XP055048345, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm2006782 page 5321; figures 1, 3 page 5324 - page 5327; tables 1-4; compounds 3-78 ----- -/--	1-30

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 April 2015	11/05/2015

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bissmire, Stewart

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2015/051957

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EDUARD DOLUSIC ET AL: "Indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitors: a patent review (2008 - 2012)", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 23, no. 10, 1 October 2013 (2013-10-01), pages 1367-1381, XP055118624, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543776.2013.827662 page 1368; figure 1; compounds 680C91, LM10	1-30
A	WO 2007/050963 A1 (LANKENAU INST MEDICAL RES [US]; DUHADAWAY JAMES B [US]; PRENDERGAST GE) 3 May 2007 (2007-05-03) the whole document	1-30
A	CN 101 265 259 A (LANKENAU INST MEDICAL RES [US]) 17 September 2008 (2008-09-17) the whole document	1-30
A	WO 2008/115804 A1 (LANKENAU INST MEDICAL RES [US]; PRENDERGAST GEORGE C [US]; MALACHOWSKI) 25 September 2008 (2008-09-25) the whole document	1-30
A	MARCO BARONI ET AL: "Synthesis of 3-Heteroaryloxindoles through t-BuOCl-Mediated Oxidation of 3-Heteroarylindoles", SYNTHESIS, vol. 2010, no. 23, 7 October 2010 (2010-10-07), pages 4075-4081, XP055118614, ISSN: 0039-7881, DOI: 10.1055/s-0030-1258289 page 4076; table 1; compound 3e	1-30

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2015/051957

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007050963 A1	03-05-2007	EP 1940787 A1	09-07-2008
		WO 2007050963 A1	03-05-2007
CN 101265259 A	17-09-2008	CN 1794986 A	28-06-2006
		CN 1795187 A	28-06-2006
		CN 101265254 A	17-09-2008
		CN 101265259 A	17-09-2008
WO 2008115804 A1	25-09-2008	EP 2137168 A1	30-12-2009
		US 2010076066 A1	25-03-2010
		US 2013183388 A1	18-07-2013
		WO 2008115804 A1	25-09-2008

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
A61P 31/14	*(2006.01)*	A61P	31/14	
A61P 31/18	*(2006.01)*	A61P	31/18	
A61P 25/24	*(2006.01)*	A61P	25/24	
A61P 3/04	*(2006.01)*	A61P	3/04	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	１１１
A61P 13/10	*(2006.01)*	A61P	13/10	
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P	1/16	
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P	17/00	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P 21/00	*(2006.01)*	A61P	21/00	
A61P 15/00	*(2006.01)*	A61P	15/00	
A61P 35/02	*(2006.01)*	A61P	35/02	
A61P 13/12	*(2006.01)*	A61P	13/12	
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P	1/04	
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P 19/00	*(2006.01)*	A61P	19/00	
A61P 1/18	*(2006.01)*	A61P	1/18	
C07D 403/04	*(2006.01)*	C07D	403/04	
A61K 31/416	*(2006.01)*	A61K	31/416	
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14	
A61K 31/454	*(2006.01)*	A61K	31/454	
A61K 31/4184	*(2006.01)*	A61K	31/4184	
A61K 31/496	*(2006.01)*	A61K	31/496	
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61K	31/5377	
C07D 413/04	*(2006.01)*	C07D	413/04	
A61K 31/423	*(2006.01)*	A61K	31/423	
C07D 413/14	*(2006.01)*	C07D	413/14	
C07D 409/04	*(2006.01)*	C07D	409/04	
A61K 31/404	*(2006.01)*	A61K	31/404	
C07D 405/04	*(2006.01)*	C07D	405/04	
C07D 417/04	*(2006.01)*	C07D	417/04	
A61K 31/428	*(2006.01)*	A61K	31/428	
C07D 209/48	*(2006.01)*	C07D	209/48	
C07D 209/44	*(2006.01)*	C07D	209/44	
C07D 487/04	*(2006.01)*	C07D	487/04	１３３

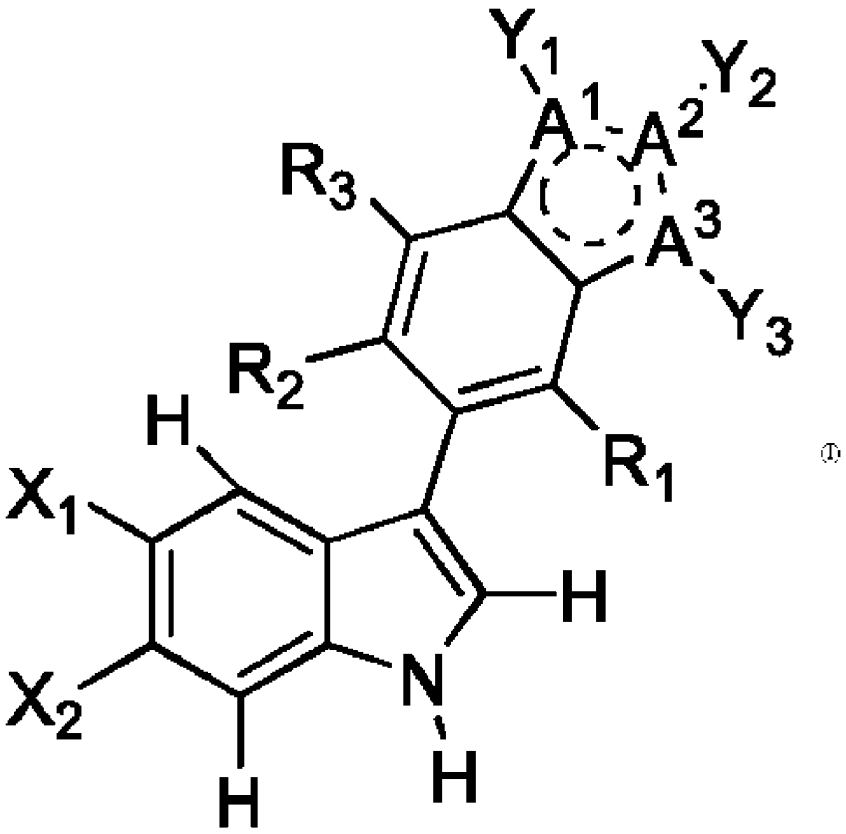
(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 ステファノ クロシグナニ
ベルギー国 Ｂ－１４００ ニベル、アリー・デ・ラ・センス・ドゥ・コロンビエ ２７
(72)発明者 グレゴリー ドリセッンス

ベルギー国　Ｂ－１１７０　ワーテルマール－ボワフォール、リュ・ドゥ・ルトリエ　９
(72)発明者　フレデリク　デルーズ
ベルギー国　Ｂ－９０７０　デステルベーゲン、　ダムヴァレイシュトラート　４９

Ｆターム(参考) 4C050 AA04 BB02 CC02 EE02 FF02 GG01 HH04
4C063 AA01 AA03 BB01 BB07 CC22 CC26 CC52 CC61 CC76 CC94
DD03 DD06 DD10 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC13 BC37 BC39 BC50 BC70 BC73
BC80 GA02 GA04 GA07 GA09 GA10 GA12 MA02 MA05 NA14
ZA02 ZA12 ZA15 ZA16 ZA22 ZA59 ZA66 ZA70 ZA75 ZA81
ZA89 ZA94 ZA96 ZB26 ZB27 ZB33 ZC41 ZC55
4C204 BB01 CB03 CB04 DB01 DB30 EB01 EB02 EB03 FB01 GB13
GB24

【要約の続き】



(I)