

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5592886号
(P5592886)

(45) 発行日 平成26年9月17日 (2014. 9. 17)

(24) 登録日 平成26年8月8日 (2014. 8. 8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/42	(2006. 01)	C O 7 D 209/42	C S P
C O 7 D 401/12	(2006. 01)	C O 7 D 401/12	
C O 7 D 403/12	(2006. 01)	C O 7 D 403/12	
C O 7 D 401/14	(2006. 01)	C O 7 D 401/14	
C O 7 D 403/14	(2006. 01)	C O 7 D 403/14	

請求項の数 24 (全 157 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-524373 (P2011-524373)
(86) (22) 出願日	平成21年8月26日 (2009. 8. 26)
(65) 公表番号	特表2012-501310 (P2012-501310A)
(43) 公表日	平成24年1月19日 (2012. 1. 19)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/061025
(87) 国際公開番号	W02010/026096
(87) 国際公開日	平成22年3月11日 (2010. 3. 11)
審査請求日	平成24年8月24日 (2012. 8. 24)
(31) 優先権主張番号	08163526.0
(32) 優先日	平成20年9月2日 (2008. 9. 2)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503385923

ベーリンガー インゲルハイム インター
ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
シュレンクテル ハフツング
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
ハイム アム ライン ビンガー シュト
ラーセ 1 7 3

(74) 代理人 100078662

弁理士 津国 肇

(74) 代理人 100116919

弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

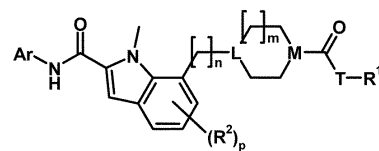
(54) 【発明の名称】 呼吸器疾患の処置のための p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤としての 7- (ピペラジン-1-イルメ
チル) -1 H-インドール-2-カルボン酸 (フェニル) -アミド誘導体及び関連化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 2 9 2】

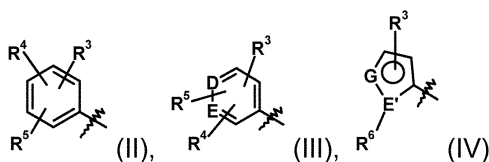


(I)

{ 式中、

A r は、式 (I I) 、 (I I I) 又は (I V) :

【化 2 9 3】



{ 式中、

R^3 は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-2} -ペルフルオロアルキル、3-メチル-オキセタン-3-イル、 C_{1-2} -ペルフルオロアルコキシ、モルホリニルを意味し、

ここで、該シクロアルキル基は、場合により、 C_{1-3} -アルキルで置換されていてもよく、

R^4 は、H、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシを意味し、

R^5 は、

$-NH-S(O)_2-C_1-C_4$ -アルキル；

$-NH-S(O)_2-C_3-C_5$ -シクロアルキル；

$-N(CH_3)-S(O)_2-C_1-C_4$ -アルキル；

$-N(CH_3)-S(O)_2-C_3-C_5$ -シクロアルキル；

$-NH-C(O)-C_1-C_4$ -アルキル；

$-NH-C(O)-C_3-C_5$ -シクロアルキル；

$-N(CH_3)-C(O)-C_1-C_4$ -アルキル；

$-N(CH_3)-C(O)-C_3-C_5$ -シクロアルキル；

$-C(O)-NH_2$ ；

$-C(O)-NH-C_1-C_4$ -アルキル；

$-C(O)-N(\text{ジ}-C_1-C_4\text{-アルキル})$ ；

$-C(O)-NH-C_3-C_5$ -シクロアルキル；

$-C(O)-N(C_1-C_4\text{-アルキル})(C_3-C_5\text{-シクロアルキル})$ ；

$-S(O)-C_1-C_4$ -アルキル；

$-S(O)-C_3-C_5$ -シクロアルキル；

$-S(O)_2-C_1-C_4$ -アルキル；

$-S(O)_2-C_3-C_5$ -シクロアルキル；

$-C_1-C_4$ -アルキル-OH；

$-CH_2-S(O)-C_1-C_4$ -アルキル；

$-CH_2-S(O)-C_3-C_5$ -シクロアルキル；

$-CH_2-S(O)_2-C_1-C_4$ -アルキル；

$-CH_2-S(O)_2-C_3-C_5$ -シクロアルキル；

$-C_1-C_4$ -アルキレン- $N(R^8, R^{8'})$ より選択され、

ここで、各場合において、 R^8 及び $R^{8'}$ は、互いに独立に、-H 及び C_{1-5} -アルキルより選択されるか、又は

ここで、2個の基 R^8 と $R^{8'}$ は、それらが結合している窒素と一緒にあって、4員～6員環系（これらは、-OH 又は $-N(R^{10}, R^{10'})$ で置換されていてもよい）を形成してもよく、

ここで、各場合において、 R^{10} 及び $R^{10'}$ は、互いに独立に、-H 及び C_{1-5} -アルキルより選択され、

R^6 は、 C_{1-3} -アルキル又はフェニルを意味し、

ここで、該 C_{1-3} -アルキル基は、場合により、ヒドロキシ又はジ- (C_{1-3} -アルキル)-アミノで置換されていてもよく、

該フェニル基は、場合により、フッ素又は C_{1-3} -アルキルで置換されていてもよく、

D 又は E は、窒素を表し、

G 及び E' は、互いに独立に、窒素又は酸素を表し、

ここで、E' が窒素を意味する場合、 R^6 は、E' にのみ結合している] で示される置換基を意味し、

R^1 は、アゼチジン-2-イル、アゼチジン-3-イル、1-メチル-アゼチジン-2-イル、1-メチル-アゼチジン-3-イル、1-エチル-アゼチジン-2-イル、1-エチル-アゼチジン-3-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、3-アミノ-ピロリジン-1

10

20

30

40

50

ーイル、3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル、3-ジメチルアミノ-ピロリジン-
 1-イル、3-エチルアミノ-ピロリジン-1-イル、3-ジエチルアミノ-ピロリジン-
 1-イル、1-メチル-ピロリジン-2-イル、1-メチル-ピロリジン-3-イル、
 1-エチル-ピロリジン-2-イル、1-エチル-ピロリジン-3-イル、1-メチル-
 4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イル、1-メチル-4-メトキシ-ピロリジン-2-
 イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジ
 ン-4-イル、4-アミノ-ピペリジン-1-イル、4-メチルアミノ-ピペリジン-1-
 ーイル、4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル、4-エチルアミノ-ピペリジン-
 1-イル、4-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル、1-メチル-ピペリジン-2-
 イル、1-メチル-ピペリジン-3-イル、1-メチル-ピペリジン-4-イル、1-エ
 チル-ピペリジン-2-イル、1-エチル-ピペリジン-3-イル、1-エチル-ピペリ
 ジン-4-イル、ピペラジン-1-イル、4-メチル-ピペラジン-1-イル、4-エチ
 ル-ピペラジン-1-イル、4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルを意味し、

10

R^2 は、H、ハロゲン又は C_{1-4} -アルキルを意味し、

L は、 $-C(H)<$ 又は $-N<$ を意味し、

M は、 $-C(H)<$ 又は $-N<$ を意味し、

T は、結合又は C_{1-4} -アルキレンを意味するが、

該 C_{1-4} -アルキレン基は、 C_{1-2} -アルキルで置換されていてもよく、

m は、0、1、2 又は 3 を意味し、

n は、1、2 又は 3 を意味し、

p は、0、1、2 又は 3 を意味するが、

ここでは、特記のない限り、上記アルキル基は、直鎖状もしくは分岐鎖状であってよい
 } で示される化合物、その互変異性体、立体異性体、混合物及び塩。

20

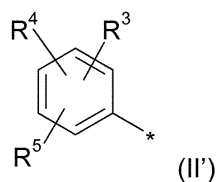
【請求項 2】

一般式 (I) :

{式中、

A r は、一般式 (I I') :

【化 2 9 4】

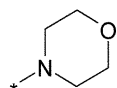


30

[式中、

R^3 は、 $-C_{1-6}$ -アルキル、 $-C_3-C_6$ -シクロアルキル、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、又は下記 :

【化 2 9 5】



40

を意味するが、

該 $-C_3-C_6$ -シクロアルキル基は、 $-C_{1-3}$ -アルキルで置換されてい
 てもよく、

R^4 は、 $-H$ 、 $-C_{1-4}$ -アルキル又は $-O-C_{1-4}$ -アルキルを意味し、

R^5 は、

$-NH-S(O)_2-C_{1-4}$ -アルキル ;

$-NH-S(O)_2-C_3-C_5$ -シクロアルキル ;

50

$-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル；
 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_3-\text{C}_5$ -シクロアルキル；
 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル；
 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_3-\text{C}_5$ -シクロアルキル；
 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル；
 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})-\text{C}_3-\text{C}_5$ -シクロアルキル；
 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ ；
 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル；
 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{ジ}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル)；
 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_5$ -シクロアルキル；
 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル)(C_3-C_5 -シクロアルキル)；
 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル；
 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_3-\text{C}_5$ -シクロアルキル；
 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル；
 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_3-\text{C}_5$ -シクロアルキル；
 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル-OH；
 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル；
 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{C}_3-\text{C}_5$ -シクロアルキル；
 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル；
 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_3-\text{C}_5$ -シクロアルキル；
 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキレン-N(R^8 、 $\text{R}^{8'}$)より選択される]で示される置換基であり、

R^1 は、アゼチジン-2-イル、アゼチジン-3-イル、1-メチル-アゼチジン-2-イル、1-メチル-アゼチジン-3-イル、1-エチル-アゼチジン-2-イル、1-エチル-アゼチジン-3-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、3-アミノ-ピロリジン-1-イル、3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル、3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル、3-エチルアミノ-ピロリジン-1-イル、3-ジエチルアミノ-ピロリジン-1-イル、1-メチル-ピロリジン-2-イル、1-メチル-ピロリジン-3-イル、1-エチル-ピロリジン-2-イル、1-エチル-ピロリジン-3-イル、1-メチル-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イル、1-メチル-4-メトキシ-ピロリジン-2-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、4-アミノ-ピペリジン-1-イル、4-メチルアミノ-ピペリジン-1-イル、4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル、4-エチルアミノ-ピペリジン-1-イル、4-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル、1-メチル-ピペリジン-2-イル、1-メチル-ピペリジン-3-イル、1-メチル-ピペリジン-4-イル、1-エチル-ピペリジン-2-イル、1-エチル-ピペリジン-3-イル、1-エチル-ピペリジン-4-イル、ピペラジン-1-イル、4-メチル-ピペラジン-1-イル、4-エチル-ピペラジン-1-イル、4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルを意味し、

R^2 は、-H、-ハロゲン及び C_1-C_4 -アルキルより選択され、

ここで、各場合において、 R^8 及び $\text{R}^{8'}$ は、互いに独立に、-H及び $-\text{C}_1-\text{C}_5$ -アルキルより選択されるか、又は、

ここで、2個の基 R^8 と $\text{R}^{8'}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、4員～6員環系（これらは、-OH又は $-\text{N}(\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{10'})$ で置換されていてもよい）を形成してもよく、

ここで、各場合において、 R^{10} 及び $\text{R}^{10'}$ は、互いに独立に、-H及び $-\text{C}_1-\text{C}_5$ -アルキルより選択され、

L及びMは、互いに独立に、-CH<及び-N<より選択され、

Tは、結合及び $-\text{C}_1-\text{C}_3$ -アルキレンより選択されるが、

該 C_1-C_3 -アルキレン基は、メチルで置換されていてもよく、

mは、0～3であってよく、

nは、1～3であってよく、

pは、0～3であってよい}で示される、場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である、請求項1記載の化合物。

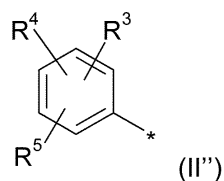
【請求項3】

一般式（I）：

{式中、

Arは、一般式（II'）：

【化296】



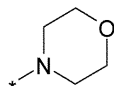
10

[式中、

R³は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{n}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{CH}_2-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$ 、 $-\text{n}-\text{C}_5\text{H}_{11}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、又は下記：

20

【化297】



より選択され、

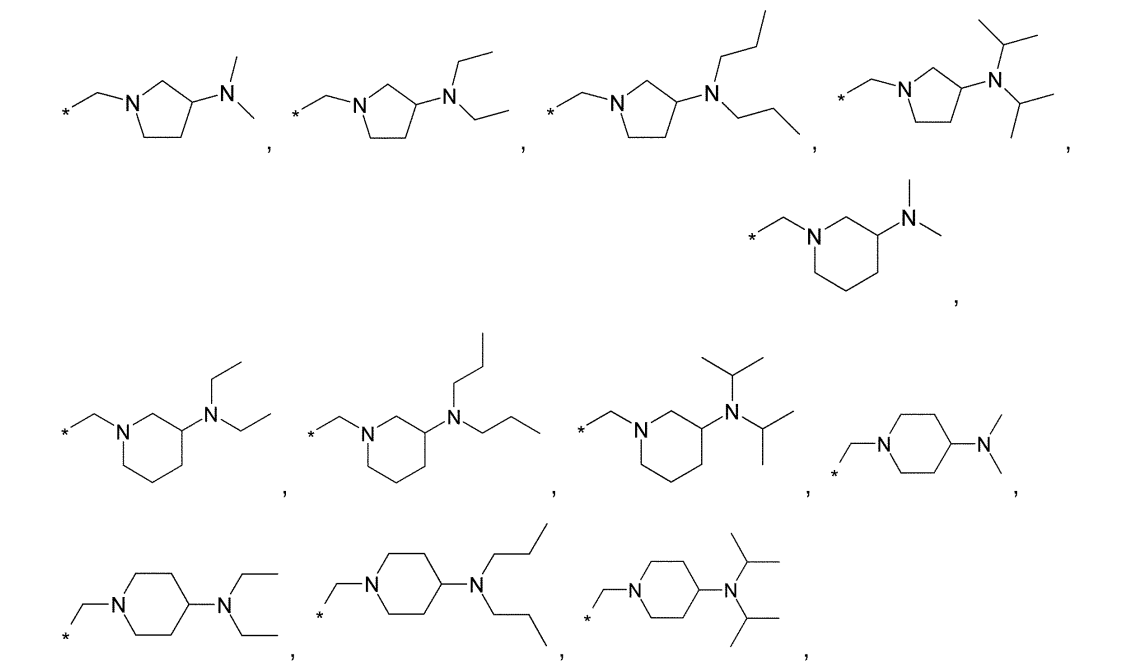
R⁴は、H、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ より選択され、

R⁵は、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{n}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{c}-\text{C}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{c}-\text{C}_4\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{c}-\text{C}_5\text{H}_9$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{n}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{c}-\text{C}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{c}-\text{C}_4\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{c}-\text{C}_5\text{H}_9$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{n}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{c}-\text{C}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{c}-\text{C}_4\text{H}_7$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{n}-\text{C}_3\text{H}_7)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7)_2$ 、下記：

30

40

【化 2 9 8】

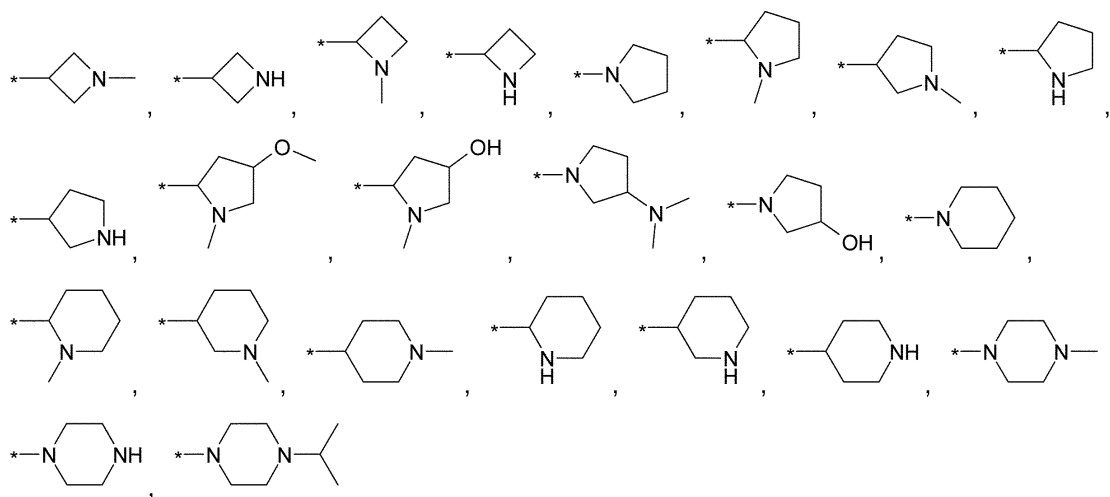


10

$-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ 又は $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_2\text{H}_5$ より選択される] で示される置換基であり、

R^1 は、下記：

【化 2 9 9】



20

30

40

より選択され、

R^2 は、Hを意味し、

Lは、 $-\text{CH}<$ 又は $-\text{N}<$ より選択され、

Mは、 $-\text{N}<$ 又は $-\text{CH}<$ を意味し、

Tは、結合又は $-\text{CH}_2-$ より選択されるが、

該 $-\text{CH}_2-$ 基は、メチルで置換されていてもよく、

mは、1又は2であってもよく、

nは、1又は2であってもよい} で示される、場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理学的に許容しうる酸と

50

のその酸付加塩の形態である、請求項 1 ～ 2 のいずれか一項記載の化合物。

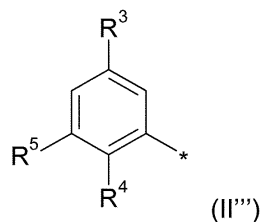
【請求項 4】

一般式 (I) :

{式中、

Ar は、一般式 (II'') :

【化 300】



10

[式中、

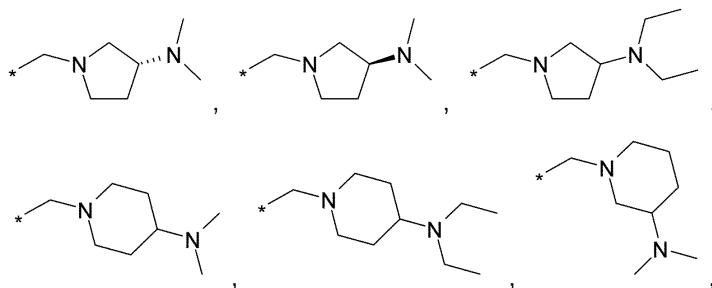
R³ は、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$ 、 $-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{CH}_2-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{CF}_3$ 又は $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ を意味し、

R⁴ は、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 又は $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ を意味し、

R⁵ は、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{n}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{c}-\text{C}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{n}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{c}-\text{C}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{c}-\text{C}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7)_2$ 、下記：

20

【化 301】

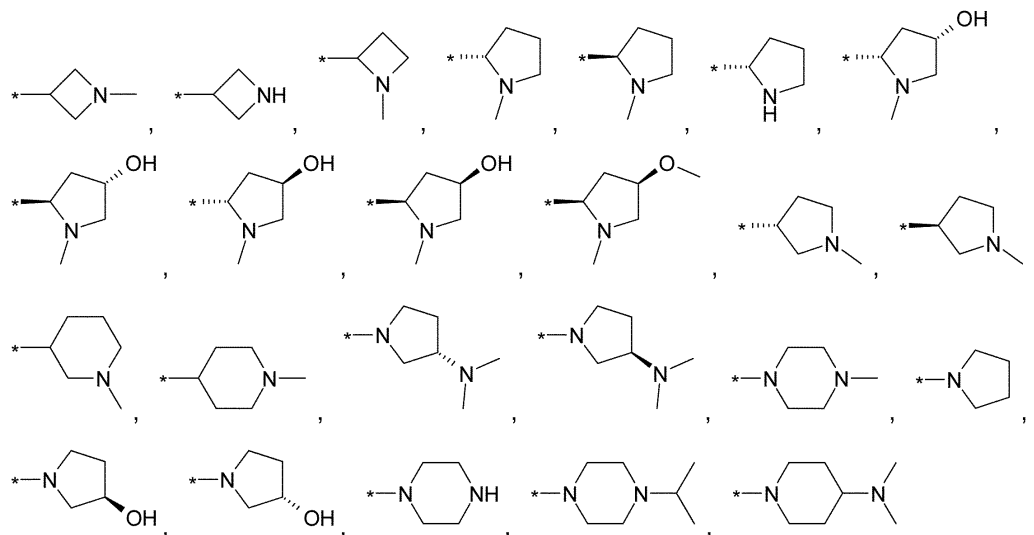


30

$-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ より選択される] で示される置換基であり、

R¹ は、下記：

【化 3 0 2】



10

より選択され、

R² は、-H を意味し、

L は、-CH< 及び -N< より選択され、

M は、-N< を意味し、

T は、結合を意味し、

m は、1 を意味し、

n は、1 を意味する} で示される、場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である、請求項 1～3 のいずれか一項記載の化合物。

20

【請求項 5】

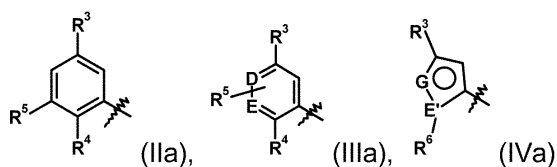
一般式 (I) :

{式中、

Ar は、一般式 (I I a)、(I I I a) 又は (I V a) :

30

【化 3 0 3】



[式中、

R³ は、C₁-6-アルキル、C₃-6-シクロアルキル、C₁-4-アルコキシ、C₁-2-ペルフルオロアルキル、3-メチル-オキセタン-3-イル、C₁-2-ペルフルオロアルコキシ、モルホリニルを意味し、

40

ここで、該シクロアルキル基は、場合により、C₁-3-アルキルで置換されていてもよく、

R⁴ は、H、C₁-4-アルキル、C₁-4-アルコキシを意味し、R⁵ は、-NH-S(O)₂-C₁-C₄-アルキル；-NH-S(O)₂-C₃-C₅-シクロアルキル；-N(CH₃)-S(O)₂-C₁-C₄-アルキル；-N(CH₃)-S(O)₂-C₃-C₅-シクロアルキル；-NH-C(O)-C₁-C₄-アルキル；-NH-C(O)-C₃-C₅-シクロアルキル；

50

$\text{—N(CH}_3\text{)—C(O)—C}_1\text{—C}_4\text{—アルキル}$;
 $\text{—N(CH}_3\text{)—C(O)—C}_3\text{—C}_5\text{—シクロアルキル}$;
 —C(O)—NH_2 ;
 $\text{—C(O)—NH—C}_1\text{—C}_4\text{—アルキル}$;
 $\text{—C(O)—N(ジ—C}_1\text{—C}_4\text{—アルキル)}$;
 $\text{—C(O)—NH—C}_3\text{—C}_5\text{—シクロアルキル}$;
 $\text{—C(O)—N(C}_1\text{—C}_4\text{—アルキル)(C}_3\text{—C}_5\text{—シクロアルキル)}$;
 $\text{—S(O)—C}_1\text{—C}_4\text{—アルキル}$;
 $\text{—S(O)—C}_3\text{—C}_5\text{—シクロアルキル}$;
 $\text{—S(O)}_2\text{—C}_1\text{—C}_4\text{—アルキル}$;
 $\text{—S(O)}_2\text{—C}_3\text{—C}_5\text{—シクロアルキル}$;
 $\text{—C}_1\text{—C}_4\text{—アルキル—OH}$;
 $\text{—CH}_2\text{—S(O)—C}_1\text{—C}_4\text{—アルキル}$;
 $\text{—CH}_2\text{—S(O)—C}_3\text{—C}_5\text{—シクロアルキル}$;
 $\text{—CH}_2\text{—S(O)}_2\text{—C}_1\text{—C}_4\text{—アルキル}$;
 $\text{—CH}_2\text{—S(O)}_2\text{—C}_3\text{—C}_5\text{—シクロアルキル}$;
 $\text{—C}_1\text{—C}_4\text{—アルキレン—N(R}^8\text{、R}^{8'})$ より選択され、

ここで、各場合において、 R^8 及び $\text{R}^{8'}$ は、互いに独立に、 —H 及び $\text{—C}_1\text{—C}_5\text{—アルキル}$ より選択されるか、又は

ここで、2 個の基 R^8 と $\text{R}^{8'}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、4 員～6 員環系（これらは、 —OH 又は $\text{—N(R}^{10}\text{、R}^{10'})$ で置換されていてもよい）を形成してもよく、

ここで、各場合において、 R^{10} 及び $\text{R}^{10'}$ は、互いに独立に、 —H 及び $\text{—C}_1\text{—C}_5\text{—アルキル}$ より選択され、

R^6 は、 $\text{C}_1\text{—}_3\text{—アルキル}$ 又はフェニルを意味するが、

該 $\text{C}_1\text{—}_3\text{—アルキル}$ 基は、場合により、ヒドロキシ又はジ—($\text{C}_1\text{—}_3\text{—アルキル}$)—アミノで置換されていてもよく、

該フェニル基は、場合により、フッ素又は $\text{C}_1\text{—}_3\text{—アルキル}$ で置換されていてもよく、

D 又は E は、窒素を表し、

G 及び E' は、互いに独立に、窒素又は酸素を表し、

ここで、 E' が窒素を意味する場合、 R^6 は、 E' にのみ結合している] で示されるうちの一つの式の置換基である} で示される、場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である、請求項 1～4 のいずれか一項記載の化合物。

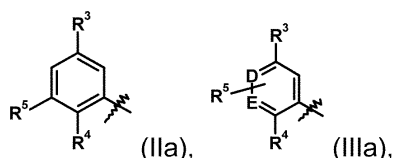
【請求項 6】

一般式 (I) :

{式中、

Ar は、式 (I I a) 又は (I I I a) :

【化 304】



[式中、

R^3 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、 se —ブチル、 $tert$ —ブチル、 n —ペンチル、 i —ペンチル、ネオ—ペンチル、1—メチル—シクロプロピル、メトキシ、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、3—メチル

ーオキセタンー3ーイル、トリフルオロメトキシ、モルホリンー4ーイルを意味し、

R⁴は、H、メチル、エチル、n-プロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、i-プロピルオキシを意味し、

R⁵は、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、n-プロピルスルホニルアミノ、i-プロピルスルホニルアミノ、n-ブチルスルホニルアミノ、i-ブチルスルホニルアミノ、sec-ブチルスルホニルアミノ、tert-ブチルスルホニルアミノ、シクロプロピルスルホニルアミノ、シクロブチルスルホニルアミノ、シクロペンチルスルホニルアミノ、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ、n-プロピルカルボニルアミノ、i-プロピルカルボニルアミノ、シクロプロピルカルボニルアミノ、n-ブチルカルボニルアミノ、i-ブチルカルボニルアミノ、sec-ブチルカルボニルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n-プロピルアミノカルボニル、i-プロピルアミノカルボニル、n-ブチルアミノカルボニル、i-ブチルアミノカルボニル、sec-ブチルアミノカルボニル、tert-ブチルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、シクロブチルアミノカルボニル、シクロペンチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ-n-プロピルアミノカルボニル、ジ-i-プロピルアミノカルボニル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジ-n-プロピルアミノメチル、ジ-i-プロピルアミノメチル、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル、3-ジエチルアミノピロリジン-1-イルメチル、3-ジ-n-プロピルアミノピロリジン-1-イルメチル、3-ジ-i-プロピルアミノピロリジン-1-イルメチル、4-ジメチルアミノピペリジン-1-イルメチル、4-ジエチルアミノピペリジン-1-イルメチル、4-ジ-n-プロピルアミノピペリジン-1-イルメチル、4-ジ-i-プロピルアミノピペリジン-1-イルメチル、3-ジメチルアミノピペリジン-1-イルメチル、3-ジエチルアミノピペリジン-1-イルメチル、3-ジ-n-プロピルアミノピペリジン-1-イルメチル、3-ジ-i-プロピルアミノピペリジン-1-イルメチル、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、i-プロピルスルフィニル、シクロプロピルスルフィニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、i-プロピルスルホニル、シクロプロピルスルホニル、ヒドロキシメチル、メチルスルフィニルメチル、メチルスルホニルメチルを意味し、

D又はEは、窒素を表す]で示される置換基を意味する}で示される、場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。

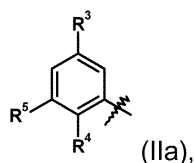
【請求項7】

一般式(I)：

{式中、

Arは、式(IIa)：

【化305】



[式中、

R³は、i-プロピル、i-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-メチルシクロプロピル、メトキシ、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、トリフルオロメト

10

20

30

40

50

キシを意味し、

R⁴ は、メトキシ、エトキシを意味し、

R⁵ は、メチルースルホニルアミノ、エチルースルホニルアミノ、n-プロピルースルホニルアミノ、i-プロピルースルホニルアミノ、シクロプロピルースルホニルアミノ、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ、n-プロピルカルボニルアミノ、i-プロピルカルボニルアミノ、シクロプロピルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、i-プロピルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ-n-プロピルアミノカルボニル、ジ-i-プロピルアミノカルボニル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジ-n-プロピルアミノメチル、ジ-i-プロピルアミノメチル、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル、3-ジエチルアミノピロリジン-1-イルメチル、3-ジ-n-プロピルアミノピロリジン-1-イルメチル、3-ジ-i-プロピルアミノピロリジン-1-イルメチル、4-ジメチルアミノピペリジン-1-イルメチル、4-ジエチルアミノピペリジン-1-イルメチル、4-ジ-n-プロピルアミノピペリジン-1-イルメチル、4-ジ-i-プロピルアミノピペリジン-1-イルメチル、3-ジメチルアミノピペリジン-1-イルメチル、3-ジエチルアミノピペリジン-1-イルメチル、3-ジ-n-プロピルアミノピペリジン-1-イルメチル、3-ジ-i-プロピルアミノピペリジン-1-イルメチル、メチルースルフィニル、エチルースルフィニル、n-プロピルースルフィニル、i-プロピルースルフィニル、シクロプロピルースルフィニル、メチルースルホニル、エチルースルホニル、n-プロピルースルホニル、i-プロピルースルホニル、シクロプロピルースルホニル、ヒドロキシメチル、メチルースルフィニルメチル、メチルースルホニルメチルを意味する]で示される置換基を意味する}で示される、場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である、請求項1～6のいずれか一項記載の化合物。

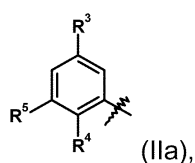
【請求項8】

一般式(I)：

{式中、

Arは、式(IIa)：

【化306】



[式中、

R³ は、tert-ブチル、sec-ブチル、i-プロピル、i-ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルを意味し、

R⁴ は、メトキシ、エトキシを意味し、

R⁵ は、メチルースルホニルアミノ、n-プロピルースルホニルアミノ、シクロプロピルースルホニルアミノ、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ、n-プロピルカルボニルアミノ、i-プロピルカルボニルアミノ、シクロプロピルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、i-プロピルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジ-i-プロピルアミノメチル、(R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル、(S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル、3-ジエチルアミノピロリジン-1-イルメチル、4-ジメチルアミノピペリジン-1-イルメチル、

4-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル-メチル、3-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル-メチル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、ヒドロキシ-メチル、メチルスルフィニル-メチル、メチルスルホニル-メチルを意味する]で示される置換基を意味する}で示される、場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物。

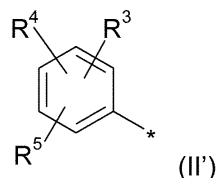
【請求項9】

一般式(I)：

{式中、

Arは、一般式(II')：

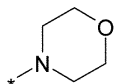
【化307】



[式中、

R³は、-C₁-C₆-アルキル、-C₃-C₆-シクロアルキル、-CF₃、-CF₂CF₃、又は下記：

【化308】



を意味するが、

該-C₃-C₆-シクロアルキル基は、-C₁-C₃-アルキルで置換されていてもよく、

R⁴は、-H、-C₁-C₄-アルキル又は-O-C₁-C₄-アルキルを意味し、

R⁵は、

- NH-S(O)₂-C₁-C₄-アルキル；
- NH-S(O)₂-C₃-C₅-シクロアルキル；
- N(CH₃)-S(O)₂-C₁-C₄-アルキル；
- N(CH₃)-S(O)₂-C₃-C₅-シクロアルキル；
- NH-C(O)-C₁-C₄-アルキル；
- NH-C(O)-C₃-C₅-シクロアルキル；
- N(CH₃)-C(O)-C₁-C₄-アルキル；
- N(CH₃)-C(O)-C₃-C₅-シクロアルキル；

- C(O)-NH₂；
- C(O)-NH-C₁-C₄-アルキル；
- C(O)-N(ジ-C₁-C₄-アルキル)；
- C(O)-NH-C₃-C₅-シクロアルキル；
- C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)(C₃-C₅-シクロアルキル)；
- S(O)-C₁-C₄-アルキル；
- S(O)-C₃-C₅-シクロアルキル；
- S(O)₂-C₁-C₄-アルキル；
- S(O)₂-C₃-C₅-シクロアルキル；
- C₁-C₄-アルキル-OH

10

20

30

40

50

$-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル；
 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{C}_3-\text{C}_5$ -シクロアルキル；
 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル；
 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_3-\text{C}_5$ -シクロアルキル；
 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキレン- $\text{N}(\text{R}^8, \text{R}^{8'})$ より選択され、

ここで、 R^8 及び $\text{R}^{8'}$ は各々、互いに独立に、 $-\text{H}$ 及び $-\text{C}_1-\text{C}_5$ -アルキルより選択され、

ここで、2個の基 R^8 及び $\text{R}^{8'}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、4員～6員環系（これは、 $-\text{OH}$ 又は $-\text{N}(\text{R}^{10}, \text{R}^{10'})$ で置換されていてもよい）を形成してもよく、

ここで、 R^{10} 及び $\text{R}^{10'}$ は各々、互いに独立に、 $-\text{H}$ 及び $-\text{C}_1-\text{C}_5$ -アルキルより選択される]で示される置換基である}で示される、場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物。

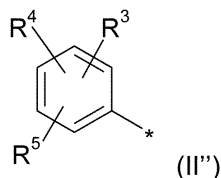
【請求項10】

一般式(I)：

{式中、

Ar は、一般式(II')：

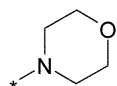
【化309】



[式中、

R^3 は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{n}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、
 $-\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{CH}_2-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$ 、 $-\text{n}-\text{C}_5\text{H}_{11}$ 、
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、又は下記：

【化310】



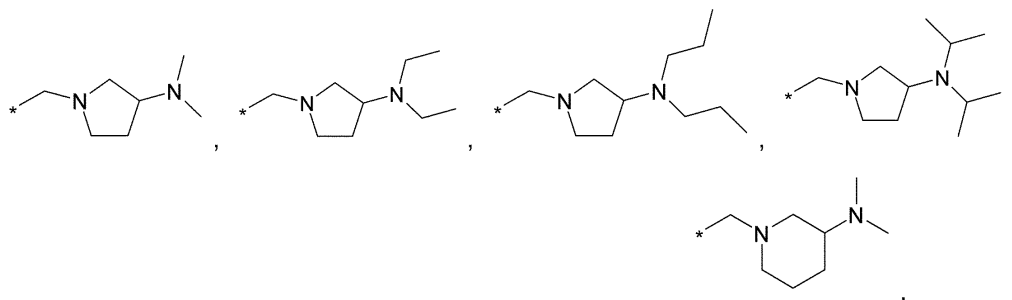
より選択され、

R^4 は、 H 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 又は $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ より選択され、

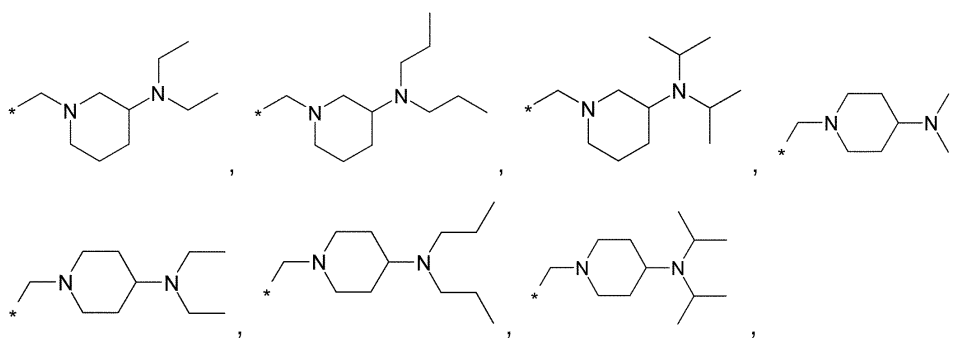
R^5 は、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{n}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、
 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{c}-\text{C}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、
 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{c}-\text{C}_4\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{c}-\text{C}_5\text{H}_9$ 、
 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{n}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、
 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{c}-\text{C}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9$ 、
 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{c}-\text{C}_4\text{H}_7$ 、
 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{c}-\text{C}_5\text{H}_9$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{n}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、
 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7)_2$ 、
 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{c}-\text{C}_3\text{H}_5$ 、

$-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-n-\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(n-\text{C}_4\text{H}_9)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-i-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2-i-\text{C}_3\text{H}_7)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-c-\text{C}_4\text{H}_7$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(n-\text{C}_3\text{H}_7)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(i-\text{C}_3\text{H}_7)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(n-\text{C}_4\text{H}_9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-i-\text{C}_3\text{H}_7)_2$ 、下記：

【化 3 1 1】



10



20

$-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ 又は $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_2\text{H}_5$ より選択される]で示される置換基である}で示される、場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である、請求項 1～4 のいずれか一項記載の化合物。

30

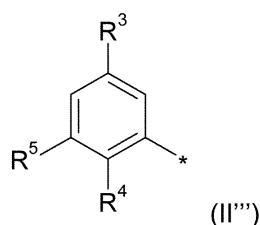
【請求項 1 1】

一般式 (I)：

{式中、

Ar は、一般式 (I I ' ' ')：

【化 3 1 2】



40

[式中、

R^3 は、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$ 、 $-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{CH}_2-i-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{CF}_3$ 又は $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ を意味し、

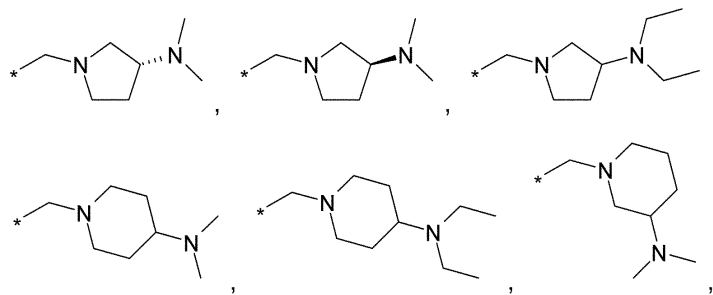
R^4 は、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 又は $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ を意味し、

R^5 は、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-n-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-c-\text{C}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ 、

50

$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{n}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{c}-\text{C}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{c}-\text{C}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7)_2$ 、下記：

【化 3 1 3】



10

$-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ より選択される] で示される置換基である} で示される、場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である、請求項 1

20

【請求項 1 2】

R^1 が、1-メチル-アゼチジン-3-イル、アゼチジン-3-イル、(2R,S)-1-メチル-アゼチジン-2-イル、(2S)-1-メチル-ピロリジン-2-イル、(2R)-1-メチル-ピロリジン-2-イル、(2S)-ピロリジン-2-イル、(2S,4S)-1-メチル-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イル、(2R,4S)-1-メチル-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イル、(2S,4R)-1-メチル-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イル、(2R,4R)-1-メチル-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イル、(2R,4R)-1-メチル-4-メトキシ-ピロリジン-2-イル、(3S)-1-メチル-ピロリジン-3-イル、(3R)-1-メチル-ピロリジン-3-イル、1-メチル-ピペリジン-3-イル、1-メチル-ピペリジン-4-イル、(3S)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル、(3R)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル、4-メチル-ピペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、(3R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、(3S)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル、4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イルを意味する、

30

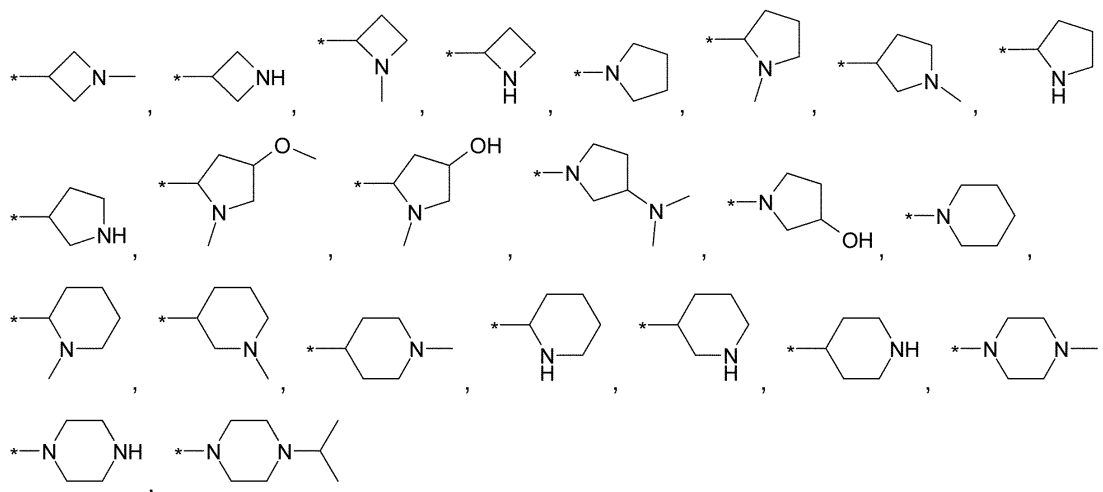
場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項記載の一般式 (I) の化合物。

【請求項 1 3】

R^1 が、下記：

40

【化 3 1 4】



10

より選択される、

場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、
場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である、請求項 1～11 の
いずれか一項記載の一般式 (I) の化合物。

20

【請求項 1 4】

R^2 が、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 及び $-CH_3$ より選択され、そして

p が、0、1、2 又は 3 より選択される、

場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、
場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である、請求項 1～13 の
いずれか一項記載の一般式 (I) の化合物。

【請求項 1 5】

L 及び M が、互いに独立に、 $-CH<$ 及び $-N<$ より選択される、

場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、
場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である、請求項 1～14 の
いずれか一項記載の一般式 (I) の化合物。

30

【請求項 1 6】

T が、結合及び $-C_1-C_3$ -アルキレンより選択されるが、

該 $-C_1-C_3$ -アルキレン基は、メチルで置換されていてもよい、

場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、
場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である、請求項 1～15 の
いずれか一項記載の一般式 (I) の化合物。

【請求項 1 7】

喘息又は COPD より選択される疾患の処置のための、請求項 1～16 のいずれか一項
記載の一般式 (I) の化合物。

40

【請求項 1 8】

喘息又は COPD より選択される疾患の処置のための医薬の製造のための、請求項 1～
17 のいずれか一項記載の一般式 (I) の化合物の使用。

【請求項 1 9】

1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-カルボニル)-ピペラジン-
1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-メタン
スルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペ
ラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-
メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

50

1-メチル-7-[4-(1-メチル-アゼチジン-3-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

(R)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

(S)-1-メチル-7-[4-(ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

1-メチル-7-[4-(1-メチル-アゼチジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

(R)-1-メチル-7-[1-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペリジン-4-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

(S)-1-メチル-7-[1-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペリジン-4-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

7-[4-(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

7-[4-(2R, 4R)-4-メトキシ-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

7-[4-(2R, 4R)-4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

7-[4-(2R, 4S)-4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

7-[4-(2S, 4S)-4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

1-メチル-7-[4-(2-ピロリジン-1-イル-プロピオニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

7-{4-[2-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-アセチル]-ピペラジン-1-イルメチル}-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

(S)-7-{4-[2-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-アセチル]-ピペラジン-1-イルメチル}-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

1-メチル-7-[4-(2-ピロリジン-1-イル-アセチル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

1-メチル-7-{4-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-アセチル]-

10

20

30

40

50

ピペラジン-1-イルメチル}-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

1-メチル-7-[1-(2S)-1-メチルピロリジン-2-カルボニル]-アゼパン-4-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

1-メチル-7-[1-(1-メチルピペリジン-4-カルボニル)-アゼパン-4-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

1-メチル-7-[1-(2R)-1-メチルピロリジン-2-カルボニル]-アゼパン-4-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

1-メチル-7-[4-(2R)-1-メチルピロリジン-2-カルボニル]-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

1-メチル-7-[4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

(S)-7-[4-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

(R)-7-[4-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチルピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(3-モルホリン-4-イルフェニル)-アミド、

(R)-7-[4-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

(S)-7-[4-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

7-[4-(アゼチジン-3-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

1-メチル-7-[4-(1-メチルピペリジン-3-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチルピロリジン-3-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチルピロリジン-3-カルボニル)-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

(R)-1-メチル-7-[4-(1-メチルピロリジン-3-カルボニル)-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

7-{4-[2-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-アセチル]-ピペラジン-1-イルメチル}-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド、

10

20

30

40

50

(R) - 7 - { 4 - [2 - (3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - アセチル] - ピペラジン - 1 - イルメチル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド、

(R) - 7 - { 4 - [2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - アセチル] - ピペラジン - 1 - イルメチル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド、

(S) - 7 - { 4 - [2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - アセチル] - ピペラジン - 1 - イルメチル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド

10

1 - メチル - 7 - [4 - (2 - ピペラジン - 1 - イル - アセチル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド、

1 - メチル - 7 - [4 - ((2 S) - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド、

1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボニル) - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド、

20

(S) - 1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (5 - イソブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド、

(S) - 1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - [5 - tert - ブチル - 2 - メトキシ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - アミド、

(S) - 1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - { 5 - tert - ブチル - 3 - [(ジイソプロピルアミノ) - メチル] - 2 - メトキシ - フェニル } - アミド、

30

(S) - 1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (5 - tert - ブチル - 3 - ジエチルアミノメチル - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド、

1 - メチル - 7 - [4 - ((2 S) - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - [5 - tert - ブチル - 3 - (3 - ジメチルアミノ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 - メトキシ - フェニル] - アミド、

1 - メチル - 7 - [4 - ((2 S) - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - [5 - tert - ブチル - 3 - (3 - ジエチルアミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 2 - メトキシ - フェニル] - アミド、

40

(S) - 1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - [5 - tert - ブチル - 3 - (4 - ジメチルアミノ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 - メトキシ - フェニル] - アミド、

(S) - 1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - [5 - tert - ブチル - 3 - (4 - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 - メトキシ - フェニル] - アミド、

(S) - 1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペ

50

ラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-[5-tert-ブチル-3-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-2-メトキシ-フェニル]-アミド、

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-シクロプロピルカルバモイル-2-メトキシ-フェニル)-アミド、

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-イソプロピルカルバモイル-2-メトキシ-フェニル)-アミド、

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-エチルカルバモイル-2-メトキシ-フェニル)-アミド、

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-メチルカルバモイル-フェニル)-アミド、

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-カルバモイル-2-メトキシ-フェニル)-アミド、

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-ジメチルカルバモイル-2-メトキシ-フェニル)-アミド、

1-メチル-7-[4-(2S)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-sec-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-アミド、

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-イソプロピル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-アミド、

1-メチル-7-[4-(2S)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルフィニル-2-メトキシ-フェニル)-アミド、

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニル-2-メトキシ-フェニル)-アミド、

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルメチル-2-メトキシ-フェニル)-アミド、

1-メチル-7-[4-(2S)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルフィニルメチル-2-メトキシ-フェニル)-アミド、

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-エトキシ-フェニル)-アミド、

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-プロピオニルアミノ-フェニル)-アミド、

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-ブチリルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-アミド、

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(3-アセチルアミノ

10

20

30

40

50

－5－tert－ブチル－2－メトキシ－フェニル）－アミド、

（S）－1－メチル－7－〔4－（1－メチル－ピロリジン－2－カルボニル）－ピペラジン－1－イルメチル〕－1H－インドール－2－カルボン酸－（5－tert－ブチル－3－イソブチルアミノ－2－メトキシ－フェニル）－アミド、

（S）－1－メチル－7－〔4－（1－メチル－ピロリジン－2－カルボニル）－ピペラジン－1－イルメチル〕－1H－インドール－2－カルボン酸－〔5－tert－ブチル－3－（シクロプロパンカルボニル－アミノ）－2－メトキシ－フェニル〕－アミド、

（S）－1－メチル－7－〔4－（1－メチル－ピロリジン－2－カルボニル）－ピペラジン－1－イルメチル〕－1H－インドール－2－カルボン酸－〔5－tert－ブチル－2－メトキシ－3－（プロパン－1－スルホニルアミノ）－フェニル〕－アミド、

（S）－1－メチル－7－〔4－（1－メチル－ピロリジン－2－カルボニル）－ピペラジン－1－イルメチル〕－1H－インドール－2－カルボン酸－（5－tert－ブチル－3－シクロプロパンスルホニルアミノ－2－メトキシ－フェニル）－アミド、

（S）－1－メチル－7－〔4－（1－メチル－ピロリジン－2－カルボニル）－ピペラジン－1－イルメチル〕－1H－インドール－2－カルボン酸－（3－メタンスルホニルアミノ－2－メトキシ－5－ペンタフルオロエチル－フェニル）－アミド、

（S）－1－メチル－7－〔4－（1－メチル－ピロリジン－2－カルボニル）－ピペラジン－1－イルメチル〕－1H－インドール－2－カルボン酸－（3－メタンスルホニルアミノ－2－メトキシ－5－トリフルオロメチル－フェニル）－アミド、

（S）－1－メチル－7－〔4－（1－メチル－ピロリジン－2－カルボニル）－ピペラジン－1－イルメチル〕－1H－インドール－2－カルボン酸－（5－tert－ブチル－3－ヒドロキシメチル－2－メトキシ－フェニル）－アミド、

その互変異性体、立体異性体、及び混合物。

【請求項 20】

請求項 1 ～ 19 のいずれか一項記載の化合物の無機又は有機酸との生理学的に許容しうる塩。

【請求項 21】

請求項 1 ～ 19 のいずれか一項記載の化合物、又は請求項 20 記載の生理学的に許容しうる塩を、場合により、1 つもしくは複数の不活性担体、保存剤及び／もしくは希釈剤と一緒に含有する、医薬。

【請求項 22】

呼吸器の病気の治療又は予防のために適切な医薬の製造のための、請求項 1 ～ 19 のいずれか一項記載の少なくとも 1 つの化合物、又は請求項 20 記載の生理学的に許容しうる塩の使用。

【請求項 23】

呼吸器の病気が COPD 又は喘息であることを特徴とする、請求項 22 記載の使用。

【請求項 24】

請求項 21 記載の医薬の製造方法であって、請求項 1 ～ 19 のいずれか一項記載の化合物、又は請求項 20 記載の生理学的に許容しうる塩が、非化学的方法により 1 つもしくは複数の不活性担体、保存剤及び／もしくは希釈剤中に組み入れられることを特徴とする、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般式（I）：

【0002】

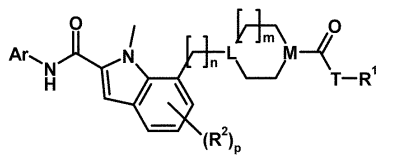
10

20

30

40

【化 1】



〔式中、基：A r、L、M、T、m、n、p、R¹、及びR²は、本明細書に後述するように定義される〕で示される新たな置換ヘテロアリールカルボキサミド誘導体（その互変異性体、立体異性体、混合物及び塩を含む）に関する。本発明は更に、本発明の式（I）の化合物を含有する医薬及び呼吸器の病気の処置のための医薬を製造するための本発明の化合物の使用に関する。本発明は更に、医薬の製造のための方法に関する。

【背景技術】

【0003】

文献では、酵素 p 3 8 マイトジェン活性化タンパク質（MA P）キナーゼ（p 3 8 M A P キナーゼ又は p 3 8 キナーゼとも称する）に阻害効果を有する化合物が、とりわけ、呼吸器の病気、特に C O P D 及び喘息の処置のために提唱されている（参照：P. J. Barnes, Journal of Allergy and Clinical Immunology 2007, 119 (5), 1055-1062 及び M . F. Fitzgerald, J. C. Fox, Drug Discovery Today 2007, 12 (11/12), 479-486、ならびに本明細書において引用する文献）。

【0004】

置換ヘテロアリールカルボキサミド及びその製造ならびに p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤としてのその有力な活性は、公開国際特許出願 W O 2003/087085; W O 2005/016918; W O 2005/108387 及び W O 2006/026235 から公知である。

【発明の概要】

【0005】

発明の目的

本発明の目的は、新たな置換ヘテロアリールカルボキサミド、特に酵素 p 3 8 M A P キナーゼに効果を有するそれらを開示することである。本発明の更なる目的は、インビトロ及び／又はインビボにおいて酵素 p 3 8 M A P キナーゼに阻害効果を有し、かつ適切な薬理学的及び／又は薬物動態学的及び／又は物理化学的特性を有する置換ヘテロアリールカルボキサミドを、医薬としてそれらを使用することができるよう示すことである。

【0006】

本発明の更なる目的は、呼吸器の病気、特に C O P D 及び喘息の予防及び／又は治療のために適切な新たな医薬組成物を提供することである。

【0007】

本発明の他の目的は、当業者には前述及び後述の論考から直ちに明らかになるだろう。

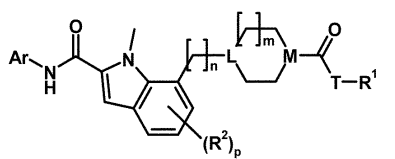
【0008】

発明の要旨

第 1 の態様において、本発明は、一般式（I）：

【0009】

【化 2】

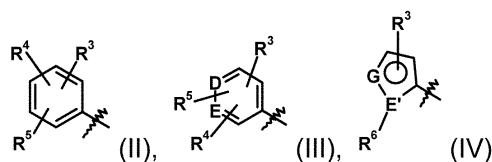


{ 式中、

A r は、式（I I）、（I I I）又は（I V）：

【0010】

【化3】



〔式中、

R^3 は、 C_{1-6} - アルキル、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、 C_{1-2} - ペルフルオロアルキル、3 - メチル - オキセタン - 3 - イル、 C_{1-2} - ペルフルオロアルコキシ、モルホリニルを意味し、

ここで、該シクロアルキル基は、場合により、 C_{1-3} - アルキルで置換されていてもよく、

R^4 は、H、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシを意味し、

R^5 は、H、 C_{1-5} - アルキル - スルホニル - アミノ、 C_{3-6} - シクロアルキル - スルホニル - アミノ、(C_{1-5} - アルキル - スルホニル) - (メチル) - アミノ、(C_{3-6} - シクロアルキル - スルホニル) - (メチル) - アミノ、 C_{1-5} - アルキル - カルボニル - アミノ、 C_{3-6} - シクロアルキル - カルボニル - アミノ、(C_{1-5} - アルキル - カルボニル) - (メチル) - アミノ、(C_{3-6} - シクロアルキル - カルボニル) - (メチル) - アミノ、アミノカルボニル、 C_{1-5} - アルキル - アミノ - カルボニル、 C_{3-6} - シクロアルキル - アミノ - カルボニル、ジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノ - カルボニル、ジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノ - C_{1-2} - アルキル、ジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノ - ピロリジン - 1 - イル - C_{1-2} - アルキル、4 - C_{1-5} - アルキル - ピペラジン - 1 - イル - C_{1-2} - アルキル、4 - ジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノ - ピペリジン - 1 - イル - C_{1-2} - アルキル、3 - ジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノ - ピペリジン - 1 - イル - C_{1-2} - アルキル、 C_{1-5} - アルキル - スルフィニル、 C_{3-6} - シクロアルキル - スルフィニル、 C_{1-5} - アルキル - スルホニル、 C_{3-6} - シクロアルキル - スルホニル、ヒドロキシ - C_{1-2} - アルキル、 C_{1-5} - アルキル - スルフィニル - メチル、 C_{1-5} - アルキル - スルホニル - メチルを意味し、

R^6 は、 C_{1-3} - アルキル又はフェニルを意味し、

ここで、該 C_{1-3} - アルキル基は、場合により、ヒドロキシ又はジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノで置換されていてもよく、

該フェニル基は、場合により、フッ素又は C_{1-3} - アルキルで置換されていてもよく、

D 又は E は、窒素を表し、

G 及び E' は、互いに独立に、窒素又は酸素を表し、

ここで、E' が窒素を意味する場合、 R^6 は、E' にのみ結合している〕で示される置換基を意味し、

R^1 は、 C_{4-6} - シクロアルキル系（これは、場合により、 R^7 で 1 置換～2 置換されていてもよい 1～2 個の窒素原子を含有する）を意味し、

ここで、 R^7 は、 C_{1-3} - アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-3} - アルコキシ、アミノ、 C_{1-3} - アルキル - アミノ、ジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノであってもよく、

R^2 は、水素、ハロゲン又は C_{1-4} - アルキルを意味し、

L は、 $-C(H)<$ 又は $-N<$ を意味し、

M は、 $-C(H)<$ 又は $-N<$ を意味し、

T は、結合又は C_{1-4} - アルキレンを意味するが、

該 C_{1-4} - アルキレン基は、 C_{1-2} - アルキルで置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

mは、0、1、2又は3を意味し、
 nは、1、2又は3を意味し、
 pは、0、1、2又は3を意味するが、
 ここでは、特記のない限り、上記アルキル基は、直鎖状もしくは分岐鎖状であってよい
 } で示されるヘテロアリールカルボキサミド、その互変異性体、立体異性体、混合物及び
 塩、特にその生理学的に許容しうる塩に関する。

【0011】

好ましい実施態様において、本発明は、一般式 (I) :

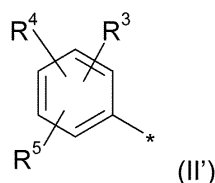
{式中、

Arは、一般式 (I I') :

10

【0012】

【化4】



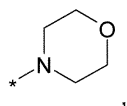
[式中、

20

R³は、-C₁-C₆-アルキル、-C₃-C₆-シクロアルキル、-CF₃、-CF₂CF₃、又は下記：

【0013】

【化5】



を意味するが、

30

該-C₃-C₆-シクロアルキル基は、-C₁-C₃-アルキルで置換されていてもよく、

R⁴は、-H、-C₁-C₄-アルキル又は-O-C₁-C₄-アルキルを意味し、

R⁵は、

- NH-S(O)₂-C₁-C₄-アルキル；
- NH-S(O)₂-C₃-C₅-シクロアルキル；
- N(CH₃)-S(O)₂-C₁-C₄-アルキル；
- N(CH₃)-S(O)₂-C₃-C₅-シクロアルキル；
- NH-C(O)-C₁-C₄-アルキル；
- NH-C(O)-C₃-C₅-シクロアルキル；
- N(CH₃)-C(O)-C₁-C₄-アルキル；
- N(CH₃)-C(O)-C₃-C₅-シクロアルキル；
- C(O)-NH₂；
- C(O)-NH-C₁-C₄-アルキル；
- C(O)-N(ジ-C₁-C₄-アルキル)；
- C(O)-NH-C₃-C₅-シクロアルキル；
- C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)(C₃-C₅-シクロアルキル)；
- S(O)-C₁-C₄-アルキル；
- S(O)-C₃-C₅-シクロアルキル；
- S(O)₂-C₁-C₄-アルキル；

40

50

$-S(O)_2-C_3-C_5$ -シクロアルキル；
 $-C_1-C_4$ -アルキル-OH；
 $-CH_2-S(O)-C_1-C_4$ -アルキル；
 $-CH_2-S(O)-C_3-C_5$ -シクロアルキル；
 $-CH_2-S(O)_2-C_1-C_4$ -アルキル；
 $-CH_2-S(O)_2-C_3-C_5$ -シクロアルキル；
 $-C_1-C_4$ -アルキレン-N(R^8 、 $R^{8'}$)より選択される]で示される置換基であり、

R^1 は、 $-C_4-C_6$ -シクロアルキル（これは、環中に1～2個の窒素原子を含有する）を意味し、

10

ここで、 R^1 は、場合により、 $-C_1-C_4$ -アルキル、-OH、 $-O-C_1-C_4$ -アルキル、及び-N(R^9 、 $R^{9'}$)より選択される基で置換されていてもよく、

R^2 は、-H、-ハロゲン及び C_1-C_4 -アルキルより選択され、

ここで、各場合において、 R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 及び $R^{9'}$ は、互いに独立に、-H及び $-C_1-C_5$ -アルキルより選択され、

ここで、2個の基 R^8 と $R^{8'}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、4員～6員環系（これらは、-OH又は-N(R^{10} 、 $R^{10'}$)で置換されていてもよい）を形成してもよく、

ここで、各場合において、 R^{10} 及び $R^{10'}$ は、互いに独立に、-H及び $-C_1-C_5$ -アルキルより選択され、

20

L及びMは、互いに独立に、 $-CH<$ 及び $-N<$ より選択され、

Tは、結合及び $-C_1-C_3$ -アルキレンより選択されるが、

該 C_1-C_3 -アルキレン基は、メチルで置換されていてもよく、

mは、0～3であってよく、

nは、1～3であってよく、

pは、0～3であってよい}で示される、場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理学的に許容しうる酸とその酸付加塩の形態である化合物に関する。

【0014】

別の好ましい実施態様において、本発明は、一般式（I）：

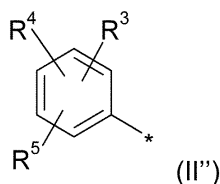
30

{式中、

Arは、一般式（II'）：

【0015】

【化6】



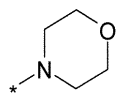
40

[式中、

R^3 は、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-n-C_3H_7$ 、 $-i-C_3H_7$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-n-C_4H_9$ 、 $-CH_2-i-C_3H_7$ 、 $-CH(CH_3)(C_2H_5)$ 、 $-n-C_5H_{11}$ 、 $-CH_2-CH_2-i-C_3H_7$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、又は下記：

【0016】

【化 7】



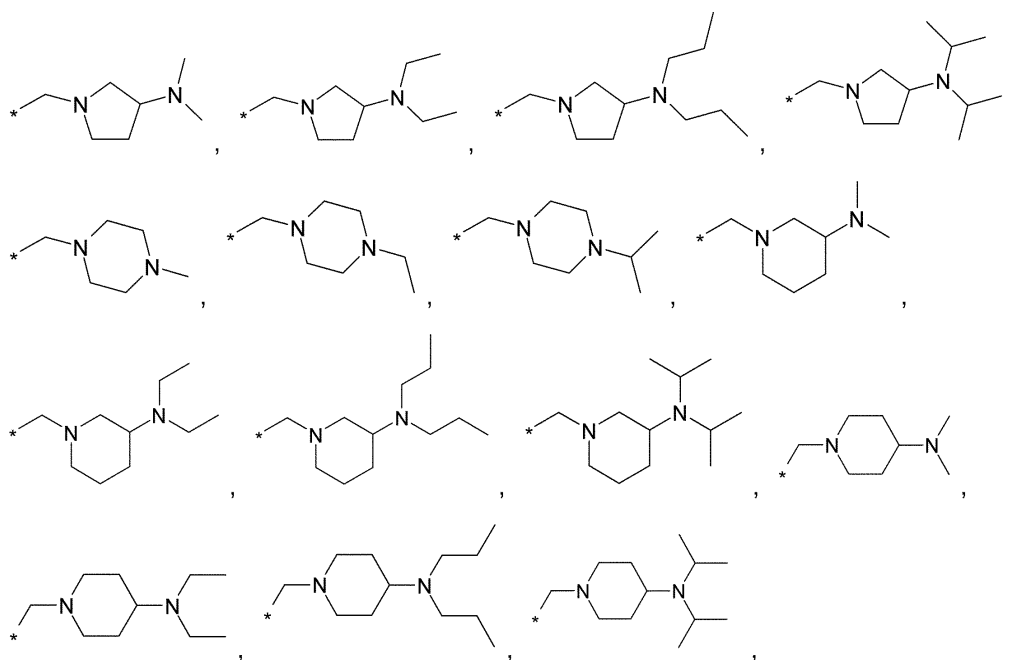
より選択され、

R^4 は、 H 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ より選択され、

R^5 は、 H 、 $-NH-S(O)_2-CH_3$ 、 $-NH-S(O)_2-C_2H_5$ 、 $-NH-S(O)_2-n-C_3H_7$ 、 $-NH-S(O)_2-i-C_3H_7$ 、 $NH-S(O)_2-c-C_3H_5$ 、 $-NH-S(O)_2-n-C_4H_9$ 、 $-NH-S(O)_2-CH_2-i-C_3H_7$ 、 $-NH-S(O)_2-C(CH_3)_3$ 、 $-NH-S(O)_2-c-C_4H_7$ 、 $-NH-S(O)_2-n-C_5H_{11}$ 、 $-NH-S(O)_2-(CH_2)_2-i-C_3H_7$ 、 $-NH-S(O)_2-CH_2-C(CH_3)_3$ 、 $-NH-S(O)_2-c-C_5H_9$ 、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-C(O)-C_2H_5$ 、 $-NH-C(O)-n-C_3H_7$ 、 $-NH-C(O)-i-C_3H_7$ 、 $-NH-C(O)-c-C_3H_5$ 、 $-NH-C(O)-n-C_4H_9$ 、 $-NH-C(O)-CH_2-i-C_3H_7$ 、 $-NH-C(O)-C(CH_3)_3$ 、 $-NH-C(O)-c-C_4H_7$ 、 $-NH-C(O)-n-C_5H_{11}$ 、 $-NH-C(O)-(CH_2)_2-i-C_3H_7$ 、 $-NH-C(O)-CH_2-C(CH_3)_3$ 、 $-NH-C(O)-c-C_5H_9$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH-CH_3$ 、 $-C(O)-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-NH-C_2H_5$ 、 $-C(O)-N(C_2H_5)_2$ 、 $-C(O)-NH-n-C_3H_7$ 、 $-C(O)-N(C_3H_7)_2$ 、 $-C(O)-NH-i-C_3H_7$ 、 $-C(O)-N(i-C_3H_7)_2$ 、 $-C(O)-NH-c-C_3H_5$ 、 $-C(O)-NH-n-C_4H_9$ 、 $-C(O)-N(n-C_4H_9)_2$ 、 $-C(O)-NH-CH_2-i-C_3H_7$ 、 $-C(O)-N(CH_2-i-C_3H_7)_2$ 、 $-C(O)-NH-c-C_4H_7$ 、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-N(C_2H_5)_2$ 、 $-CH_2-N(n-C_3H_7)_2$ 、 $-CH_2-N(i-C_3H_7)_2$ 、 $-CH_2-N(n-C_4H_9)_2$ 、 $-CH_2-N(CH_2-i-C_3H_7)_2$ 、下記：

【0017】

【化 8】



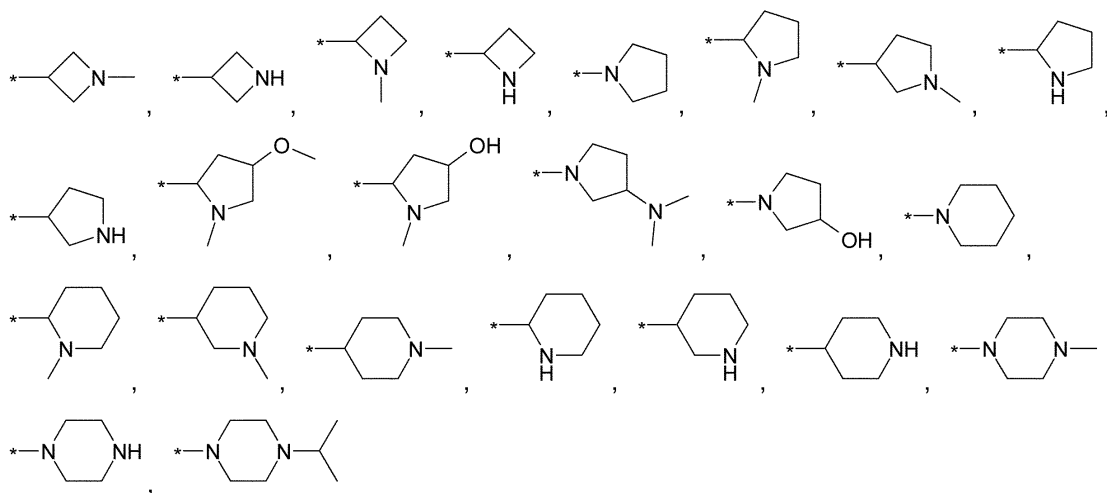
$-S(O)-CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-S(O)-C_2H_5$ 、 $-S(O)_2-C_2H_5$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-S(O)_2-CH_3$

、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ 又は $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_2\text{H}_5$ より選択される]
で示される置換基であり、

R^1 は、下記：

【0018】

【化9】



10

20

より選択され、

R^2 は、Hを意味し、

Lは、 $-\text{CH}<$ 又は $-\text{N}<$ より選択され、

Mは、 $-\text{N}<$ 又は $-\text{CH}<$ を意味し、

Tは、結合又は $-\text{CH}_2-$ より選択されるが、

該 $-\text{CH}_2-$ 基は、メチルで置換されていてもよく、

mは、1又は2であってもよく、

nは、1又は2であってもよい} で示される、場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である化合物に関する。

30

【0019】

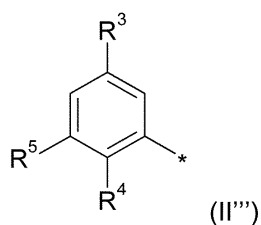
別の好ましい実施態様において、本発明は、一般式 (I)：

{式中、

Arは、一般式 (I I ' ' ')：

【0020】

【化10】



40

[式中、

R^3 は、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$ 、 $-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{CH}_2-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{CF}_3$ 又は $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ を意味し、

R^4 は、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 又は $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ を意味し、

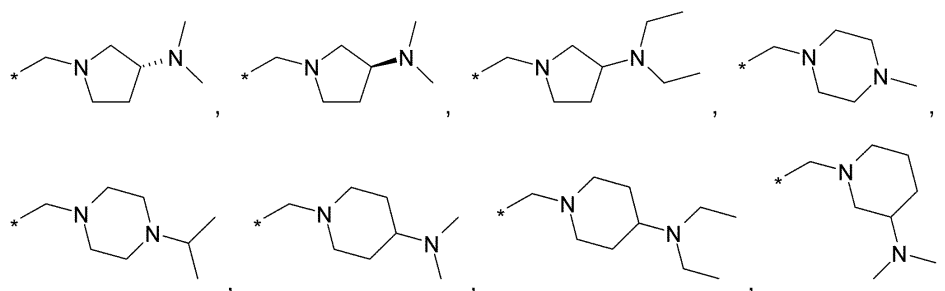
R^5 は、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{n}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{c}-\text{C}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ 、

50

$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{n}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{c}-\text{C}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{c}-\text{C}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7)_2$ 、下記：

【0021】

【化11】



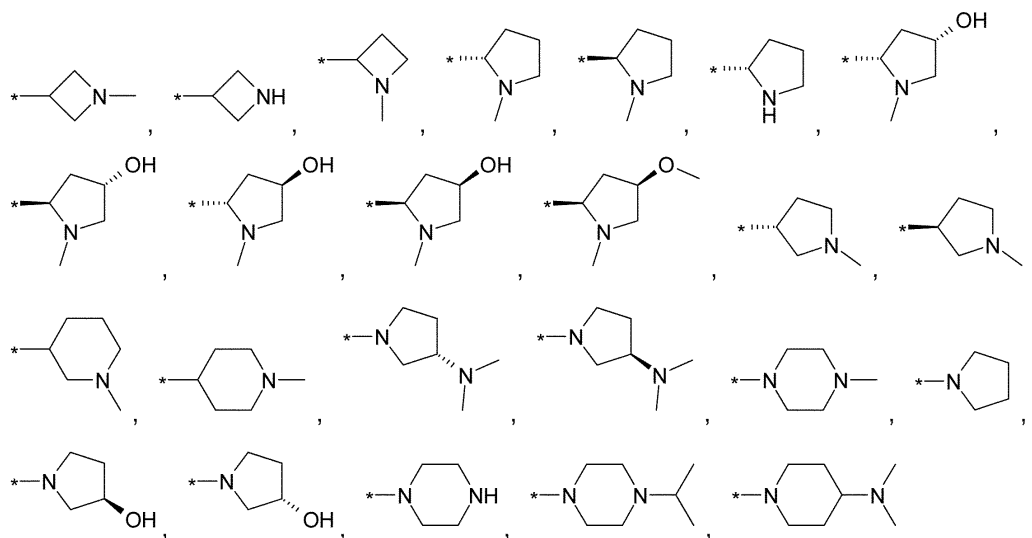
10

$-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ より選択される] で示される置換基であり、

R^1 は、下記：

【0022】

【化12】



30

より選択され、

R^2 は、 $-\text{H}$ を意味し、

L は、 $-\text{CH}<$ 及び $-\text{N}<$ より選択され、

M は、 $-\text{N}<$ を意味し、

T は、結合を意味し、

m は、1 を意味し、

n は、1 を意味する} で示される、場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である化合物に関する。

【0023】

別の好ましい実施態様において、本発明は、一般式 (I)：

{式中、

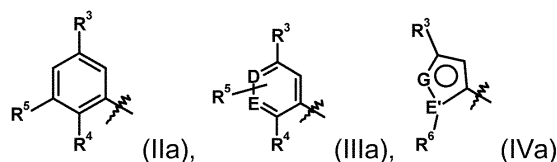
40

50

Arは、一般式 (I I a)、(I I I a) 又は (I V a) :

【0024】

【化13】



[式中、

R³は、C₁ - 6 - アルキル、C₃ - 6 - シクロアルキル、C₁ - 4 - アルコキシ、C₁ - 2 - ペルフルオロアルキル、3 - メチルーオキセタン - 3 - イル、C₁ - 2 - ペルフルオロアルコキシ、モルホリニルを意味し、

ここで、該シクロアルキル基は、場合により、C₁ - 3 - アルキルで置換されていてもよく、

R⁴は、H、C₁ - 4 - アルキル、C₁ - 4 - アルコキシを意味し、

R⁵は、H、C₁ - 5 - アルキル - スルホニル - アミノ、C₃ - 6 - シクロアルキル - スルホニル - アミノ、(C₁ - 5 - アルキル - スルホニル) - (メチル) - アミノ、(C₃ - 6 - シクロアルキル - スルホニル) - (メチル) - アミノ、C₁ - 5 - アルキル - カルボニル - アミノ、C₃ - 6 - シクロアルキル - カルボニル - アミノ、(C₁ - 5 - アルキル - カルボニル) - (メチル) - アミノ、(C₃ - 6 - シクロアルキル - カルボニル) - (メチル) - アミノ、アミノカルボニル、C₁ - 5 - アルキル - アミノ - カルボニル、C₃ - 6 - シクロアルキル - アミノ - カルボニル、ジ - (C₁ - 3 - アルキル) - アミノ - カルボニル、ジ - (C₁ - 3 - アルキル) - アミノ - C₁ - 2 - アルキル、ジ - (C₁ - 3 - アルキル) - アミノ - ピロリジン - 1 - イル - C₁ - 2 - アルキル、4 - C₁ - 5 - アルキル - ピペラジン - 1 - イル - C₁ - 2 - アルキル、4 - ジ - (C₁ - 3 - アルキル) - アミノ - ピペリジン - 1 - イル - C₁ - 2 - アルキル、3 - ジ - (C₁ - 3 - アルキル) - アミノ - ピペリジン - 1 - イル - C₁ - 2 - アルキル、C₁ - 5 - アルキル - スルフィニル、C₃ - 6 - シクロアルキル - スルフィニル、C₁ - 5 - アルキル - スルホニル、C₃ - 6 - シクロアルキル - スルホニル、ヒドロキシ - C₁ - 2 - アルキル、C₁ - 5 - アルキル - スルフィニル - メチル、C₁ - 5 - アルキル - スルホニル - メチルを意味し、

R⁶は、C₁ - 3 - アルキル又はフェニルを意味するが、

該C₁ - 3 - アルキル基は、場合により、ヒドロキシ又はジ - (C₁ - 3 - アルキル) - アミノで置換されていてもよく、

該フェニル基は、場合により、フッ素又はC₁ - 3 - アルキルで置換されていてもよく、

D又はEは、窒素を表し、

G及びE'は、互いに独立に、窒素又は酸素を表し、

ここで、E'が窒素を意味する場合、R⁶は、E'にのみ結合している]で示されるうちの一つの式の置換基である}で示される、場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である化合物に関する。

【0025】

別の好ましい実施態様において、本発明は、一般式 (I) :

{式中、

Arは、式 (I I a) 又は (I I I a) :

【0026】

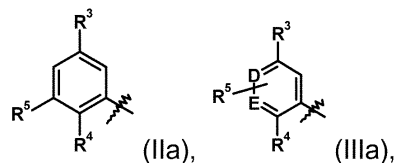
10

20

30

40

【化 1 4】



[式中、

R³ 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、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、ネオ-ペンチル、1-メチル-シクロプロピル、メトキシ、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、3-メチル-オキセタン-3-イル、トリフルオロメトキシ、モルホリン-4-イルを意味し、

R⁴ は、H、メチル、エチル、n-プロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、i-プロピルオキシを意味し、

R⁵ は、H、メチルスルホニル-アミノ、エチルスルホニル-アミノ、n-プロピルスルホニル-アミノ、i-プロピルスルホニル-アミノ、n-ブチルスルホニル-アミノ、i-ブチルスルホニル-アミノ、sec-ブチルスルホニル-アミノ、tert-ブチルスルホニル-アミノ、n-ペンチルスルホニル-アミノ、i-ペンチルスルホニル-アミノ、ネオ-ペンチルスルホニル-アミノ、シクロプロピルスルホニル-アミノ、シクロブチルスルホニル-アミノ、シクロペンチルスルホニル-アミノ、アセチル-アミノ、エチル-カルボニル-アミノ、n-プロピル-カルボニル-アミノ、i-プロピル-カルボニル-アミノ、シクロプロピル-カルボニル-アミノ、n-ブチル-カルボニル-アミノ、i-ブチル-カルボニル-アミノ、sec-ブチル-カルボニル-アミノ、tert-ブチル-カルボニル-アミノ、シクロブチル-カルボニル-アミノ、n-ペンチル-カルボニル-アミノ、i-ペンチル-カルボニル-アミノ、ネオ-ペンチル-カルボニル-アミノ、シクロペンチル-カルボニル-アミノ、アミノ-カルボニル、メチルアミノ-カルボニル、エチルアミノ-カルボニル、n-プロピルアミノ-カルボニル、i-プロピルアミノ-カルボニル、n-ブチルアミノ-カルボニル、i-ブチルアミノ-カルボニル、sec-ブチルアミノ-カルボニル、tert-ブチルアミノ-カルボニル、n-ペンチルアミノ-カルボニル、i-ペンチルアミノ-カルボニル、ネオ-ペンチルアミノ-カルボニル、シクロプロピルアミノ-カルボニル、シクロブチルアミノ-カルボニル、シクロペンチルアミノ-カルボニル、ジメチルアミノ-カルボニル、ジエチルアミノ-カルボニル、ジ-n-プロピルアミノ-カルボニル、ジ-i-プロピルアミノ-カルボニル、ジメチルアミノ-メチル、ジエチルアミノ-メチル、ジ-n-プロピルアミノ-メチル、ジ-i-プロピルアミノ-メチル、3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル-メチル、3-ジエチルアミノ-ピロリジン-1-イル-メチル、3-ジ-n-プロピルアミノ-ピロリジン-1-イル-メチル、3-ジ-i-プロピルアミノ-ピロリジン-1-イル-メチル、4-メチル-ピペラジン-1-イル-メチル、4-エチル-ピペラジン-1-イル-メチル、4-n-プロピル-ピペラジン-1-イル-メチル、4-i-プロピル-ピペラジン-1-イル-メチル、4-n-ブチル-ピペラジン-1-イル-メチル、4-sec-ブチル-ピペラジン-1-イル-メチル、4-i-ブチル-ピペラジン-1-イル-メチル、4-tert-ブチル-ピペラジン-1-イル-メチル、4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル-メチル、4-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル-メチル、4-ジ-n-プロピルアミノ-ピペリジン-1-イル-メチル、4-ジ-i-プロピルアミノ-ピペリジン-1-イル-メチル、3-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル-メチル、3-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル-メチル、3-ジ-n-プロピルアミノ-ピペリジン-1-イル-メチル、3-ジ-i-プロピルアミノ-ピペリジン-1-イル-メチル、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、i-プロピルスルフィニル、シクロプロピルスルフィニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、i-プロピルスルホニル、シクロブ

ロピルースルホニル、ヒドロキシメチル、メチルースルフィニルメチル、メチルースルホニルメチルを意味し、

D又はEは、窒素を表す]で示される置換基を意味する}で示される、場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である化合物に関する。

【0027】

別の好ましい実施態様において、本発明は、一般式(I)：

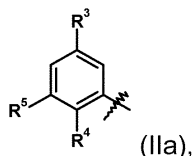
{式中、

Arは、式(IIa)：

【0028】

10

【化15】



[式中、

R³は、i-プロピル、i-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-メチルシクロプロピル、メトキシ、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、トリフルオロメトキシを意味し、

20

R⁴は、メトキシ、エトキシを意味し、

R⁵は、メチルースルホニルアミノ、エチルースルホニルアミノ、n-プロピルースルホニルアミノ、i-プロピルースルホニルアミノ、シクロプロピルースルホニルアミノ、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ、n-プロピルカルボニルアミノ、i-プロピルカルボニルアミノ、シクロプロピルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、i-プロピルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ-n-プロピルアミノカルボニル、ジ-i-プロピルアミノカルボニル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジ-n-プロピルアミノメチル、ジ-i-プロピルアミノメチル、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル、3-ジエチルアミノピロリジン-1-イルメチル、3-ジ-n-プロピルアミノピロリジン-1-イルメチル、3-ジ-i-プロピルアミノピロリジン-1-イルメチル、4-メチルピペラジン-1-イルメチル、4-エチルピペラジン-1-イルメチル、4-n-プロピルピペラジン-1-イルメチル、4-i-プロピルピペラジン-1-イルメチル、4-ジメチルアミノピペリジン-1-イルメチル、4-ジエチルアミノピペリジン-1-イルメチル、4-ジ-n-プロピルアミノピペリジン-1-イルメチル、4-ジ-i-プロピルアミノピペリジン-1-イルメチル、3-ジメチルアミノピペリジン-1-イルメチル、3-ジエチルアミノピペリジン-1-イルメチル、3-ジ-n-プロピルアミノピペリジン-1-イルメチル、3-ジ-i-プロピルアミノピペリジン-1-イルメチル、メチルースルフィニル、エチルースルフィニル、n-プロピルースルフィニル、i-プロピルースルフィニル、シクロプロピルースルフィニル、メチルースルホニル、エチルースルホニル、n-プロピルースルホニル、i-プロピルースルホニル、シクロプロピルースルホニル、ヒドロキシメチル、メチルースルフィニルメチル、メチルースルホニルメチルを意味する]で示される置換基を意味する}で示される、場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である化合物に関する。

30

40

【0029】

別の好ましい実施態様において、本発明は、一般式(I)：

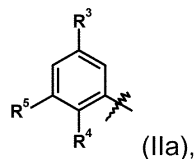
50

{式中、

Arは、式(IIa)：

【0030】

【化16】



10

[式中、

R³は、tert-ブチル、sec-ブチル、i-プロピル、i-ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルを意味し、

R⁴は、メトキシ、エトキシを意味し、

R⁵は、メチルスルホニルアミノ、n-プロピルスルホニルアミノ、シクロプロピルスルホニルアミノ、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ、n-プロピルカルボニルアミノ、i-プロピルカルボニルアミノ、シクロプロピルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、i-プロピルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジ-i-プロピルアミノメチル、(R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル、(S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル、3-ジエチルアミノピロリジン-1-イルメチル、4-メチルピペラジン-1-イルメチル、4-i-プロピルピペラジン-1-イルメチル、4-ジメチルアミノピペリジン-1-イルメチル、4-ジエチルアミノピペリジン-1-イルメチル、3-ジメチルアミノピペリジン-1-イルメチル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、ヒドロキシメチル、メチルスルフィニルメチル、メチルスルホニルメチルを意味する]で示される置換基を意味する}で示される、場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理学的に許容する酸とその酸付加塩の形態である化合物に関する。

20

30

【0031】

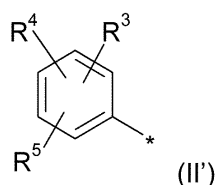
別の好ましい実施態様において、本発明は、一般式(I)：

{式中、

Arは、一般式(II')：

【0032】

【化17】



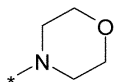
40

[式中、

R³は、-C₁-C₆-アルキル、-C₃-C₆-シクロアルキル、-CF₃、-CF₂CF₃、又は下記：

【0033】

【化 18】



を意味するが、

該 $-C_3-C_6$ -シクロアルキル基は、 $-C_1-C_3$ -アルキルで置換されていてもよく、

R^4 は、 $-H$ 、 $-C_1-C_4$ -アルキル又は $-O-C_1-C_4$ -アルキルを意味し、

R^5 は、

- $-NH-S(O)_2-C_1-C_4$ -アルキル；
- $-NH-S(O)_2-C_3-C_5$ -シクロアルキル；
- $-N(CH_3)-S(O)_2-C_1-C_4$ -アルキル；
- $-N(CH_3)-S(O)_2-C_3-C_5$ -シクロアルキル；
- $-NH-C(O)-C_1-C_4$ -アルキル；
- $-NH-C(O)-C_3-C_5$ -シクロアルキル；
- $-N(CH_3)-C(O)-C_1-C_4$ -アルキル；
- $-N(CH_3)-C(O)-C_3-C_5$ -シクロアルキル；

$-C(O)-NH_2$ ；

$-C(O)-NH-C_1-C_4$ -アルキル；

$-C(O)-N$ (ジ- C_1-C_4 -アルキル)；

$-C(O)-NH-C_3-C_5$ -シクロアルキル；

$-C(O)-N$ (C_1-C_4 -アルキル) (C_3-C_5 -シクロアルキル)；

$-S(O)-C_1-C_4$ -アルキル；

$-S(O)-C_3-C_5$ -シクロアルキル；

$-S(O)_2-C_1-C_4$ -アルキル；

$-S(O)_2-C_3-C_5$ -シクロアルキル；

$-C_1-C_4$ -アルキル- OH

$-CH_2-S(O)-C_1-C_4$ -アルキル；

$-CH_2-S(O)-C_3-C_5$ -シクロアルキル；

$-CH_2-S(O)_2-C_1-C_4$ -アルキル；

$-CH_2-S(O)_2-C_3-C_5$ -シクロアルキル；

$-C_1-C_4$ -アルキレン- $N(R^8, R^{8'})$ より選択され、

ここで、 R^8 及び $R^{8'}$ は各々、互いに独立に、 $-H$ 及び $-C_1-C_5$ -アルキルより選択され、

ここで、2個の基 R^8 及び $R^{8'}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、4員～6員環系（これは、 $-OH$ 又は $-N(R^{10}, R^{10'})$ で置換されていてもよい）を形成してもよく、

ここで、 R^{10} 及び $R^{10'}$ は各々、互いに独立に、 $-H$ 及び $-C_1-C_5$ -アルキルより選択される]で示される置換基である}で示される、場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態での化合物に関する。

【0034】

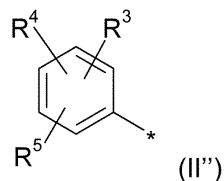
別の好ましい実施態様において、本発明は、一般式 (I)：

{式中、

Ar は、一般式 (II')：

【0035】

【化 1 9】

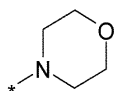


〔式中、

R^3 は、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-n-C_3H_7$ 、 $-i-C_3H_7$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-n-C_4H_9$ 、 $-CH_2-i-C_3H_7$ 、 $-CH(CH_3)(C_2H_5)$ 、 $-n-C_5H_{11}$ 、 $-CH_2-CH_2-i-C_3H_7$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、又は下記： 10

【0036】

【化 2 0】



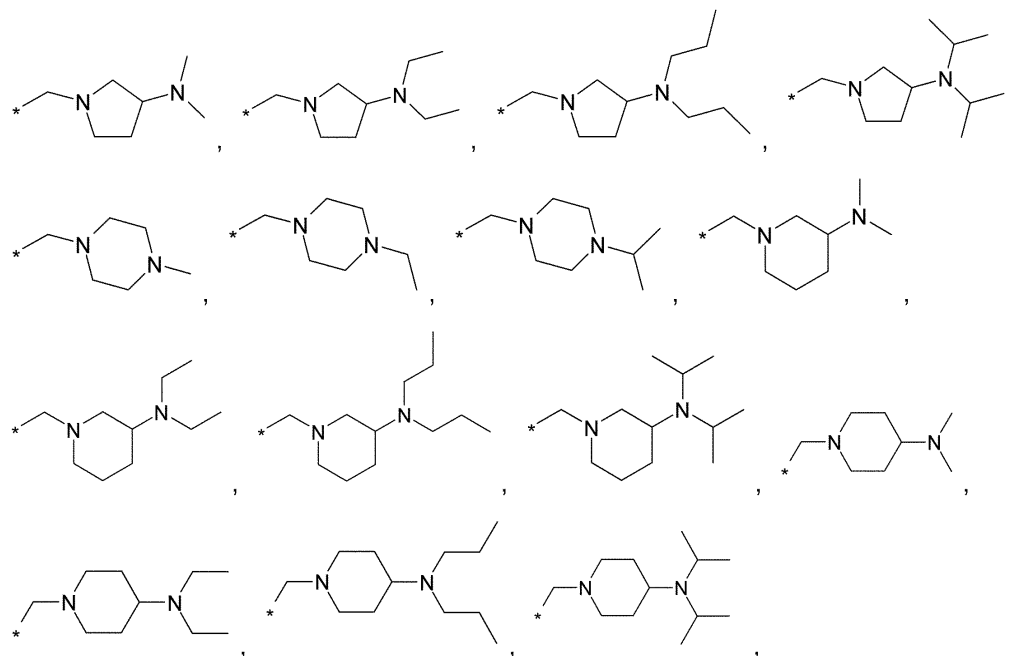
より選択され、 20

R^4 は、 H 、 $-O-CH_3$ 又は $-O-C_2H_5$ より選択され、

R^5 は、 H 、 $-NH-S(O)_2-CH_3$ 、 $-NH-S(O)_2-C_2H_5$ 、 $-NH-S(O)_2-n-C_3H_7$ 、 $-NH-S(O)_2-i-C_3H_7$ 、 $-NH-S(O)_2-c-C_3H_5$ 、 $-NH-S(O)_2-n-C_4H_9$ 、 $-NH-S(O)_2-CH_2-i-C_3H_7$ 、 $-NH-S(O)_2-C(CH_3)_3$ 、 $-NH-S(O)_2-c-C_4H_7$ 、 $-NH-S(O)_2-n-C_5H_{11}$ 、 $-NH-S(O)_2-(CH_2)_2-i-C_3H_7$ 、 $-NH-S(O)_2-CH_2-C(CH_3)_3$ 、 $-NH-S(O)_2-c-C_5H_9$ 、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-C(O)-C_2H_5$ 、 $-NH-C(O)-n-C_3H_7$ 、 $-NH-C(O)-i-C_3H_7$ 、 $-NH-C(O)-c-C_3H_5$ 、 $-NH-C(O)-n-C_4H_9$ 、 $-NH-C(O)-CH_2-i-C_3H_7$ 、 $-NH-C(O)-C(CH_3)_3$ 、 $-NH-C(O)-c-C_4H_7$ 、 $-NH-C(O)-n-C_5H_{11}$ 、 $-NH-C(O)-(CH_2)_2-i-C_3H_7$ 、 $-NH-C(O)-CH_2-C(CH_3)_3$ 、 $-NH-C(O)-c-C_5H_9$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH-CH_3$ 、 $-C(O)-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-NH-C_2H_5$ 、 $-C(O)-N(C_2H_5)_2$ 、 $-C(O)-NH-n-C_3H_7$ 、 $-C(O)-N(C_3H_7)_2$ 、 $-C(O)-NH-i-C_3H_7$ 、 $-C(O)-N(i-C_3H_7)_2$ 、 $-C(O)-NH-c-C_3H_5$ 、 $-C(O)-NH-n-C_4H_9$ 、 $-C(O)-N(n-C_4H_9)_2$ 、 $-C(O)-NH-CH_2-i-C_3H_7$ 、 $-C(O)-N(CH_2-i-C_3H_7)_2$ 、 $-C(O)-NH-c-C_4H_7$ 、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-N(C_2H_5)_2$ 、 $-CH_2-N(n-C_3H_7)_2$ 、 $-CH_2-N(i-C_3H_7)_2$ 、 $-CH_2-N(n-C_4H_9)_2$ 、 $-CH_2-N(CH_2-i-C_3H_7)_2$ 、下記： 30 40

【0037】

【化 2 1】



10

20

—S(O)—CH₃、—S(O)₂—CH₃、—S(O)—C₂H₅、—S(O)₂—C₂H₅、—CH₂—OH、—CH₂—S(O)—CH₃、—CH₂—S(O)₂—CH₃、—CH₂—S(O)—C₂H₅又は—CH₂—S(O)₂—C₂H₅より選択される]で示される置換基である}で示される、場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である化合物に関する。

【0038】

別の好ましい実施態様において、本発明は、一般式 (I) :

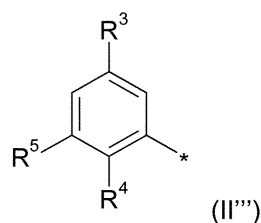
{式中、

Arは、一般式 (I I ' ' ') :

30

【0039】

【化 2 2】



40

[式中、

R³は、—C(CH₃)₃、—CH(CH₃)(C₂H₅)、—i—C₃H₇、—CH₂—i—C₃H₇、—CF₃又は—CF₂CF₃を意味し、

R⁴は、—O—CH₃又は—O—C₂H₅を意味し、

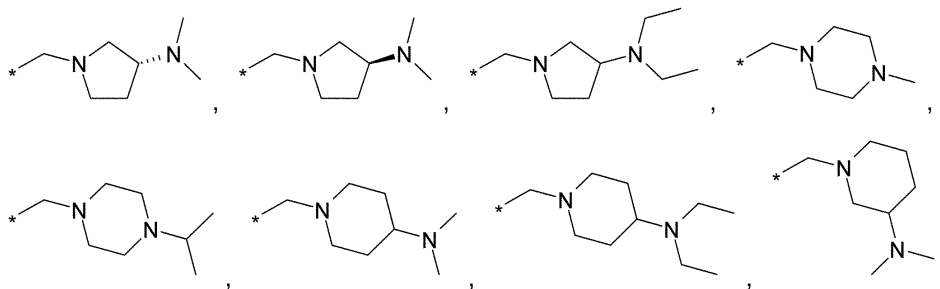
R⁵は、—NH—S(O)₂—CH₃、—NH—S(O)₂—n—C₃H₇、—NH—S(O)₂—c—C₃H₅、—NH—C(O)—CH₃、—NH—C(O)—C₂H₅、—NH—C(O)—n—C₃H₇、—NH—C(O)—i—C₃H₇、—NH—C(O)—c—C₃H₅、—C(O)—NH₂、—C(O)—NH—CH₃、—C(O)—NH—C₂H₅、—C(O)—NH—i—C₃H₇、—C(O)—NH—c—C₃H₅、—C(O)—N(CH₃)₂、—CH₂—N(CH₃)₂、—CH₂—N(C₂H₅)₂、—C

50

$H_2 - N(i - C_3H_7)_2$ 、下記：

【0040】

【化23】



10

—S(O)—CH₃、—S(O)₂—CH₃、—CH₂—OH、—CH₂—S(O)—CH₃又は—CH₂—S(O)₂—CH₃より選択される]で示される置換基である}で示される、場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である化合物に関する。

【0041】

別の好ましい実施態様において、本発明は、

20

R¹が、C₄—₆シクロアルキル系（これは、場合により、R⁷で1置換～2置換されていてもよい、1～2個の窒素原子を含有する）を意味し、

ここで、R⁷は、C₁—₃アルキル、ヒドロキシ、C₁—₃アルコキシ、アミノ、C₁—₃アルキルアミノ、ジ—(C₁—₃アルキル)—アミノであってもよい、

場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である一般式(I)の化合物に関する。

【0042】

別の好ましい実施態様において、本発明は、

30

R¹が、アゼチジン—2—イル、アゼチジン—3—イル、1—メチルーアゼチジン—2—イル、1—メチルーアゼチジン—3—イル、1—エチルーアゼチジン—2—イル、1—エチルーアゼチジン—3—イル、ピロリジン—1—イル、ピロリジン—2—イル、ピロリジン—3—イル、3—ヒドロキシ—ピロリジン—1—イル、3—アミノ—ピロリジン—1—イル、3—メチルアミノ—ピロリジン—1—イル、3—ジメチルアミノ—ピロリジン—1—イル、3—エチルアミノ—ピロリジン—1—イル、3—ジエチルアミノ—ピロリジン—1—イル、1—メチルーピロリジン—2—イル、1—メチルーピロリジン—3—イル、1—エチルーピロリジン—2—イル、1—エチルーピロリジン—3—イル、1—メチルー4—ヒドロキシ—ピロリジン—2—イル、1—メチルー4—メトキシ—ピロリジン—2—イル、ピペリジン—1—イル、ピペリジン—2—イル、ピペリジン—3—イル、ピペリジン—4—イル、4—アミノ—ピペリジン—1—イル、4—メチルアミノ—ピペリジン—1—イル、4—ジメチルアミノ—ピペリジン—1—イル、4—エチルアミノ—ピペリジン—1—イル、4—ジエチルアミノ—ピペリジン—1—イル、1—メチルーピペリジン—2—イル、1—メチルーピペリジン—3—イル、1—メチルーピペリジン—4—イル、1—エチルーピペリジン—2—イル、1—エチルーピペリジン—3—イル、1—エチルーピペリジン—4—イル、ピペラジン—1—イル、4—メチルーピペラジン—1—イル、4—エチルーピペラジン—1—イル、4—イソプロピルーピペラジン—1—イルを意味する、

40

場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である一般式(I)の化合物に関する。

50

【0043】

別の好ましい実施態様において、本発明は、

R^1 が、1-メチル-アゼチジン-3-イル、アゼチジン-3-イル、(2RS)-1-メチル-アゼチジン-2-イル、(2S)-1-メチル-ピロリジン-2-イル、(2R)-1-メチル-ピロリジン-2-イル、(2S)-ピロリジン-2-イル、(2S, 4S)-1-メチル-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イル、(2R, 4S)-1-メチル-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イル、(2S, 4R)-1-メチル-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イル、(2R, 4R)-1-メチル-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イル、(2R, 4R)-1-メチル-4-メトキシ-ピロリジン-2-イル、(3S)-1-メチル-ピロリジン-3-イル、(3R)-1-メチル-ピロリジン-3-イル、1-メチル-ピペリジン-3-イル、1-メチル-ピペリジン-4-イル、(3S)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル、(3R)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル、4-メチル-ピペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、(3R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、(3S)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル、4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イルを意味する、

場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である一般式 (I) の化合物に関する。

【0044】

別の好ましい実施態様において、本発明は、

R^1 が、 $-C_4-C_6$ -シクロアルキル（これは、環中に1~2個の窒素原子を含有する）より選択されるが、

R^1 は、場合により、 $-C_1-C_4$ -アルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_4$ -アルキル、及び $-N(R^9, R^{9'})$ より選択される基で置換されていてもよく、

ここで、 R^9 、 $R^{9'}$ は、先に記載の意味を有する、

場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である一般式 (I) の化合物に関する。

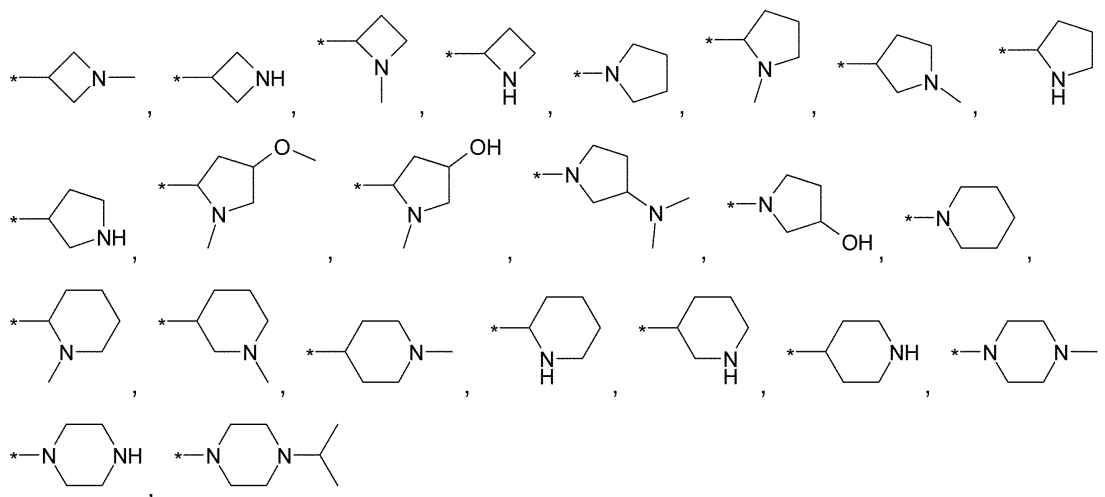
【0045】

別の好ましい実施態様において、本発明は、

R^1 が、下記：

【0046】

【化24】



より選択される、

場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、
場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である一般式（I）の化合物に関する。

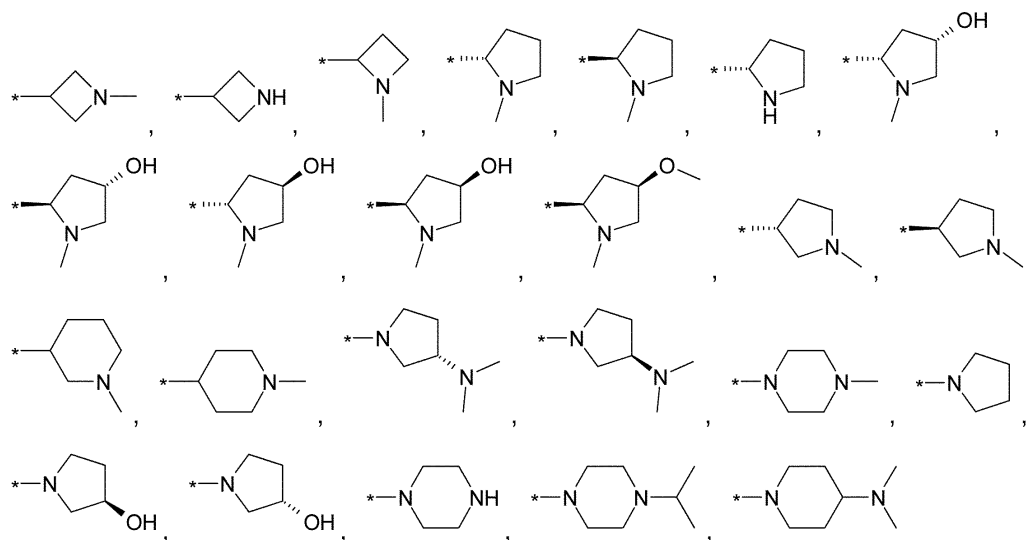
【0047】

別の好ましい実施態様において、本発明は、

R^1 が、下記：

【0048】

【化25】



10

20

より選択される、

場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、
場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である一般式（I）の化合物に関する。

【0049】

別の好ましい実施態様において、本発明は、

R^2 が、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 及び $-CH_3$ より選択され、そして

p が、0、1、2 又は 3 より選択される、

場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、
場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である一般式（I）の化合物に関する。

【0050】

別の好ましい実施態様において、本発明は、

R^2 が、 H である、

場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、
場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である一般式（I）の化合物に関する。

【0051】

別の好ましい実施態様において、本発明は、

L 及び M が、互いに独立に、 $-CH<$ 及び $-N<$ より選択される、

場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、
場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である一般式（I）の化合物に関する。

【0052】

別の好ましい実施態様において、本発明は、

L が、 $-CH<$ 又は $-N<$ より選択される、

30

40

50

場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、
場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である一般式（I）の化合物に関する。

【0053】

別の好ましい実施態様において、本発明は、

Mが、 $-N<$ を意味する、

場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、
場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である一般式（I）の化合物に関する。

【0054】

別の好ましい実施態様において、本発明は、

Tが、結合及び $-C_1-C_3$ -アルキレンより選択されるが、

該 $-C_1-C_3$ -アルキレン基は、メチルで置換されていてもよい、

場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、
場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である一般式（I）の化合物に関する。

【0055】

別の好ましい実施態様において、本発明は、

Tが、結合、及び $-CH_2-$ より選択されるが、

該 $-CH_2-$ 基は、メチルで置換されていてもよい、

場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、
場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である一般式（I）の化合物に関する。

【0056】

別の好ましい実施態様において、本発明は、

Tが、結合を意味する、

場合により、その個々の光学異性体、これらの異性体の混合物、ラセミ化合物の形態で、
場合により、薬理学的に許容しうる酸とのその酸付加塩の形態である一般式（I）の化合物に関する。

【0057】

別の好ましい実施態様は、喘息又はCOPDより選択される疾患の処置のための上記の一般式（I）の化合物に関する。

【0058】

別の好ましい実施態様は、喘息又はCOPDより選択される疾患の処置のための医薬の製造のための上記の一般式（I）の化合物の使用に関する。

【0059】

本発明の一般式（I）の化合物及びその生理学的に許容しうる塩は、有用な薬理学的特性、特に酵素p38 MAP-キナーゼに対する阻害効果を有する。

【0060】

本発明はまた、無機又は有機酸との、本発明の化合物の生理学的に許容しうる塩に関する。本発明は、その薬理学的に許容しうる塩の形態である式（I）のそれぞれの化合物に関する。式（I）の化合物のこれらの薬理学的に許容しうる塩はまた、それぞれの水和物の形態（例えば、一水和物、二水和物、等）で、ならびにそれぞれの溶媒和物の形態で存在しうる。

【0061】

式（I）の化合物の水和物とは、本発明の範囲内で、結晶の水を含有している式（I）の化合物の結晶塩を意味する。式（I）の化合物の溶媒和物とは、本発明の範囲内で、結晶格子中に溶媒（例えば、エタノール、メタノール、等）の分子を含有する式（I）の化合物の結晶塩を意味する。当業者は、水和物及び溶媒和物を得るための標準的方法（例えば、対応する溶媒から又は水からの再結晶化）に精通している。

10

20

30

40

50

【0062】

したがって医薬組成物としての、生理学的に許容しうる塩を含む本発明の化合物の使用もまた、本発明の目的である。

【0063】

本発明は更に、本発明の少なくとも1つの化合物又は本発明の生理学的に許容しうる塩を、場合により1つ以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に含む医薬に関する。

【0064】

本発明はまた、酵素 p 3 8 M A P キナーゼを阻害することによって影響を受けうる疾患又は病状の治療又は予防のために適切な医薬を製造するための、本発明の少なくとも1つの化合物又はかかる化合物の生理学的に許容しうる塩の使用にも関する。

10

【0065】

本発明は更に、酵素 p 3 8 M A P キナーゼを阻害するための医薬組成物を製造するための本発明の少なくとも1つの化合物の使用に関する。

【0066】

本発明はまた、本発明の化合物が、非化学的方法により1つ以上の不活性担体及び／又は希釈剤中に組み入れられることを特徴とする、本発明の医薬の製造方法に関する。

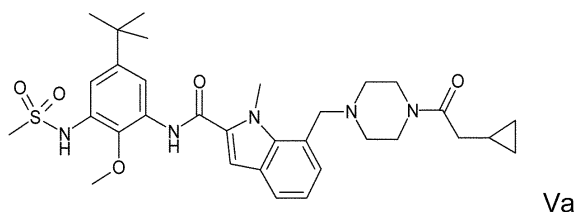
【0067】

下記の V a、V b 及び V c：

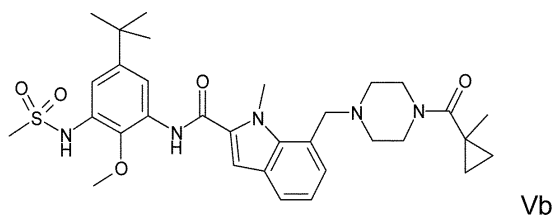
【0068】

【化 2 6】

20

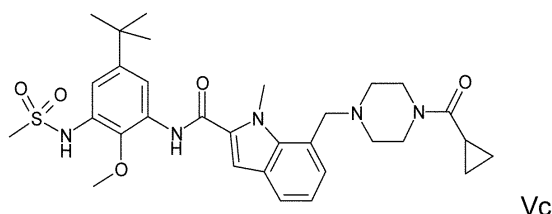


Va



Vb

30



Vc

40

で示される化合物は、明らかに本発明の一部ではない。

【0069】

発明の詳細な記載

特記のない限り、基、残基及び置換基、特に A r、R¹～R⁷、L、M、T、m、n 及び p は、本明細書中に前述及び後述の意味を有する。

【0070】

残基、置換基又は基が、1つの化合物中に数回現れる場合、それらは同じ又は異なる意味を有してもよい。

50

【0071】

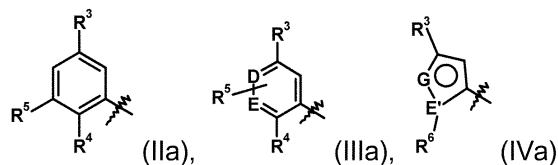
本発明の好ましい実施態様は、下記定義により表される：

a) Ar の定義 (a^1) について好ましさが増す順について述べると、(a^1) [好ましくは] から始めて、次いで (a^2) [特に好ましくは]、(a^3) [最も特に好ましくは]、(a^4) [全ての中で最も好ましくは] までは、下記のとおりである：

(a^1)： 好ましくは、Ar は、式 (IIa)、(IIIa) 又は (IVa)：

【0072】

【化27】



10

[式中、

R^3 は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-2} -ペルフルオロアルキル、3-メチル-オキセタン-3-イル、 C_{1-2} -ペルフルオロアルコキシ、モルホリニルを意味し、

ここで、該シクロアルキル基は、場合により、 C_{1-3} -アルキルで置換されていてもよく、

20

R^4 は、H、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシを意味し、

R^5 は、H、 C_{1-5} -アルキル-スルホニル-アミノ、 C_{3-6} -シクロアルキル-スルホニル-アミノ、(C_{1-5} -アルキル-スルホニル)- (メチル)-アミノ、(C_{3-6} -シクロアルキル-スルホニル)- (メチル)-アミノ、 C_{1-5} -アルキル-カルボニル-アミノ、 C_{3-6} -シクロアルキル-カルボニル-アミノ、(C_{1-5} -アルキル-カルボニル)- (メチル)-アミノ、(C_{3-6} -シクロアルキル-カルボニル)- (メチル)-アミノ、アミノカルボニル、 C_{1-5} -アルキル-アミノ-カルボニル、 C_{3-6} -シクロアルキル-アミノ-カルボニル、ジ- (C_{1-3} -アルキル)-アミノ-カルボニル、ジ- (C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{1-2} -アルキル、ジ- (C_{1-3} -アルキル)-アミノ-ピロリジン-1-イル- C_{1-2} -アルキル、4- C_{1-5} -アルキル-ピペラジン-1-イル- C_{1-2} -アルキル、4-ジ- (C_{1-3} -アルキル)-アミノ-ピペリジン-1-イル- C_{1-2} -アルキル、3-ジ- (C_{1-3} -アルキル)-アミノ-ピペリジン-1-イル- C_{1-2} -アルキル、 C_{1-5} -アルキル-スルフィニル、 C_{3-6} -シクロアルキル-スルフィニル、 C_{1-5} -アルキル-スルホニル、 C_{3-6} -シクロアルキル-スルホニル、ヒドロキシ- C_{1-2} -アルキル、 C_{1-5} -アルキル-スルフィニル-メチル、 C_{1-5} -アルキル-スルホニル-メチルを意味し、

30

R^6 は、 C_{1-3} -アルキル又はフェニルを意味するが、

該 C_{1-3} -アルキル基は、場合により、ヒドロキシ又はジ- (C_{1-3} -アルキル)-アミノで置換されていてもよく、

40

該フェニル基は、場合により、フッ素又は C_{1-3} -アルキルで置換されていてもよく、

D 又は E は、窒素を表し、

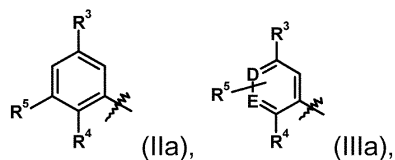
G 及び E' は、互いに独立に、窒素又は酸素を表し、

ここで、E' が窒素を意味する場合、 R^6 は、E' にのみ結合している] で示される置換基を意味する。

(a^2)： 特に好ましくは、Ar は、式 (IIa) 又は (IIIa)：

【0073】

【化 28】



[式中、

R³ 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、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、ネオ-ペンチル、1-メチル-シクロプロピル、メトキシ、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、3-メチル-オキセタン-3-イル、トリフルオロメトキシ、モルホリン-4-イルを意味し、

R⁴ は、H、メチル、エチル、n-プロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、i-プロピルオキシを意味し、

R⁵ は、H、メチル-スルホニル-アミノ、エチル-スルホニル-アミノ、n-プロピル-スルホニル-アミノ、i-プロピル-スルホニル-アミノ、n-ブチル-スルホニル-アミノ、i-ブチル-スルホニル-アミノ、sec-ブチル-スルホニル-アミノ、tert-ブチル-スルホニル-アミノ、n-ペンチル-スルホニル-アミノ、i-ペンチル-スルホニル-アミノ、ネオ-ペンチル-スルホニル-アミノ、シクロプロピル-スルホニル-アミノ、シクロブチル-スルホニル-アミノ、シクロペンチル-スルホニル-アミノ、アセチル-アミノ、エチル-カルボニル-アミノ、n-プロピル-カルボニル-アミノ、i-プロピル-カルボニル-アミノ、シクロプロピル-カルボニル-アミノ、n-ブチル-カルボニル-アミノ、i-ブチル-カルボニル-アミノ、sec-ブチル-カルボニル-アミノ、tert-ブチル-カルボニル-アミノ、シクロブチル-カルボニル-アミノ、n-ペンチル-カルボニル-アミノ、i-ペンチル-カルボニル-アミノ、ネオ-ペンチル-カルボニル-アミノ、シクロペンチル-カルボニル-アミノ、アミノ-カルボニル、メチルアミノ-カルボニル、エチルアミノ-カルボニル、n-プロピルアミノ-カルボニル、i-プロピルアミノ-カルボニル、n-ブチルアミノ-カルボニル、i-ブチルアミノ-カルボニル、sec-ブチルアミノ-カルボニル、tert-ブチルアミノ-カルボニル、n-ペンチルアミノ-カルボニル、i-ペンチルアミノ-カルボニル、ネオ-ペンチルアミノ-カルボニル、シクロプロピルアミノ-カルボニル、シクロブチルアミノ-カルボニル、シクロペンチルアミノ-カルボニル、ジメチルアミノ-カルボニル、ジエチルアミノ-カルボニル、ジ-n-プロピルアミノ-カルボニル、ジ-i-プロピルアミノ-カルボニル、ジメチルアミノ-メチル、ジエチルアミノ-メチル、ジ-n-プロピルアミノ-メチル、ジ-i-プロピルアミノ-メチル、3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル-メチル、3-ジエチルアミノ-ピロリジン-1-イル-メチル、3-ジ-n-プロピルアミノ-ピロリジン-1-イル-メチル、3-ジ-i-プロピルアミノ-ピロリジン-1-イル-メチル、4-メチル-ピペラジン-1-イル-メチル、4-エチル-ピペラジン-1-イル-メチル、4-n-プロピル-ピペラジン-1-イル-メチル、4-i-プロピル-ピペラジン-1-イル-メチル、4-n-ブチル-ピペラジン-1-イル-メチル、4-sec-ブチル-ピペラジン-1-イル-メチル、4-i-ブチル-ピペラジン-1-イル-メチル、4-tert-ブチル-ピペラジン-1-イル-メチル、4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル-メチル、4-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル-メチル、4-ジ-n-プロピルアミノ-ピペリジン-1-イル-メチル、4-ジ-i-プロピルアミノ-ピペリジン-1-イル-メチル、3-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル-メチル、3-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル-メチル、3-ジ-n-プロピルアミノ-ピペリジン-1-イル-メチル、3-ジ-i-プロピルアミノ-ピペリジン-1-イル-メチル、メチル-スルフィニル、エチル-スルフィニル、n-プロピル-スルフィニル、i-プロピル-スルフィニル、シクロプロピル-スルフィニル、メチル-スルホニル、エチル-スルホニル、n-プロピル-スルホニル、i-プロピル-スルホニル、シクロブ

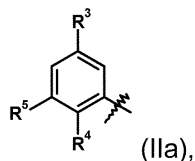
ロピルースルホニル、ヒドロキシメチル、メチルースルフィニルメチル、メチルースルホニルメチルを意味し、

D又はEは、窒素を表す]で示される置換基を意味する。

(a³): 最も特に好ましくは、Arは、式(I Ia):

【0074】

【化29】



10

[式中、

R³は、i-プロピル、i-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-メチルシクロプロピル、メトキシ、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、トリフルオロメトキシを意味し、

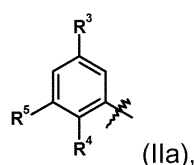
R⁴は、メトキシ、エトキシを意味し、

R⁵は、メチルースルホニルアミノ、エチルースルホニルアミノ、n-プロピルースルホニルアミノ、i-プロピルースルホニルアミノ、シクロプロピルースルホニルアミノ、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ、n-プロピルカルボニルアミノ、i-プロピルカルボニルアミノ、シクロプロピルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、i-プロピルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ-n-プロピルアミノカルボニル、ジ-i-プロピルアミノカルボニル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジ-n-プロピルアミノメチル、ジ-i-プロピルアミノメチル、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル、3-ジエチルアミノピロリジン-1-イルメチル、3-ジ-n-プロピルアミノピロリジン-1-イルメチル、3-ジ-i-プロピルアミノピロリジン-1-イルメチル、4-メチルピペラジン-1-イルメチル、4-エチルピペラジン-1-イルメチル、4-n-プロピルピペラジン-1-イルメチル、4-i-プロピルピペラジン-1-イルメチル、4-ジメチルアミノピペリジン-1-イルメチル、4-ジエチルアミノピペリジン-1-イルメチル、4-ジ-n-プロピルアミノピペリジン-1-イルメチル、4-ジ-i-プロピルアミノピペリジン-1-イルメチル、3-ジメチルアミノピペリジン-1-イルメチル、3-ジエチルアミノピペリジン-1-イルメチル、3-ジ-n-プロピルアミノピペリジン-1-イルメチル、3-ジ-i-プロピルアミノピペリジン-1-イルメチル、メチルースルフィニル、エチルースルフィニル、n-プロピルースルフィニル、i-プロピルースルフィニル、シクロプロピルースルフィニル、メチルースルホニル、エチルースルホニル、n-プロピルースルホニル、i-プロピルースルホニル、シクロプロピルースルホニル、ヒドロキシメチル、メチルースルフィニルメチル、メチルースルホニルメチル]で示される置換基を意味する。

(a⁴): 全ての中で最も好ましくは、Arは、式(I Ia):

【0075】

【化30】



50

[式中、

R^3 は、tert-ブチル、sec-ブチル、i-プロピル、i-ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルを意味し、

R^4 は、メトキシ、エトキシを意味し、

R^5 は、メチルースルホニル-アミノ、n-プロピル-スルホニル-アミノ、シクロプロピル-スルホニル-アミノ、アセチル-アミノ、エチル-カルボニル-アミノ、n-プロピル-カルボニル-アミノ、i-プロピル-カルボニル-アミノ、シクロプロピル-カルボニル-アミノ、アミノ-カルボニル、メチルアミノ-カルボニル、エチルアミノ-カルボニル、i-プロピルアミノ-カルボニル、シクロプロピルアミノ-カルボニル、ジメチルアミノ-カルボニル、ジメチルアミノ-メチル、ジエチルアミノ-メチル、ジ- i -プロピルアミノ-メチル、(R)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル-メチル、(S)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル-メチル、3-ジエチルアミノ-ピロリジン-1-イル-メチル、4-メチル-ピペラジン-1-イル-メチル、4-i-プロピル-ピペラジン-1-イル-メチル、4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル-メチル、4-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル-メチル、3-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル-メチル、メチル-スルフィニル、メチル-スルホニル、ヒドロキシ-メチル、メチル-スルフィニル-メチル、メチル-スルホニル-メチル] で示される置換基を意味する。

【0076】

b) R^1 の定義 (b^1) について好ましさが増す順について述べると、(b^1) [好ましくは] から始めて、次いで (b^2) [特に好ましくは]、(b^3) [最も特に好ましくは] までは、下記のとおりである：

(b^1)： 好ましくは、

R^1 は、 C_{4-6} -シクロアルキル系（これは、場合により、 R^7 で1置換～2置換されていてもよい1～2個の窒素原子を含有する）を意味し、

ここで、 R^7 は、 C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキル-アミノ、ジ- (C_{1-3} -アルキル)-アミノであってよい。

(b^2)： 特に好ましくは、

R^1 は、アゼチジン-2-イル、アゼチジン-3-イル、1-メチル-アゼチジン-2-イル、1-メチル-アゼチジン-3-イル、1-エチル-アゼチジン-2-イル、1-エチル-アゼチジン-3-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、3-アミノ-ピロリジン-1-イル、3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル、3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル、3-エチルアミノ-ピロリジン-1-イル、3-ジエチルアミノ-ピロリジン-1-イル、1-メチル-ピロリジン-2-イル、1-メチル-ピロリジン-3-イル、1-エチル-ピロリジン-2-イル、1-エチル-ピロリジン-3-イル、1-メチル-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イル、1-メチル-4-メトキシ-ピロリジン-2-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、4-アミノ-ピペリジン-1-イル、4-メチルアミノ-ピペリジン-1-イル、4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル、4-エチルアミノ-ピペリジン-1-イル、4-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル、1-メチル-ピペリジン-2-イル、1-メチル-ピペリジン-3-イル、1-メチル-ピペリジン-4-イル、1-エチル-ピペリジン-2-イル、1-エチル-ピペリジン-3-イル、1-エチル-ピペリジン-4-イル、ピペラジン-1-イル、4-メチル-ピペラジン-1-イル、4-エチル-ピペラジン-1-イル、4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルを意味する。

(b^3)： 最も特に好ましくは、

R^1 は、1-メチル-アゼチジン-3-イル、アゼチジン-3-イル、(2RS)-1-メチル-アゼチジン-2-イル、(2S)-1-メチル-ピロリジン-2-イル、(2R)-1-メチル-ピロリジン-2-イル、(2S)-ピロリジン-2-イル、(2S,

4 S) - 1 - メチル - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 2 - イル、(2 R, 4 S) - 1 - メチル - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 2 - イル、(2 S, 4 R) - 1 - メチル - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 2 - イル、(2 R, 4 R) - 1 - メチル - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 2 - イル、(2 R, 4 R) - 1 - メチル - 4 - メトキシ - ピロリジン - 2 - イル、(3 S) - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル、(3 R) - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル、1 - メチル - ピペリジン - 3 - イル、1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル、(3 S) - 3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル、(3 R) - 3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル、4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、(3 R) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル、(3 S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル、ピペラジン - 1 - イル、4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル、4 - ジメチルアミノ - ピペリジン - 1 - イルである。

10

【0077】

c) R² の定義 (cⁱ) について好ましさが増す順について述べると、(c¹) [好ましくは] から始めて、(c²) [特に好ましくは] までは、下記のとおりである：

(c¹) : 好ましくは、R² は、水素、フッ素、塩素又はメチルを意味する。

(c²) : 特に好ましくは、R² は、水素を意味する。

【0078】

d) M の定義 (dⁱ) について好ましさが増す順について述べると、(d¹) [好ましくは] から始めて、(d²) [特に好ましくは] までは、下記のとおりである：

(d¹) : 好ましくは、M は、-N<又は-CH<である。

20

(d²) : 好ましくは、M は、-N<である。

【0079】

e) L の定義 (eⁱ) について好ましさが増す順について述べると、(e¹) [好ましくは] から始めて、(e²) [特に好ましくは] までは、下記のとおりである：

(e¹) : 好ましくは、L は、-N<又は-CH<である。

(e²) : 好ましくは、L は、-N<である。

【0080】

f) T の定義 (fⁱ) について好ましさが増す順について述べると、(f¹) [好ましくは] から始めて、次いで (f²) [特に好ましくは]、(f³) [最も特に好ましくは] までは、下記のとおりである：

30

(f¹) : 好ましくは、T は、結合又は C₁₋₂ - アルキレンを意味する。

(f²) : 特に好ましくは、T は、結合又はメチレンを意味する。

(f³) : 最も特に好ましくは、T は、結合を意味する。

【0081】

g) m の定義 (gⁱ) について好ましさが増す順について述べると、(g¹) [好ましくは] から始めて、(g²) [特に好ましくは] までは、下記のとおりである：

(g¹) : 好ましくは、m は、0、1 又は 2 を意味する。

(g²) : 特に好ましくは、m は、1 又は 2 を意味する。

【0082】

(h¹) : 好ましくは、n は、1 である。

40

【0083】

i) p の定義 (iⁱ) について好ましさが増す順について述べると、(i¹) [好ましくは] から始めて、次いで (i²) [特に好ましくは]、(i³) [最も特に好ましくは] までは、下記のとおりである：

(i¹) : 好ましくは、p は、0、1 又は 2 である。

(i²) : 特に好ましくは、p は、0 又は 1 である。

(i³) : 最も特に好ましくは、p は、0 である。

【0084】

先に示すように、各 aⁱ、bⁱ、cⁱ、dⁱ、eⁱ、fⁱ、gⁱ、hⁱ、iⁱ は、それぞれの基の定義された個々の実施態様を表す。本明細書の前述の定義にしたがって、各個

50

々の好ましい実施態様は、表記 ($a^i b^i c^i d^i e^i f^i g^i h^i$) により完全に特徴つけられているが、一方、各場合の指数 (i) は個々の実施態様を意味し、そして個々の指数 (i) は互いに独立に可変である。括弧内の表記によって含まれる全ての個々の実施態様は、指数 (i) が上記の定義にしたがって所望のように変更され組み合わせられるかもしれないが、当然、本発明により包含されている。

【0085】

下記の表1は、第1の行から最後の行へと好ましさの増す順を付けて、例として好ましい実施態様E-1～E-14のリストを含む。したがって、表1の最後の行に示している実施態様E-14は、最高の好ましさを有している。

【0086】

10

【表1】

表1.

	Ar	R ¹	R ²	M	L	T	m	n	p
E-1	a^1	b^1	c^1	d^1	e^1	f^1	g^1	h^1	i^1
E-2	a^2	b^1	c^1	d^1	e^1	f^2	g^1	h^1	i^2
E-3	a^1	b^1	c^1	d^1	e^1	f^1	g^1	h^1	i^1
E-4	a^2	b^2	c^2	d^1	e^1	f^2	g^2	h^1	i^3
E-5	a^2	b^2	c^2	d^1	e^1	f^2	g^2	h^1	i^3
E-6	a^2	b^3	c^2	d^2	e^1	f^3	g^2	h^1	i^3
E-7	a^3	b^2	c^2	d^2	e^1	f^3	g^2	h^1	i^3
E-9	a^2	b^3	c^2	d^1	e^1	f^2	g^2	h^1	i^3
E-10	a^3	b^2	c^2	d^1	e^1	f^2	g^2	h^1	i^3
E-11	a^3	b^3	c^2	d^2	e^1	f^2	g^2	h^1	i^3
E-12	a^3	b^3	c^2	d^2	e^2	f^3	g^2	h^1	i^3
E-13	a^4	b^3	c^2	d^2	e^1	f^2	g^2	h^1	i^3
E-14	a^4	b^3	c^2	d^2	e^2	f^3	g^2	h^1	i^3

20

30

その互変異性体、立体異性体、及び混合物を含む。

【0087】

本願において記載され及び特許請求される式 (I) の化合物は、2つの点において特に有利であることが証明された。一つには、それらは比較的容易に溶けやすい。もう一方には、それらはチトクロームP450 2C9-イソ酵素を比較的限られた範囲で阻害し、このことは、本明細書で記載され及び特許請求される化合物が、チトクロームP450 2C9 イソ酵素に基づく薬剤-薬剤相互作用に対して、あるとしても限られた特質のみを有するという目安として一般的に受け入れられている。例えば、下記化合物（その互変異性体、立体異性体、及び混合物を含む）は、好ましい化合物として記述されている：

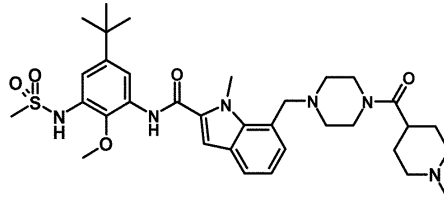
40

【0088】

1-メチルー7-[4-(1-メチルーピペリジン-4-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチルー3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0089】

【化 3 1】

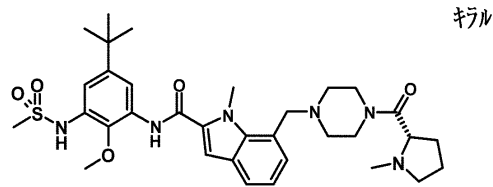


【0090】

(S) - 1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシフェニル) - アミド 10

【0091】

【化 3 2】



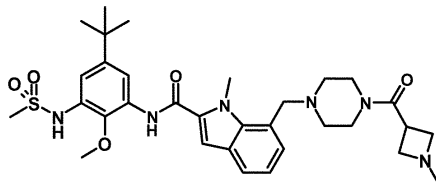
キラル

【0092】

1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチル - アゼチジン - 3 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシフェニル) - アミド 20

【0093】

【化 3 3】



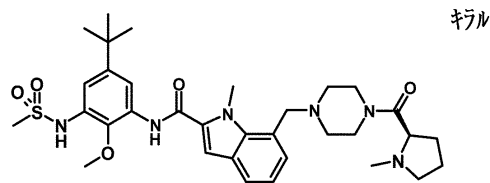
30

【0094】

(R) - 1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシフェニル) - アミド

【0095】

【化 3 4】



キラル

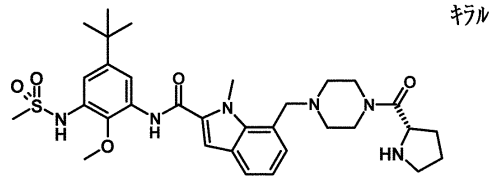
40

【0096】

(S) - 1 - メチル - 7 - [4 - (ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシフェニル) - アミド

【0097】

【化 3 5】



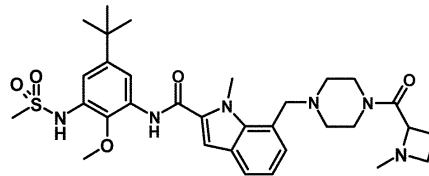
【0098】

1-メチル-7-[4-(1-メチル-アゼチジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

10

【0099】

【化 3 6】



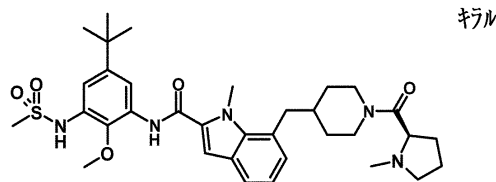
【0100】

20

(R)-1-メチル-7-[1-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペリジン-4-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0101】

【化 3 7】



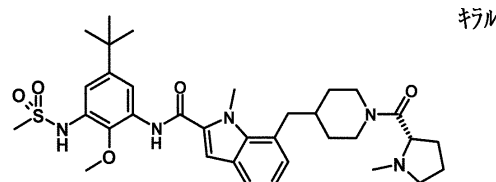
30

【0102】

(S)-1-メチル-7-[1-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペリジン-4-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0103】

【化 3 8】



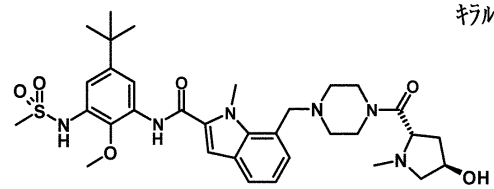
40

【0104】

7-[4-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0105】

【化 3 9】

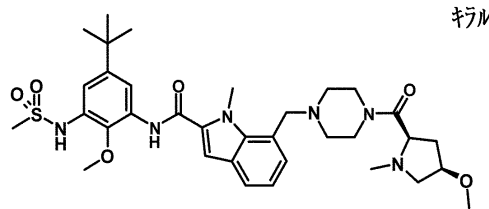


【0106】

7- [4- ((2R, 4R)-4-メトキシ-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-
 ピペラジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (10
 5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0107】

【化 4 0】

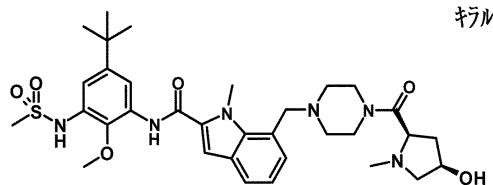


【0108】

7- [4- ((2R, 4R)-4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-
 ピペラジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (20
 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0109】

【化 4 1】

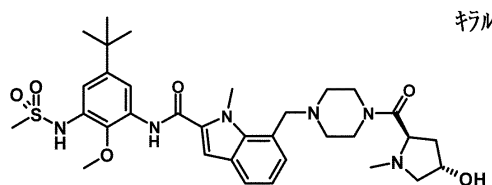


【0110】

7- [4- ((2R, 4S)-4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-
 ピペラジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (40
 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0111】

【化 4 2】

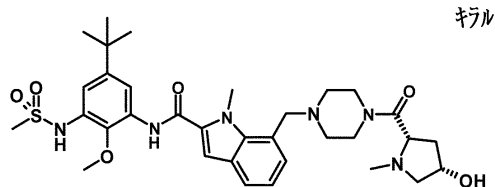


【0112】

7- [4- ((2S, 4S)-4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-
 ピペラジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (40
 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0113】

【化 4 3】

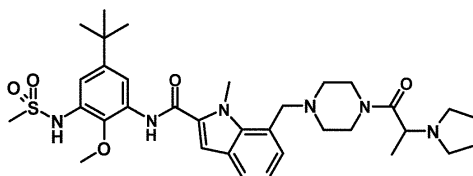


【0114】

1-メチル-7-[4-(2-ピロリジン-1-イルプロピオニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド 10

【0115】

【化 4 4】

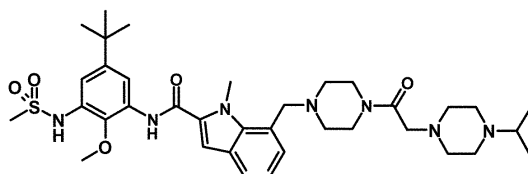


【0116】

7-{4-[2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-アセチル]-ピペラジン-1-イルメチル}-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド 20

【0117】

【化 4 5】

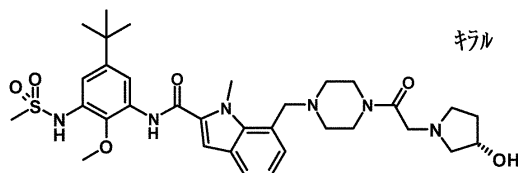


【0118】

(S)-7-{4-[2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-アセチル]-ピペラジン-1-イルメチル}-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド 30

【0119】

【化 4 6】

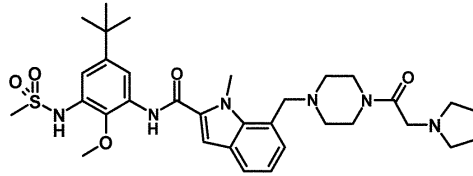


【0120】

1-メチル-7-[4-(2-ピロリジン-1-イルアセチル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド 40

【0121】

【化 4 7】

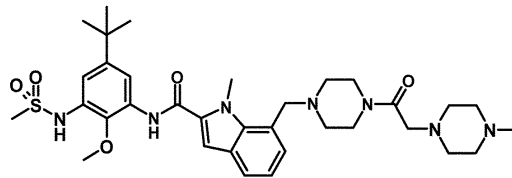


【0 1 2 2】

1-メチル-7-〔4-〔2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-アセチル〕-ピペラジン-1-イルメチル〕-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド 10

【0 1 2 3】

【化 4 8】

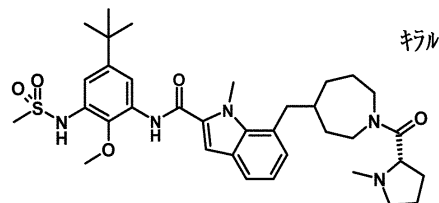


【0 1 2 4】

1-メチル-7-〔1-((2S)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-アゼパン-4-イルメチル〕-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド 20

【0 1 2 5】

【化 4 9】



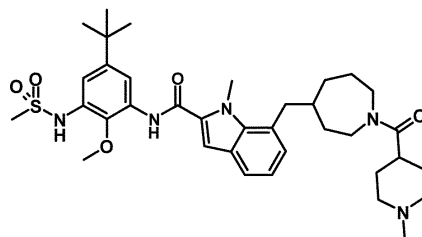
30

【0 1 2 6】

1-メチル-7-〔1-(1-メチル-ピペリジン-4-カルボニル)-アゼパン-4-イルメチル〕-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0 1 2 7】

【化 5 0】



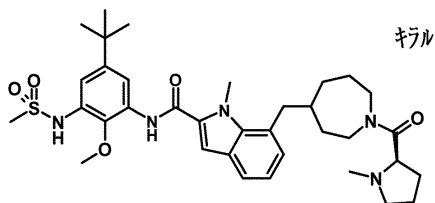
40

【0 1 2 8】

1-メチル-7-〔1-((2R)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-アゼパン-4-イルメチル〕-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0 1 2 9】

【化 5 1】

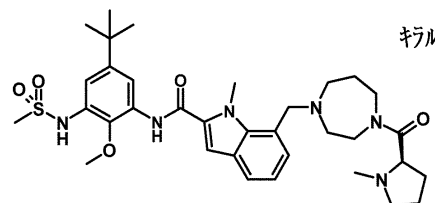


【0 1 3 0】

1-メチル-7-[4-((2R)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-[1, 4] ジアゼパン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド 10

【0 1 3 1】

【化 5 2】

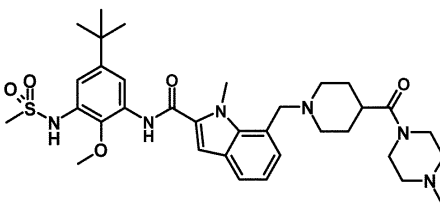


【0 1 3 2】

1-メチル-7-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド 20

【0 1 3 3】

【化 5 3】

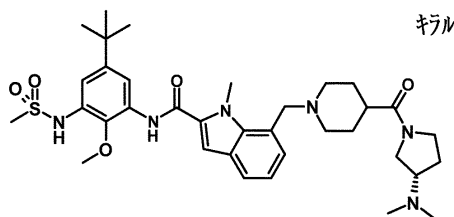


【0 1 3 4】

(S)-7-[4-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0 1 3 5】

【化 5 4】



【0 1 3 6】

(R)-7-[4-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0 1 3 7】

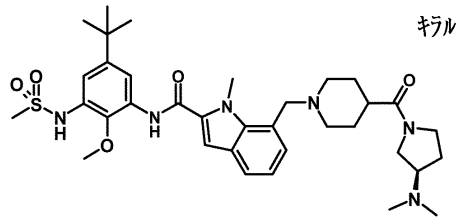
10

20

30

40

【化 5 5】



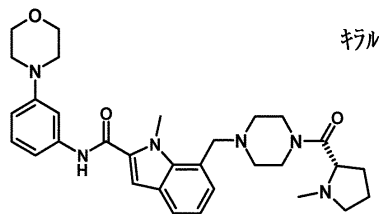
【0138】

(S)-1-methyl-7-[4-((1-methylpiperidin-2-yl)carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1H-indole-2-carboxamide (3-morpholin-4-yl)amide

10

【0139】

【化 5 6】



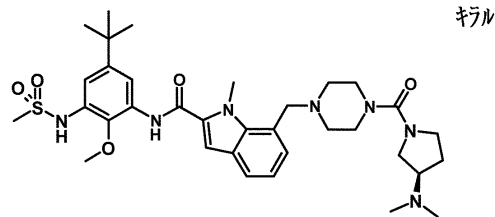
20

【0140】

(R)-7-[4-((3-dimethylaminopiperidin-1-yl)carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1-methyl-1H-indole-2-carboxamide (5-tert-butyl-3-methylsulfonylamino-2-methoxyphenyl)amide

【0141】

【化 5 7】



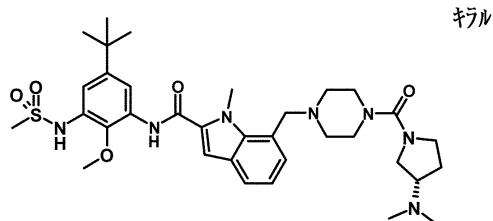
30

【0142】

(S)-7-[4-((3-dimethylaminopiperidin-1-yl)carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1-methyl-1H-indole-2-carboxamide (5-tert-butyl-3-methylsulfonylamino-2-methoxyphenyl)amide

【0143】

【化 5 8】



40

【0144】

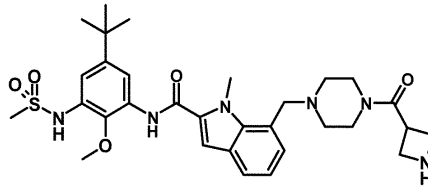
7-[4-((3-dimethylaminopiperidin-1-yl)carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1-methyl-1H-indole-2-carboxamide (5-tert-butyl-3-methylsulfonylamino-2-methoxyphenyl)amide

50

ノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0145】

【化59】



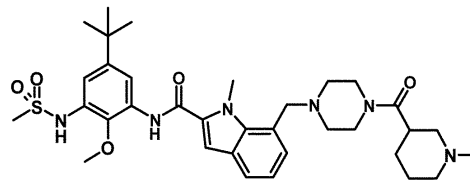
【0146】

10

1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピペリジン-3-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0147】

【化60】



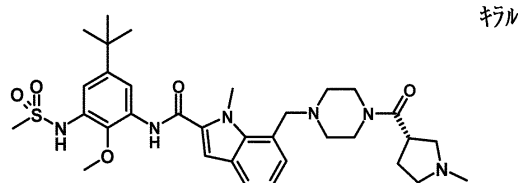
20

【0148】

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-3-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0149】

【化61】



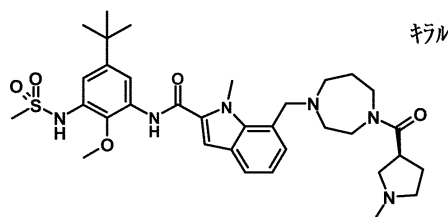
30

【0150】

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-3-カルボニル)-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0151】

【化62】



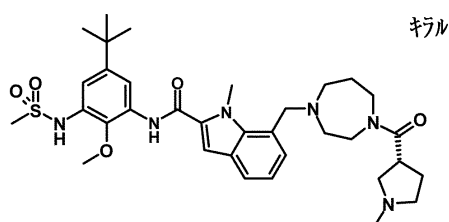
40

【0152】

(R)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-3-カルボニル)-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

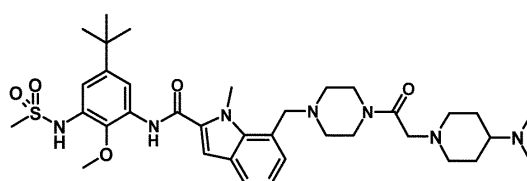
50

【化 6 3】



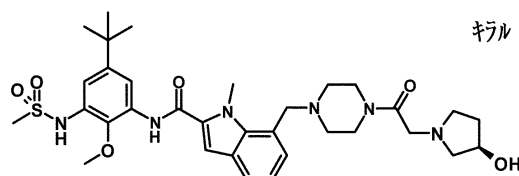
10

【化 6 4】



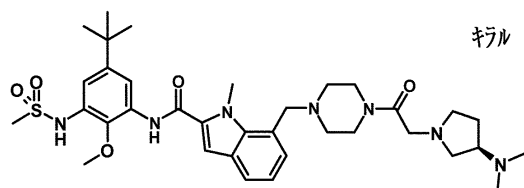
20

【化 6 5】



30

【化 6 6】

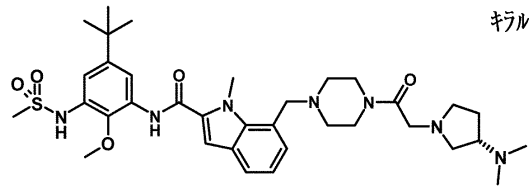


40

【 0 1 6 1 】

50

【化 6 7】

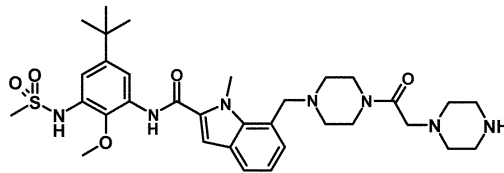


【0 1 6 2】

1-メチル-7-〔4-（2-ピペラジン-1-イルアセチル）-ピペラジン-1-イルメチル〕-1H-インドール-2-カルボン酸-（5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル）-アミド 10

【0 1 6 3】

【化 6 8】

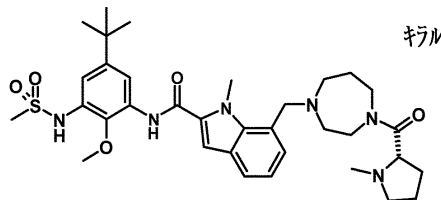


【0 1 6 4】

1-メチル-7-〔4-（（2S）-1-メチルピロリジン-2-カルボニル）-〔1, 4〕ジアゼパン-1-イルメチル〕-1H-インドール-2-カルボン酸-（5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル）-アミド 20

【0 1 6 5】

【化 6 9】



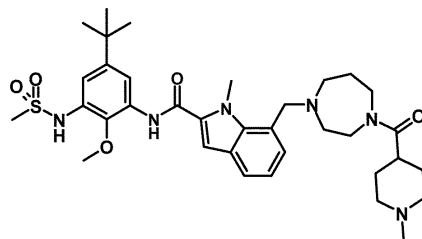
30

【0 1 6 6】

1-メチル-7-〔4-（1-メチルピペリジン-4-カルボニル）-〔1, 4〕ジアゼパン-1-イルメチル〕-1H-インドール-2-カルボン酸-（5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル）-アミド

【0 1 6 7】

【化 7 0】



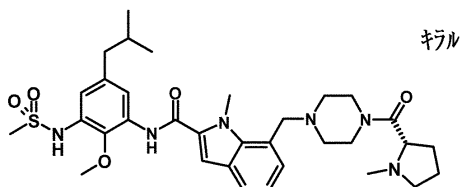
40

【0 1 6 8】

（S）-1-メチル-7-〔4-（1-メチルピロリジン-2-カルボニル）-ピペラジン-1-イルメチル〕-1H-インドール-2-カルボン酸-（5-イソブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル）-アミド

【0 1 6 9】

【化 7 1】



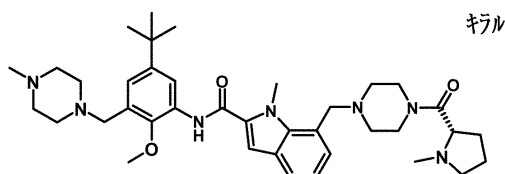
【 0 1 7 0 】

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-アミド

10

【 0 1 7 1 】

【化 7 2】



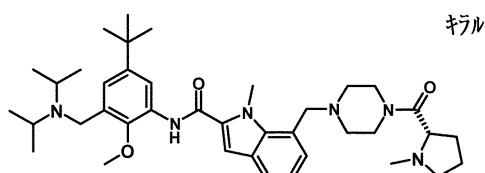
【 0 1 7 2 】

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸- {5-tert-ブチル-3-[(ジイソプロピルアミノ)-メチル]-2-メトキシフェニル}-アミド

20

【 0 1 7 3 】

【化 7 3】



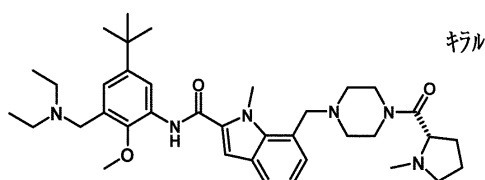
【 0 1 7 4 】

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-ジエチルアミノメチル-2-メトキシフェニル)-アミド

30

【 0 1 7 5 】

【化 7 4】



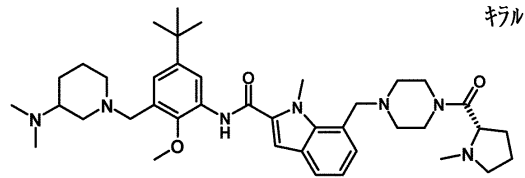
【 0 1 7 6 】

1-メチル-7-[4-(2S)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-[5-tert-ブチル-3-(3-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフェニル]-アミド

40

【 0 1 7 7 】

【化 7 5】



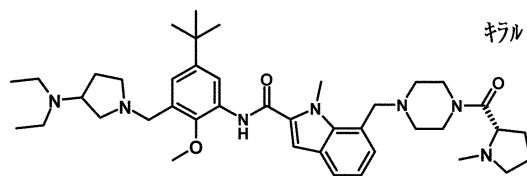
【0 1 7 8】

1-メチル-7-[4-((2S)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-[5-tert-ブチル-3-(3-ジエチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフェニル]-アミド

10

【0 1 7 9】

【化 7 6】



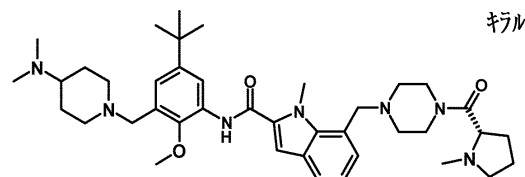
20

【0 1 8 0】

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-[5-tert-ブチル-3-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフェニル]-アミド

【0 1 8 1】

【化 7 7】



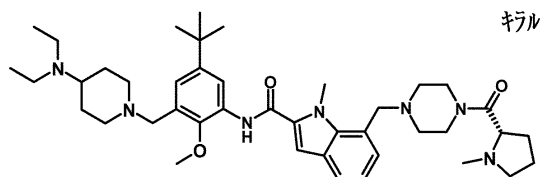
30

【0 1 8 2】

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-[5-tert-ブチル-3-(4-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフェニル]-アミド

【0 1 8 3】

【化 7 8】



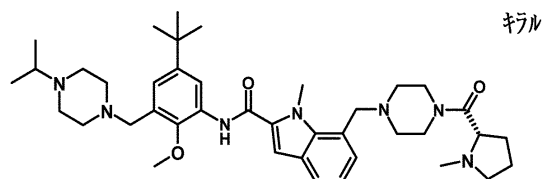
40

【0 1 8 4】

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-[5-tert-ブチル-3-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-2-メトキシフェニル]-アミド

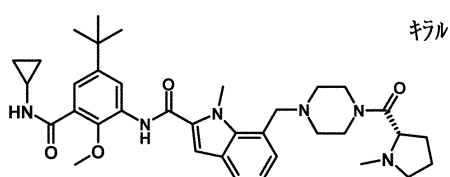
50

【化 7 9】



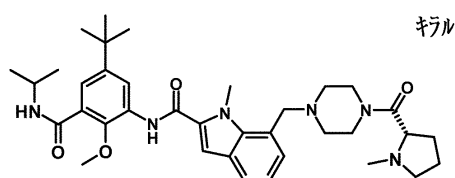
10

【化 8 0】



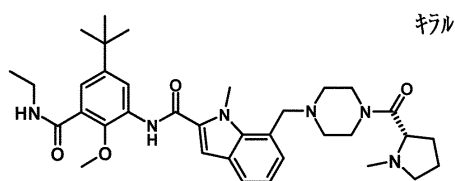
20

【化 8 1】



30

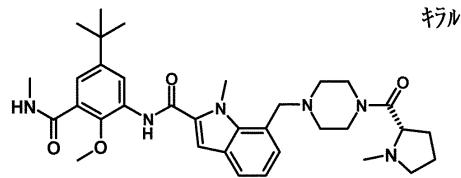
【化 8 2】



40

【 0 1 9 3 】

【化 8 3】



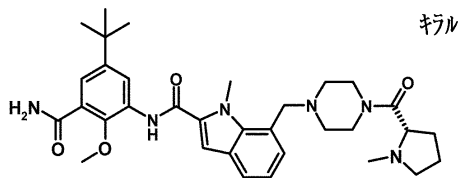
【0194】

(S) - 1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (5 - tert - ブチル - 3 - カルバモイル - 2 - メトキシフェニル) - アミド

10

【0195】

【化 8 4】



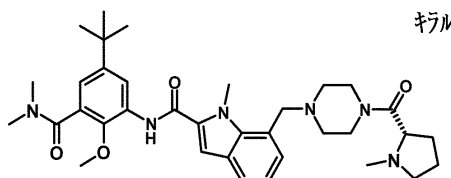
【0196】

(S) - 1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (5 - tert - ブチル - 3 - ジメチルカルバモイル - 2 - メトキシフェニル) - アミド

20

【0197】

【化 8 5】



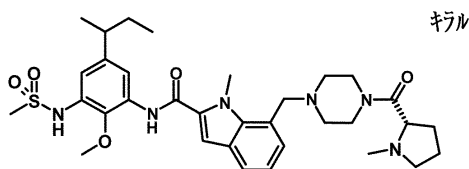
30

【0198】

1 - メチル - 7 - [4 - ((2 S) - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (5 - sec - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシフェニル) - アミド

【0199】

【化 8 6】



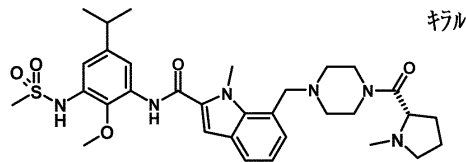
40

【0200】

(S) - 1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (5 - イソプロピル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシフェニル) - アミド

【0201】

【化 8 7】



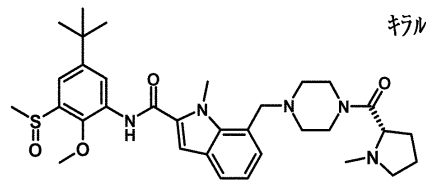
【0 2 0 2】

1-メチル-7-〔4-((2S)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル〕-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルフィニル-2-メトキシフェニル)-アミド

10

【0 2 0 3】

【化 8 8】



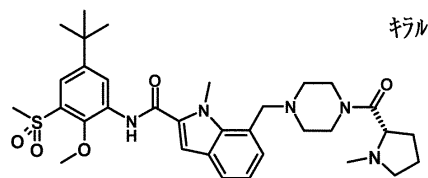
【0 2 0 4】

(S)-1-メチル-7-〔4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル〕-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニル-2-メトキシフェニル)-アミド

20

【0 2 0 5】

【化 8 9】



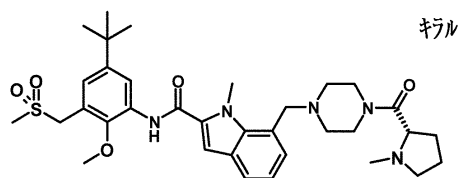
30

【0 2 0 6】

(S)-1-メチル-7-〔4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル〕-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルメチル-2-メトキシフェニル)-アミド

【0 2 0 7】

【化 9 0】



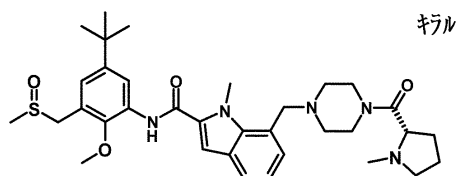
40

【0 2 0 8】

1-メチル-7-〔4-((2S)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル〕-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルフィニルメチル-2-メトキシフェニル)-アミド

【0 2 0 9】

【化 9 1】



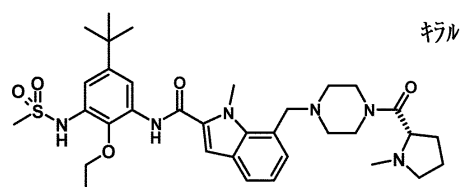
【 0 2 1 0 】

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-エトキシフェニル)-アミド

10

【 0 2 1 1 】

【化 9 2】



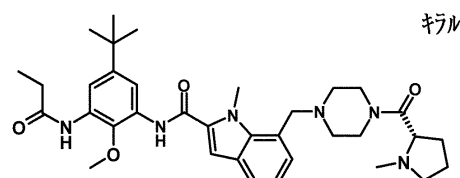
【 0 2 1 2 】

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-プロピオニルアミノ-フェニル)-アミド

20

【 0 2 1 3 】

【化 9 3】



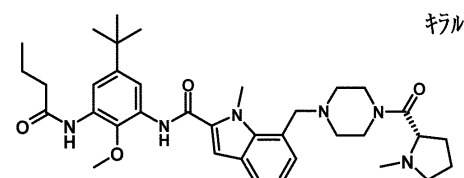
【 0 2 1 4 】

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-ブチリルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

30

【 0 2 1 5 】

【化 9 4】



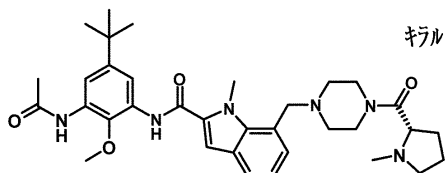
【 0 2 1 6 】

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(3-アセチルアミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-アミド

40

【 0 2 1 7 】

【化 9 5】



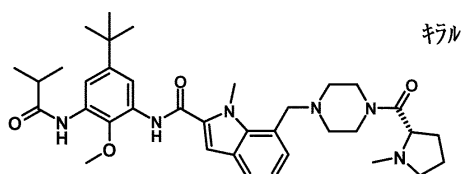
【0 2 1 8】

(S) - 1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (5 - tert - ブチル - 3 - イソブチリルアミノ - 2 - メトキシフェニル) - アミド

10

【0 2 1 9】

【化 9 6】



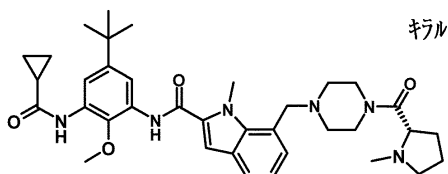
【0 2 2 0】

(S) - 1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - [5 - tert - ブチル - 3 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) - 2 - メトキシフェニル] - アミド

20

【0 2 2 1】

【化 9 7】



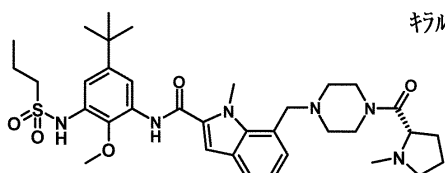
【0 2 2 2】

(S) - 1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - [5 - tert - ブチル - 2 - メトキシ - 3 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニル] - アミド

30

【0 2 2 3】

【化 9 8】



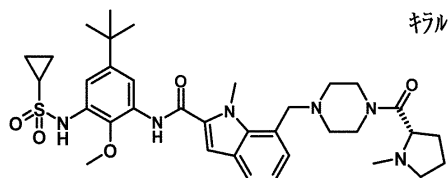
【0 2 2 4】

(S) - 1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (5 - tert - ブチル - 3 - シクロプロパンスルホニルアミノ - 2 - メトキシフェニル) - アミド

40

【0 2 2 5】

【化 9 9】



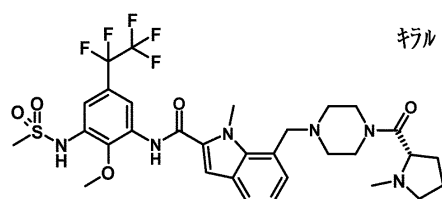
【0 2 2 6】

(S) - 1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - 5 - ペンタフルオロエチル - フェニル) - アミド

10

【0 2 2 7】

【化 1 0 0】



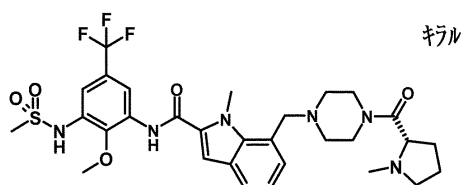
【0 2 2 8】

(S) - 1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド

20

【0 2 2 9】

【化 1 0 1】



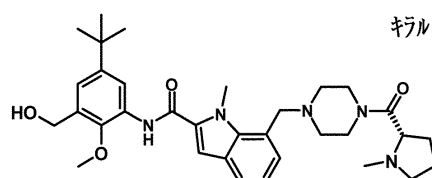
30

【0 2 3 0】

(S) - 1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (5 - tert - ブチル - 3 - ヒドロキシメチル - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド

【0 2 3 1】

【化 1 0 2】



40

【0 2 3 2】

本発明の化合物を説明するために本明細書の先で及び本明細書の以下で使用される用語は、下記に、より詳細に定義される。

【0 2 3 3】

本明細書において使用されるとき「置換されている」という用語は、特定の原子（基／残基の）1 個以上の水素原子が、特定の群より選択される原子（基／残基）により置き換えられていること（但し、対応する原子の可能な原子価数を超えず、かつこの置換によって安定的な化合物が得られること）を意味する。

50

【0234】

ハロゲンという用語は、F、Cl、Br及びIの中より選択される原子を意味する。

【0235】

ヘテロ原子という用語は、N、O、S又はPより選択される原子を意味する。同等の方法で、ヘテロアルキル、ヘテロアリール等は、炭素原子がヘテロ原子で置き換えられている、アルキル又はアリール構造を意味する。

【0236】

C_{1-n} -アルキル（ここで、nは、本明細書で先に特定した値を有してよい）という用語は、1～n個のC原子を持つ飽和の分岐又は非分岐の炭化水素基を意味する。このような基の例には、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、ネオ-ペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、i-ヘキシル、等が挙げられる。

10

【0237】

C_{1-n} -アルコキシ又は C_{1-n} -アルキルオキシという用語は、 C_{1-n} -アルキル-O基を意味し、ここで、 C_{1-n} -アルキルは、本明細書中に前記で定義されているとおりである。このような基の例には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、i-ペントキシ、ネオ-ペントキシ、tert-ペントキシ、n-ヘキソキシ、i-ヘキソキシ、等が挙げられる。

【0238】

20

C_{1-n} -アルキルカルボニル又は C_{1-n} -アルキル-カルボニルという用語は、 C_{1-n} -アルキル-C(=O)基を意味し、ここで、 C_{1-n} -アルキルは、本明細書中に前記で定義されているとおりである。このような基の例には、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、i-プロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、i-ブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニル、i-ペンチルカルボニル、ネオ-ペンチルカルボニル、tert-ペンチルカルボニル、n-ヘキシルカルボニル、i-ヘキシルカルボニル、等が挙げられる。

【0239】

C_{3-n} -シクロアルキル（ここで、nは、本明細書で先に特定した値と見なしてよい）という用語は、3～n個のC原子を持つ飽和の単環式、二環式、三環式又はスピロ式の炭素環基を意味する。このような基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ビスシクロ[3, 2, 1]オクチル、スピロ[4, 5]デシル、ノルピニル、ノルボルニル、ノルカリル、アダマンチル、等が挙げられる。好ましくは、 C_{3-7} -シクロアルキルという用語は、飽和単環基を含む。同様に、環状基は、接尾語「c-」で表される。例えば、「c-ヘキシル」は、シクロヘキシルを意味し、又は「c- C_{3-n} -アルキル」は、3～n個の環原子を持つ環状アルキル基を意味する。

30

【0240】

C_{3-n} -シクロアルキルカルボニル又は C_{3-n} -シクロアルキル-カルボニルという用語は、 C_{3-n} -シクロアルキル-C(=O)基（ここで、 C_{3-n} -シクロアルキルは、本明細書中に前記で定義したとおりである）を意味する。

40

【0241】

C_{3-n} -シクロアルキルスルホニル又は C_{3-n} -シクロアルキル-スルホニルという用語は、 C_{3-n} -シクロアルキル-S(=O)₂基（ここで、 C_{3-n} -シクロアルキルは、本明細書中に前記で定義したとおりである）を意味する。

【0242】

ジ- (C_{1-3} -アルキル) アミノという用語は、同一又は2個の異なるアルキル基を有するアミノ基を含む。

【0243】

例えばR²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、又はR⁷の基中で出現しているアルキル基が置

50

換される、例えばフッ素化されることができる場合、これには、アルキルを直接的に表す基中のアルキル基のみならず、アルキル基を含む他の定義中のアルキル基も、例えばアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルコキシアルキル、等も含む。したがって、例えば、その中でアルキル基が部分的又は完全にフッ素化されることができる、アルキルオキシ又はアルコキシの定義中の R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 又は R^7 はまた、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシを含む。

【0244】

特記のない限り、フェニル基又はヘテロアリー基中の置換基の結合が、フェニル環又はヘテロアリール環の中心に対して示されている、上記及び本明細書中後記に使用される形式は、この置換基が、H原子を有しているフェニル又はヘテロアリール環の任意の自由な位置に結合することができることを意味する。

10

【0245】

既に本明細書中に前述のように、本発明の一般式(I)の化合物及びその生理学的に許容しうる塩は、有用な薬理学的特性、特に酵素p38 MAPキナーゼに対する阻害効果を有している。

【0246】

新たな化合物の生物学的特性は下記のように試験することができる：

【0247】

p38 MAPキナーゼ仲介シグナル伝達の阻害は、例えば酵素アッセイにより実証することができる。このアッセイで、キナーゼによるリン酸化基質の量を定量する。試験は、以下のように実施する：

20

【0248】

酵素アッセイ：

キナーゼ反応を、HEPES (20mM、pH7)、MgCl₂ (10mM)、DTT (1mM) 及びTWEEN 20 (0.01%) の存在下で実施する。最初に、ジメチルスルホキシド、又はジメチルスルホキシドに溶解した阻害剤 (最終濃度：1 μM) を、反応容器に入れる。次に活性化p38 MAPキナーゼ (最終濃度1nM) を加え、混合物を周囲温度で4時間インキュベートする。次に基質 (GST-タグ付きATF2) とATPの混合物を加え、全てを更に1時間一緒にインキュベートする (ATP最終濃度：100 μM；ATF2最終濃度：10nM)。

30

【0249】

リン酸化ATF2の濃度を、化学発光から生じる発光により定量する。このために、ATF2及びリン酸化ATF2抗体上のグルタチオンに結合するグルタチオン・ドナービーズ (最終濃度：5 μg/ml) を、反応混合物 (最終濃度：3nM；これはキナーゼ反応により加えられたリン酸基と結合する) に加え、これにプロテインAアクセプタービーズ (最終濃度：5 μg/ml) が結合する。これらの成分を、20mM HEPES pH7.0、200mM NaCl、80mM EDTA及び0.3% BSAを含有する緩衝液に溶解する。この反応混合物を暗所中で周囲温度にて1時間インキュベートする。これらのビーズが物理的に接近するとき、可視光が放出され、これを光度計520～620nmで測定する。

【0250】

評価：

本発明の化合物の阻害活性を決定するため、1 μMの固定阻害剤濃度でキナーゼ活性が阻害されるパーセンテージを決定するために計算を行う。最大活性は、阻害されていないキナーゼにより決定する。最小活性又は非特異的バックグラウンド活性は、キナーゼを含まない反応混合物を用いて決定する。本発明の一般式(I)の化合物は、例えば、>50%の、好ましくは>90%の阻害値を示す。

40

【0251】

表2は、「最終化合物の調製例」の節に詳述されている本発明の化合物により介在される一本明細書に前述のように一酵素p38 MAPキナーゼの阻害レベルの概略である。

【0252】

50

溶解度の決定：

活性物質の固体 0.75 mg を含有している適切なウェルディッシュ中に、マッキルベイン (McIlvaine) 緩衝液 (pH 7.4) を加えることにより、飽和溶液を調製する。そのウェルを 2 時間振盪し、次に適切なフィルター膜 (典型的には孔径 0.45 μm のポリテトラフルオロエチレン) を通して濾過する。濾液の最初の数滴を捨てることによりフィルター吸収を防ぐ。溶解した活性物質の量を UV 分光法により決定する。

【0253】

cyp2C9 活性の決定：

試験化合物による [O-メチル-¹⁴C]-ナプロキセンのチトクロム P450 2C9-イソ酵素触媒 O-脱メチル化の阻害を、ヒト組換えチトクロム P450 2C9 を用

10

【0254】

アッセイは、96-ウェルプレートを用いてロボットシステムで実施する。最終インキュベーション容量は、200 μL [トリス緩衝液 (0.1 M)、塩化マグネシウム (5 mM)、組換えタンパク質 (40 pmol/ml)、¹⁴C-標識化ナプロキセン (80 μM) 及び 4 種類の濃度 (50 μM、10 μM、2 μM 及び 0.4 μM) のうちの 1 種の試験化合物 (各回につき二連)] である。短時間のプレインキュベーションの後、反応を、コファクター (NADPH、1 mM) の添加により開始させ、そして 15 分後、10% トリクロロ酢酸水溶液 50 μL の添加により停止させる。インキュベートの 1 つのアリコートを、96-ウェル固体相抽出プレートに移し、抽出する。反応の間に生成する ¹⁴C-ホルムアルデヒド

20

は固体相抽出プレート上に保持されないため、固体相抽出プレートを手で洗浄することにより未代謝基質から分離する。溶出液の 1 つのアリコートを、液体シンチレーションに適したウェルプレートに移す。これらのインキュベーション中の ¹⁴C-ホルムアルデヒドの生成の速度を、試験化合物を全く含有しない対照と比較する。

【0255】

IC₅₀ を、下記式を使用して最小二乗法により決定する：

$$\% \text{対照活性} = (100\% \text{対照活性} / (1 + (I / IC_{50})^S)) - B$$

[式中：

I = 阻害濃度

S = ピッチ

B = バックグラウンド活性]

30

【0256】

最低濃度の試験化合物でさえも反応物の阻害が > 50% の場合、IC₅₀ は、< 0.4 μM であると考えられる。

【0257】

表 2. 酵素 p38 MAPキナーゼに対する、阻害剤濃度 1 μM での本発明の一般式 (I) の化合物の阻害効果

【0258】

【表 2】

表 2 :

実施例	p38 (% Inh @ 1 μ M)	CYP 2C9 IC50 (μ M)	pH 7.4 (mg/ml) での溶解度	実施例	p38 (% Inh @ 1 μ M)	CYP 2C9 IC50 (μ M)	pH 7.4 (mg/ml) での溶解度
1(1)	99.6	2.13	0.340	13	99.1	0.50	0.017
2	99.1	1.29	0.010	15	99.4	2.54	0.230
2(1)	99.0	0.88	0.028	10(4)	99.1	0.44	0.370
3	99.0	1.26	0.085	10(3)	99.3	1.60	0.590
1(2)	98.5	1.34	0.059	10(2)	99.4	0.46	0.390
1(3)	99.1	1.04	0.160	10(1)	99.1	1.29	0.380
1(4)	99.2	0.89	0.100	10	99.1	1.32	0.420
1(5)	99.0	1.63	0.670	9(2)	98.2	7.76	0.860
1(6)	99.3	1.43	0.560	9(1)	95.8	6.70	0.570
1	98.9	2.42	0.360	11(2)	18.0	10.40	> 1,000
4	99.4	0.44	0.078	11(1)	13.2	2.65	> 1,000
1(7)	98.9	0.78	0.170	9	98.8	10.98	> 1,000
1(8)	98.9	1.02	0.084	9(7)	98.8	44.69	0.880
1(9)	98.9	1.12	0.440	9(6)	97.7	10.42	0.470
5	98.6	1.15	0.620	9(5)	97.5	6.88	0.490
1(10)	99.6	0.41	0.043	9(4)	98.0	8.11	0.690
1(11)	99.2	0.41	0.045	9(3)	98.9	6.84	0.700
1(12)	98.9	1.55	0.140	1(26)	19.8	2.39	0.049
1(14)	99.1	0.63	0.120	1(25)	35.4	7.91	0.048
1(13)	98.7	0.56	0.040	11(3)	99.0	0.87	0.680
1(19)	98.5	3.59	0.098	11(3)	98.7	0.56	> 1,000
1(18)	98.0	0.84	0.080	1(24)	54.2	2.47	0.036
1(17)	99.1	0.99	0.046	14(1)	97.9	5.27	0.097
6(3)	98.5	2.93	0.910	14	98.8	1.43	0.027
7	98.7	5.32	0.110	11(6)	99.6	3.18	0.680
1(16)	98.4	20.42	0.620	11(5)	99.6	2.34	0.053
6(2)	98.9	0.70	> 1,000	8(2)	99.5	5.77	0.120
6(1)	99.2	0.47	0.047	1(27)	79.6	16.40	0.550
6	98.6	3.43	> 1,000	8(1)	98.1	6.48	0.120
1(15)	98.9	1.21	0.073	8	97.3	1.67	0.280
11(4)	99.5	0.46	0.043	1(23)	97.0	1.77	0.280
11	92.0	5.90	0.450	1(22)	99.1	1.54	0.042
11(3)	98.6	0.78	0.160	1(21)	98.9	4.02	0.045
11(7)	99.3	0.41	0.110	1(20)	99.1	2.59	0.124
13(1)	99.3	0.67	0.012	5(1)	94.9	2.04	0.170
12(4)	96.4	0.65	0.059	5(2)	98.0	0.99	0.160
12(3)	97.3	2.15	0.091	Vc	99.1	<0,4 (BC)	< 0,001
12(2)	98.2	3.46	0.630	Va	98.8	<0,4 (BC)	< 0,001
12(1)	87.7	0.96	0.044	Vb	99.1	<0,4 (BC)	< 0,001
12	97.9	0.50	0.660				

【0259】

適応

p38 MAPキナーゼ活性を阻害する能力に関して、本発明の一般式 (I) の化合物及び対応するその薬学的に許容されうる塩は、p38 MAPキナーゼ活性の阻害により影響される全てのそれらの状態又は病気を治療及び／又は予防的処置するために理論的に適している。本発明の化合物は、例えば、p38 MAPキナーゼにより仲介される異常なサイトカインレベルを改善するために、特にサイトカイン IL-1、IL-4、IL-8 及び TNF- α の過剰産生を調節するために適している。したがって、本発明の化合物は、疾患の、特に呼吸器の病気、胃腸疾患又は病気、炎症性疾患（特に気道、関節、皮膚、又は眼）、自己免疫疾患、骨の破壊性障害、増殖障害、血管形成障害、神経変性疾患、感染症及びウイルス性疾患、ならびに末梢又は中枢神経系の疾患の予防又は治療のために使用することができる。

【0260】

例えば、急性気管支炎、アレルギー性気管支炎もしくは慢性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎（COPD）、咳、肺気腫症、アレルギー性もしくは非アレルギー鼻炎又は副鼻腔炎、慢性鼻炎または副鼻腔炎、喘息、肺炎、農夫の疾患（Farmer's disease）、反応性亢進気道、伝染性気管支炎もしくは肺炎、小児喘息、気管支拡張症、肺線維症、ARDS（急性成人呼吸促進症候群）、気管支浮腫、肺浮腫、気管支炎、肺炎もしくは間質性肺炎（毒ガスの吸引、吸入などの様々な原因に起因する）、又は気管支炎、肺炎もしくは間質性肺炎（心不全、照射、化学療法、嚢胞性線維症及び $\alpha 1$ 抗トリプシン欠損症が原因）などの粘液産生の増加、炎症及び／又は気道の閉塞性疾患を伴う気道及び肺の疾患の予防及び治療に、当然、選好的言及がされる。

10

【0261】

また特記されるべきは、消化管の炎症性疾患、例えば、胆嚢炎における急性もしくは慢性炎症性変化、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性偽ポリープ、若年性ポリープ、深在性嚢胞性大腸炎、腸管囊腫様気腫症、胆管及び胆嚢の疾患（例えば胆石及び集塊（conglomerates））、関節リウマチなどの関節の炎症性疾患、又は皮膚（例えば乾癬）及び眼の炎症性疾患などの処置である。

【0262】

例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、急性及び慢性多発性硬化症、急性及び慢性疼痛ならびに脳の損傷（脳卒中、低酸素症又は頭蓋大脳外傷に起因する）などの末梢もしくは中枢神経系の疾患の予防及び治療にも、当然、選好的言及がされる。

20

【0263】

その生理学的に許容しうる塩を含む本発明の化合物は、呼吸器の病気、特にCOPD及び喘息の予防又は治療に最も特に適している。

【0264】

組み合わせ

本発明の一般式（I）の化合物は、その生物学的特性により、単独で又は本発明の式（I）の他の活性化化合物と一緒に使用することができる。場合により、式（I）の化合物はまた、1つ以上の他の薬理学的活性物質と組み合わせて使用することができる。呼吸器の病気の処置のために、本発明の一般式（I）の化合物は、単独で、或いは、例えば、セクレトリティクス/secretolytics（例えば、アンブロキシール、N-アセチルシステイン、EGFR-阻害剤）、気管支拡張剤（例えば、チオトロピウム又はイプラトロピウム又はフェノテロール、サルメテロール、サルブタモール）、及び／又は抗炎症薬〔例えば、テオフィリン又はグルココルチコイド（例えば、プレドニゾン、プレドニゾン、ブチキソコルトプロピオネート、ベクロメタゾン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクレソニド、デキサメタゾン、ベタメタゾンなど）、ロイコトリエン受容体阻害剤又はロイコトリエン生合成阻害剤、抗ヒスタミン剤、PDE4阻害剤（例えば、エンプロフィリン、テオフィリン、ロフルミラスト、アリフロ（シロミラスト）、トフィミラスト、プマフェントリン、リリミラスト、アロフィリン、アチゾラムなど）〕などの他の呼吸器治療薬と一緒に使用することができる。更に、これらの化合物はまた、非ステロイド系抗炎症物質（「NSAID」；例えば、イブプロフェン、セレコキシブ及びロフェコキシブなど）、ドパミンアゴニスト、スタチン、抗ウイルス活性物質、例えばアバカビル、PI3-キナーゼ阻害剤、MRP4-阻害剤、PAF-アンタゴニスト及び抗増殖剤（例えば、メトトレキセート/methotrexats、レフルノミド、FK506（タクロリムス、プログラフ））と組み合わせてもよい。1つ以上の上述の化合物を含有する組み合わせは、一緒に又は連続的に、同時投与、逐次投与又は個別投与のために使用することができる。これらの化合物は、単独で又は他の活性物質と組み合わせて、静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、吸入、経皮又は経口経路により投与することができ、一方、エアロゾル製剤は、特に吸入に適している。

30

40

【0265】

消化管領域の疾患の処置のために、本発明の一般式（I）の化合物はまた、単独で、或

50

いは走化性又は分泌に効果を及ぼす物質と組み合わせて投与することができる。これらの組み合わせを、同時に又は逐次的に投与することができる。

【0266】

更に本発明の化合物は、腫瘍治療において他の抗腫瘍治療薬と組み合わせて、例えば、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシド）、有糸分裂阻害剤（例えば、ビンブラスチン）、核酸と相互作用する化合物（例えば、シスプラチン、シクロホスファミド、アドリアマイシン）、ホルモンアンタゴニスト（例えば、タモキシフェン）、代謝プロセスの阻害剤（例えば、5-FU等）、サイトカイン（例えば、インターフェロン）、抗体、等と組み合わせて使用することができる。これらの組み合わせを、同時に又は逐次的に投与することができる。

10

【0267】

製剤

治療又は予防のために相当する活性を達成するために必要な用量は、通常、投与される化合物、患者、疾病又は症状の性質及び重篤度、ならびに投与の方法及び頻度に依存し、そして患者の担当医師が決定すべきことである。便宜上、用量は、吸入により0.01～100mg/kg、好ましくは0.01～10mg/kg、そして経口経路により0.01～100mg/kg、好ましくは0.01～10mg/kg、各場合において1日に1～4回で投与することができる。この目的のために、本発明により調製される式（I）の化合物は、場合により他の活性物質と組み合わせて、1つ以上の不活性な従来の担体、保存剤及び／又は希釈剤と、例えば、グルコース、アラビノース、乳糖、サッカロース、マルトース、デキストラン、トウモロコシデンプン、乳糖、スクロース、微晶質セルロース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム、水、水／エタノール、水／グリセロール、水／ソルビトール、水／ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース又は脂肪物質（例えば、硬質脂肪又はその適切な混合物）、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、安息香酸、安息香酸ナトリウム、界面活性物質（例えば、大豆レクチン、オレイン酸、ポリソルベート又はポリビニルピロリドン）と一緒に処方して、素錠又はコーティング錠、カプセル剤、粉剤、液剤、懸濁剤、坐剤、乳剤、吸入可能な粉剤又はエアロゾルなどの従来のガレヌス製剤を製造することができる。噴射剤含有の吸入エアロゾルを生産するために、噴射剤ガス、例えば、n-プロパン、n-ブタン、イソブタン、ハロゲン化炭化水素（例えば、メタン、エタン〔例えば、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン（TG134a）〕、プロパン〔例えば、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン（TG227）〕、ブタン、シクロプロパン又はシクロブタンなどのフッ素化誘導体）又は噴射剤ガスの混合物が使用される。

20

30

【0268】

上述の組み合わせパートナーの用量は、便宜的には通常推奨される最低用量の1/5から通常推奨される用量の1/1である。

【0269】

したがって別の態様において、本発明は、組み合わせパートナーとして記載されている少なくとも1つの活性物質と組合せた、本発明の化合物又はかかる化合物の生理学的に許容しうる塩の、酵素p38 MAPキナーゼの阻害により影響を受けうる疾患又は症状の治療又は予防のために適切な医薬の製造のための使用に関する。好ましくは、これは、呼吸器疾患、特に上述の疾患又は症状のうちの一つ、最も特には、COPD又は喘息を意味する。

40

【0270】

本発明の化合物、又はその生理学的に許容しうる塩の、別の活性物質と組み合わせての使用は、同時に又は時間差で（しかしとりわけ時間的に接近して）行うことができる。2つの活性物質が同時に使用されるならば、それらは患者と一緒に与えられる；一方、2つ

50

の活性物質が時間差で投与されるならば、それらは患者に、12時間以内、しかし特に6時間以内の間に連続的に与えられる。

【0271】

したがって、本発明は更に、本発明の化合物又はかかる化合物の生理学的に許容しうる塩、及び組み合わせパートナーとして本明細書に上述の少なくとも1つの活性物質を、場合により1つ以上の不活性担体、保存剤及び／又は希釈剤と一緒に含む、医薬に関する。

【0272】

本発明の化合物、又はその生理学的に許容しうる塩、及びこれと併用される更なる活性物質は、例えば、錠剤、カプセル剤、吸入可能粉剤又はエアロゾルなどの1つの製剤中に一緒に、或いは例えば、いわゆるキット・オブ・パーツ (kit-of-parts) として2つの同一又は異なる製剤中に別々に、存在してもよい。

【0273】

調製方法

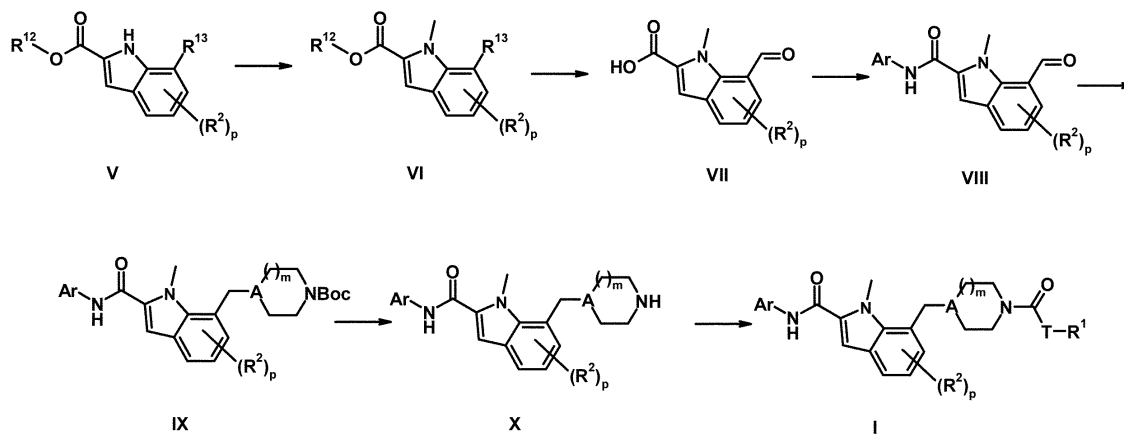
本発明の化合物は、原則として既知の合成方法を使用して得ることができる。好ましくは、本化合物は、以下により詳細に説明される本発明の調製方法を使用して得ることができる。

【0274】

一般式 (I) の化合物は、スキーム 1 (ここで、Ar、m、T、R²、p、及び R¹ は、本明細書に先に定義のとおりであり、A は、窒素を意味し、R^{1 3} は、Br 又は I を意味し、そして水素、メチル又はエチルを意味する) に概説されているように本発明の方法 a) に従い、一般式 (V) の化合物から出発して調製することができる。

【0275】

【化103】



スキーム 1 (方法 a))

【0276】

一般式 (V) [式中、R^{1 3} は、Br を意味し、そして R^{1 2} は、エチルを意味する] の化合物は、J. Org. Chem. 2007, 72, 2978-2987 に記載されている。一般式 (V) の化合物は、例えば、ヨードメタン、ブロモメタン、硫酸ジメチル又は炭酸ジメチルのようなメチル化剤と反応させることにより、一般式 (VI) の化合物に変換することができる。反応は、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム-tert-ブトキシド、ナトリウム-tert-ブトキシド、1,4-ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン、1,8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エン、炭酸カリウム又は炭酸セシウムのような塩基の存在下で、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド又はN-メチルピロリドンのような溶媒中にて、-30℃~150℃の間、しかし好ましくは0℃~100℃の間の温度で実施する。一般式 (V) [式中、R^{1 2} は、水素を意味する] の化合物をこの反応で使用する場合、一般式 (VI) [式中、R^{1 2} は、メチルを意味する] の化合物が生成する。一般式 (VI) [式中、R^{1 2} は、メチル又はエチルを意味する] の化合物を、一般式 (VI) [式中、R^{1 2} は、水素を

意味する]の化合物に変換する。この反応は、水溶液（例えば、水、メタノール／水、イソプロパノール／水、酢酸／水、テトラヒドロフラン／水又は1，4-ジオキサン／水、しかし好ましくはメタノール／水）中にて、トリフルオロ酢酸、塩酸もしくは硫酸のような酸の存在下で、又は水酸化リチウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム、しかし好ましくは水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属塩基の存在下で加水分解的に、或いは、例えばヨードトリメチルシランの存在下で非プロトン的に、0～120℃の間の温度で、好ましくは10～100℃の間の温度で実施する。

【0277】

次に一般式(VI) [式中、R^{1 2}は、水素を意味する]の化合物を、一般式(VII)の化合物に変換する。例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又は1，4-ジオキサンのような不活性溶媒中にて、-90℃～0℃の間、しかし好ましくは-78℃～-20℃の間の温度で、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム又は塩化イソプロピルマグネシウム／塩化リチウム錯体との反応によるハロゲン-金属交換において、場合により、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのような塩基の-50℃～50℃の間の温度での事前添加の後で、まず最初に有機金属種が生成される。次にこれを、N，N-ジメチルホルムアミド、N-ホルミルピペリジン又はN-ホルミルピロリジンのような求電子試薬と、-78℃～-20℃の間の温度で反応させて、一般式(VII)の化合物を生成する。

【0278】

次に一般式(VII)のカルボン酸を、アニリンと反応させて、一般式(VIII)のアニリドを生成する。このために、カルボン酸は、N，N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N，N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウム-テトラフルオロボラート(TBTU)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウム-ヘキサフルオロホスファート(HBTU)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウム-ヘキサフルオロホスファート(HATU)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウム-ヘキサフルオロホスファート(BOP)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリピロリジノホスホニウム-ヘキサフルオロホスファート(PyBOP)又はn-プロピルホスホン酸無水物の添加によりインサイチューで活性化され、そして例えば、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N-メチルピロリドン又はジメチルスルホキシド、しかし好ましくはN，N-ジメチルホルムアミド又はN-メチルピロリドンのような双極性非プロトン性溶媒中にて、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピル-N-エチルアミンのような塩基の存在下で、場合により4-N，N-ジメチルアミノピリジンのような触媒の存在下で、-20℃～80℃の間、しかし好ましくは0℃～50℃の間の温度で、アニリンと反応させる。

【0279】

代替的には、カルボン酸を最初に酸塩化物に変換する。このために、カルボン酸を、場合により、トルエン、ベンゼン又はジクロロメタンのような溶媒中にて、0℃～120℃の間の温度で、塩化チオニル、オキシ塩化リン又は塩化オキサリルと反応させる。このようにして得られた酸塩化物は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン又はN，N-ジメチルホルムアミドのような溶媒中にて、-30℃～150℃の間、しかし好ましくは0℃～80℃の間の温度で、場合により、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピル-N-エチルアミンのような塩基の存在下で、場合により、4-N，N-ジメチルアミノピリジンのような触媒の存在下で、アニリンと反応させる。

【0280】

更に、カルボン酸を酸イミダゾリドに変換してもよい。このために、カルボン酸を、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン又は1，4-ジオキサンのような溶媒中にて、20℃～100℃の間の温度で、カルボニルジイミダゾールと反応させる。このようにして得ら

10

20

30

40

50

れた酸イミダゾリドは、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン又はN, N-ジメチルホルムアミド、しかし好ましくはテトラヒドロフランのような溶媒中にて、-30℃~150℃の間、しかし好ましくは0℃~80℃の間の温度で、場合により、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミンのような塩基の存在下で、場合により4-N, N-ジメチルアミノピリジンのような触媒の存在下で、アニリンと反応させる。

【0281】

一般式(VIII)のアルデヒドを、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又はシアノ水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤の存在下で、及び例えば、酢酸又はトリフルオロ酢酸のような酸の存在下で、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、メタノール又はエタノールのような溶媒中にて、0℃~60℃の間の温度で、N-Boc-ピペラジンと反応させて、一般式(IX)の化合物を生成する。

10

【0282】

一般式(IX)の化合物のtert-ブチルオキシカルボニル基は、トリフルオロ酢酸又は塩酸のような酸での処理により、或いはヨードトリメチルシランでの処理により、場合により塩化メチレン、1, 4-ジオキサン、メタノール又はジエチルエーテルのような溶媒を使用することにより、開裂される。

【0283】

このようにして得られた一般式(X)のアミンを、次にアシル化して、一般式(I)の化合物を生成する。アシル基は、一般式(X)の化合物を、例えば、酸塩化物又は酸無水物のようなアシル化試薬と反応させることにより導入することができる。反応は、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン又はN, N-ジイソプロピル-N-エチルアミンのような塩基の存在下で、及びジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン又はN, N-ジメチルホルムアミドのような溶媒中にて、-30℃~120℃の間、しかし好ましくは0℃~80℃の間の温度で実施することができる。

20

【0284】

代替的には、反応は、酸を用いるアシル化により実施してもよい。このために、酸は、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム-テトラフルオロボラート(TBTU)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム-ヘキサフルオロホスファート(HBTU)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム-ヘキサフルオロホスファート(HATU)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウム-ヘキサフルオロホスファート(BOP)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリピロリジノホスホニウム-ヘキサフルオロホスファート(PyBOP)又はn-プロピルホスホン酸無水物の添加によりインサイチュで活性化し、そして例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N-メチルピロリドン又はジメチルスルホキシド、しかし好ましくはN, N-ジメチルホルムアミド又はN-メチルピロリドンのような双極性非プロトン性溶媒中にて、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミンのような塩基の存在下で、場合により4-N, N-ジメチルアミノピリジンのような触媒の存在下で、-20℃~80℃の間、しかし好ましくは0℃~50℃の間の温度で、一般式(X)の化合物と反応させる。

30

40

【0285】

アミノカルボニル基を、場合により、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン又はN, N-ジイソプロピル-N-エチルアミンのような塩基の存在下で、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン又はN, N-ジメチルホルムアミドのような溶媒中にて、-30℃~150℃の間、しかし好ましくは

50

0℃～100℃の間の温度で、イソシアナート反応させることにより導入することができる。

【0286】

代替的には、アミノカルボニル基を、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン又は1,4-ジオキサンのような溶媒中にて、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン又はN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、しかし好ましくはN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミンのような塩基の存在下で、一般式(X)の化合物をホスゲン、ジホスゲン又はトリホスゲンと反応させることにより、そして続いて-20℃～100℃の間、しかし好ましくは0℃～50℃の間の温度でアミンを用いて処理することにより得る。

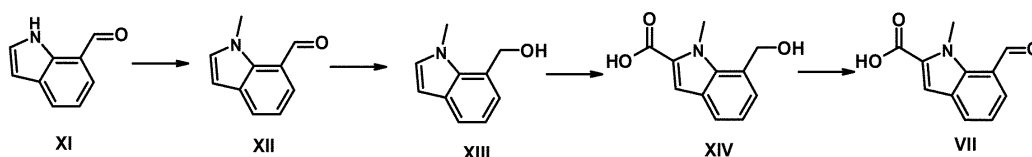
10

【0287】

一般式(VII) [式中、R²は、水素を意味する]の化合物を、スキーム2に概説されているように本発明の方法b)を使用して、1H-インドール-7-カルボアルデヒド(XI)から出発して調製することができる。

【0288】

【化104】



20

スキーム2 (方法b))

【0289】

ここで、1H-インドール-7-カルボアルデヒド(XI)を、インドール窒素でメチル化して、化合物(XII)を得る。この反応は、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム-tert-ブトキシド、ナトリウム-tert-ブトキシド、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、炭酸カリウム又は炭酸セシウムのような塩基の存在下で、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド又はN-メチルピロリドンのような溶媒中にて、-30℃～50℃の間、しかし好ましくは0℃～100℃の間の温度で、例えば、ヨードメタン、ブロモメタン、硫酸ジメチル又は炭酸ジメチルのようなメチル化剤を用いて実施する。

30

【0290】

次にアルデヒド基を、アルコールに還元する。これを実行するために、化合物(XII)を、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン又はジクロロメタンのような溶媒中にて、-78℃～80℃の間、しかし好ましくは-40℃～50℃の間の温度で、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム又は水素化ジイソブチルアルミニウムのような還元剤と反応させて、化合物(XIII)を得る。

【0291】

カルボン酸基を導入するために、化合物(XIII)は、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン又は1,2-ジメトキシエタンのような不活性溶媒中にて、-50℃～80℃の間、しかし好ましくは-20℃～40℃の間の温度で、例えば、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム又は2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-イル塩化マグネシウム/塩化リチウム錯体のような過剰量の強塩基を用いて2位において金属化し、そして次に二酸化炭素と反応させて、カルボン酸(XIV)を得る。

40

【0292】

(XIV)のアルコール基を、酸化してアルデヒド(VI)とする。この変換は、デス・マーチン・ペルヨージナン(Dess-Martin-Periodinane)(J. Chem. Soc. 1983, 48,

50

4156) を用いて、スワーン (Swern) 酸化 (J. Org. Chem. 1976, 41, 957) により、レイ (Ley) 酸化 (Synthesis 1994, 639) により、又は T E M P O 触媒酸化 (Tetrahedron Lett. 1992, 5029) により実施することができる。

【0293】

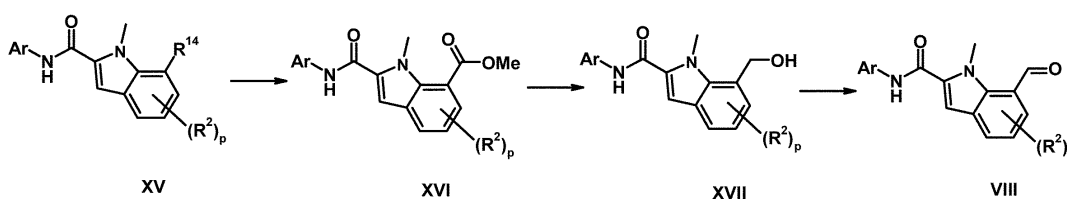
このようにして得られた化合物 (V I I) を、次にスキーム 1 に示された方法 a) により反応させて、一般式 (I) [式中、 R^2 は、水素を意味し、そして A は、窒素を意味する] の最終化合物を生成することができる。

【0294】

一般式 (V I I I) の化合物はまた、スキーム 3 [ここで、Ar、 R^2 及び p は、本明細書上記で定義されたとおりであり、そして R^{1-4} は、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、Br 又は I を意味する] に示されている本発明の方法 c) により、一般式 (X V) の化合物から出発して調製することができる。

【0295】

【化105】



スキーム 3 (方法 c))

【0296】

一般式 (X V) の化合物は、触媒量の酢酸パラジウム (II) 触媒量の、例えば、1, 3-ビス-(ジフェニルホスフィノ) -プロパン又は 1, 1'-ビス-(ジフェニルホスフィノ) -フェロセンのようなリガンド、及びトリエチルアミン又は N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミンのような塩基の存在下で、一酸化炭素及びメタノールとの反応によりメチルエステル (X V I) に変換する。

【0297】

これらのメチルエステルは、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又は 1, 4-ジオキサンのような不活性溶媒中にて、 $-30^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$ の間の温度で、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム又は水素化ホウ素リチウム、しかし好ましくは水素化アルミニウムリチウムのような還元剤との反応により、一般式 (X V I I) のアルコールに変換する。

【0298】

次に一般式 (X V I I) の化合物の一般式 (V I I I) のアルデヒドへの酸化は、デス・マーチン・ペルヨージナン (J. Chem. Soc. 1983, 48, 4156) を用いて、スワーン酸化 (J. Org. Chem. 1976, 41, 957) により、レイ酸化 (Synthesis 1994, 639) により、又は T E M P O 触媒酸化 (Tetrahedron Lett. 1992, 5029) により実施することができる。

【0299】

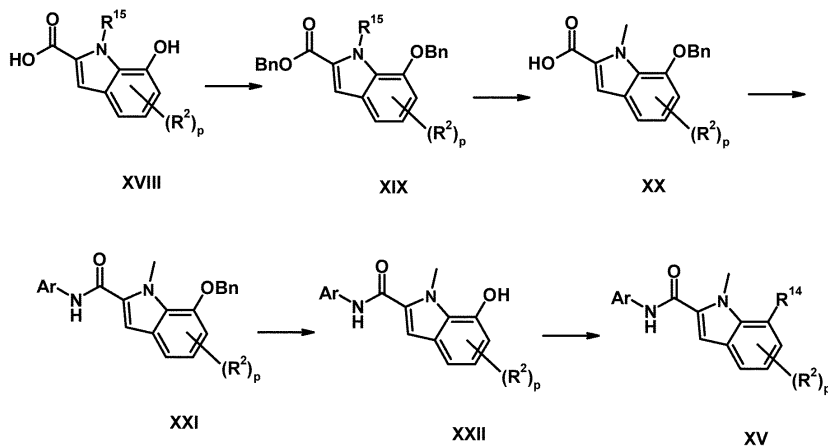
このようにして調製した一般式 (V I I I) の化合物を、次にスキーム 1 に示されている方法 a) に従って反応させて、一般式 (I) の最終化合物を生成することができる。

【0300】

一般式 (X V) の化合物を、スキーム 4 [ここで、Ar、 R^2 及び p は、本明細書上記で定義したとおりであり、 R^{1-4} は、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ を意味し、そして R^{1-5} は、水素又はメチルを表す] に示されている本発明の方法 d) に従い、一般式 (X V I I I) の化合物から出発して調製することができる。

【0301】

【化 106】



スキーム 4 (方法 d))

【0302】

このために、一般式 (X V I I I) の化合物を、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム-tert-ブトキシド、ナトリウム-tert-ブトキシド、1, 4-ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、炭酸カリウム又は炭酸セシウムのような塩基の存在下で、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン又はジメチルスルホキシドのような溶媒中にて、 $-50^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ の間、しかし好ましくは $-20^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、塩化ベンジル又は臭化ベンジルと反応させることにより、一般式 (X I X) の化合物へ変換する。

【0303】

一般式 (X V I I I) [式中、 R^{15} は、水素を意味する] の化合物を使用すれば、一般式 (X I X) [式中、 R^{15} は、水素を意味する] の化合物が得られる。これらは、一般式 (X I X) [式中、 R^{15} は、メチルを意味する] の化合物に変換することができる。この目的のために、反応は、例えば、ヨードメタン、ブロモメタン、硫酸ジメチル又は炭酸ジメチルのようなメチル化剤を用いて実施する。反応は、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム-tert-ブトキシド、ナトリウム-tert-ブトキシド、1, 4-ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン、炭酸カリウム又は炭酸セシウムのような塩基の存在下、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド又はN-メチルピロリドンのような溶媒中にて、 $-30^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ の間、しかし好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の間の温度で実施される。

【0304】

次に一般式 (X I X) の化合物のベンジルエステル基を開裂する。この反応は、水溶液 (例えば、水、メタノール/水、イソプロパノール/水、酢酸/水、テトラヒドロフラン/水又は1, 4-ジオキサン/水、しかし好ましくはメタノール/水) 中にて、トリフルオロ酢酸、塩酸もしくは硫酸のような酸の存在下で、又は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム、しかし好ましくは水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属塩基の存在下で加水分解的に、或いは、例えばヨードトリメチルシランの存在下で非プロトン性的に、 $0 \sim 120^{\circ}\text{C}$ の間、好ましくは $10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ の間の温度で実施する。

【0305】

このようにして得られた一般式 (X X) のカルボン酸は、次にアニリンと反応させて、一般式 (X X I) のアニリドを生成する。このために、カルボン酸は、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド、O-(ベンゾトリアゾール-1

10

20

30

40

50

ーイル)ーN, N, N', N'ーテトラメチルウロニウムーテトラフルオロボラート (TBTU)、Oー(ベンゾトリアゾールー1ーイル)ーN, N, N', N'ーテトラメチルウロニウムーヘキサフルオロホスファート (HBTU)、Oー(7ーアザベンゾトリアゾールー1ーイル)ーN, N, N', N'ーテトラメチルウロニウムーヘキサフルオロホスファート (HATU)、(ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシ)ートリスー(ジメチルアミノ)ーホスホニウムーヘキサフルオロホスファート (BOP)、(ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシ)ートリピロリジノホスホニウムーヘキサフルオロホスファート (PyBOP) 又はnープロピルホスホン酸無水物の添加によりインサイチューで活性化され、そして例えば、N, Nージメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、Nーメチルピロリドン又はジメチルスルホキシド、しかし好ましくはN, Nージメチルホルムアミド又はNーメチルピロリドンのような双極性非プロトン性溶媒中にて、トリエチルアミン、N, NージイソプロピルーNーエチルーアミンのような塩基の存在下で、場合により、4ーN, Nージメチルアミノピリジンのような触媒の存在下で、ー20℃～80℃の間、しかし好ましくは0℃～50℃の間の温度でアニリンと反応させる。

10

【0306】

代替的には、カルボン酸を最初に酸塩化物に変換する。このために、カルボン酸を、場合により、トルエン、ベンゼン又はジクロロメタンのような溶媒中にて、0℃～120℃の間の温度で、塩化チオニル、オキシ塩化リン又は塩化オキサリルと反応させる。このようにして得られた酸塩化物は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1, 4ージオキサン又はN, Nージメチルホルムアミドのような溶媒中にて、ー30℃～150℃の間、しかし好ましくは0℃～80℃の間の温度で、場合により、トリエチルアミン、N, NージイソプロピルーNーエチルーアミンのような塩基の存在下で、場合により、4ーN, Nージメチルアミノピリジンのような触媒の存在下で、アニリンと反応させる。

20

【0307】

更に、カルボン酸を酸イミダゾリドに変換することができる。このために、カルボン酸を、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン又は1, 4ージオキサンのような溶媒中にて、20℃～100℃の間の温度で、カルボニルジイミダゾールと反応させる。このようにして得られた酸イミダゾリドは、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1, 4ージオキサン又はN, Nージメチルホルムアミド、しかし好ましくはテトラヒドロフランのような溶媒中にて、ー30℃～150℃の間、しかし好ましくは0℃～80℃の間の温度で、場合により、トリエチルアミン、N, NージイソプロピルーNーエチルーアミンのような塩基の存在下で、場合により、4ーN, Nージメチルアミノピリジンのような触媒の存在下で、アニリンと反応させる。

30

【0308】

一般式 (XXI) の化合物のベンジル基を、パラジウム担持炭又は水酸化パラジウム担持炭のような触媒の存在下で、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1, 4ージオキサン、酢酸エチル又は水酢酸のような適切な溶媒中にて、場合により、塩酸のような酸を添加し、0～100℃の間、しかし好ましくは20～60℃の間の温度で、及び1～7bar、しかし好ましくは1～3barの水素圧下で、例えば水素を用いる水素化分解により有利に開裂させて、一般式 (XXII) のフェノールを得る。式 (XXII) [式中、Arは、5ーtertーブチルー3ーメタンスルホニルー2ーメトキシフェニルを意味し、そしてR²は、水素を意味する] のフェノールは、米国特許第20040186114号に記載されている。

40

【0309】

次にこのようにして得られた一般式 (XXII) のフェノールは、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウムーtertーブトキシド、ナトリウムーtertーブトキシド、リチウムービスー(トリメチルシリル)ーアミド、ナトリウムービスー(トリメチルシリル)ーアミド、カリウムービスー(トリメチルシリル)ーアミド、1, 4ージアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン、1, 8ージアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー7ーエン、トリ

50

エチルアミン、N，N－ジイソプロピル－N－エチル－アミン、ピリジン、2，6－ルチジン、4－N，N－ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム又は炭酸セシウム、しかし好ましくはトリエチルアミン又はN，N－ジイソプロピル－N－エチル－アミンのような塩基の存在下で、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチル－ピロリドン又はジメチルスルホキシドのような溶媒中にて、－50℃～120℃の間、しかし好ましくは－20℃～80℃の間の温度で、N－フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド又はトリフルオロメタンスルホン酸無水物との反応により、一般式（XV）のトリフラートに変換する。

【0310】

このようにして調製した一般式（XV）の化合物を、次にスキーム3に概説されている方法c）に従って反応させて、一般式（VII）の化合物を生成することができ、次にこれをスキーム1に示されている方法a）に従って、一般式（I）の最終化合物に変換することができる。

10

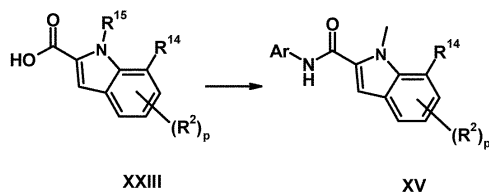
【0311】

一般式（XV）の化合物を、スキーム5〔ここで、Ar、R²及びpは、本明細書上記で定義されているとおりであり、R¹⁴は、Br又はIを意味し、そしてR¹⁵は、水素又はメチルを意味する〕に示されている本発明の方法e）に従い、一般式（XXII）の化合物から出発して調製することができる。

【0312】

【化107】

20



スキーム5（方法e）

【0313】

一般式（XXII）〔式中、R¹⁵は、水素を意味する〕の化合物を、一般式（XXIII）〔式中、R¹⁵は、メチルを意味する〕の化合物に変換することができる。このために、それらは、例えば、ヨードメタン、ブロモメタン、硫酸ジメチル又は炭酸ジメチルのようなメチル化剤と反応させる。反応は、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム－tert－ブトキシド、ナトリウム－tert－ブトキシド、1，4－ジアザビシクロ〔2，2，2〕オクタン、1，8－ジアザビシクロ〔5．4．0〕ウンデカー7－エン、炭酸カリウム又は炭酸セシウムのような塩基の存在下で、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド又はN－メチル－ピロリドンのような水溶液中にて、－30℃～150℃の間、しかし好ましくは0℃～100℃の間の温度で実施する。得られたメチルエステルを、次に再び開裂する。この反応は、水溶液（例えば、水、メタノール／水、イソプロパノール／水、酢酸／水、テトラヒドロフラン／水又は1，4－ジオキサン／水、しかし好ましくはメタノール／水）中にて、トリフルオロ酢酸、塩酸もしくは硫酸のような酸の存在下で、又は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム、しかし好ましくは水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属塩基の存在下で加水分解的に、或いは、例えばヨードトリメチルシランの存在下で非プロトンの、0～120℃の間、好ましくは10～100℃の間の温度で実施することができる。

30

40

【0314】

次に一般式（XXII）〔R¹⁵は、メチルを意味する〕のカルボン酸を、アニリンと反応させて、一般式（XV）のアニリドを生成する。このために、カルボン酸は、N，N’－ジイソプロピルカルボジイミド、N，N’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、N－（3－ジメチルアミノプロピル）－N’－エチル－カルボジイミド、O－（ベンゾトリアゾール－1－イル）－N，N，N’，N’－テトラメチルウロニウム－テトラフルオロ

50

ボラート (TBTU)、O- (ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム-ヘキサフルオロホスファート (HBTU)、O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム-ヘキサフルオロホスファート (HATU)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリス- (ジメチルアミノ)-ホスホニウム-ヘキサフルオロホスファート (BOP)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリピロリジノホスホニウム-ヘキサフルオロホスファート (PyBOP) 又はn-プロピルホスホン酸無水物の添加によりインサイチューで活性化され、そして例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N-メチルピロリドン又はジメチルスルホキシド、しかし好ましくはN, N-ジメチルホルムアミド又はN-メチルピロリドンのような双極性非プロトン性溶媒中にて、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミンのような塩基の存在下で、場合により、4-N, N-ジメチルアミノピリジンのような触媒の存在下で、-20℃~80℃の間、しかし好ましくは0℃~50℃の間の温度で、アニリンと反応させる。

10

【0315】

代替的には、カルボン酸を最初に酸塩化物に変換する。このために、カルボン酸を、場合により、トルエン、ベンゼン又はジクロロメタンのような溶媒中にて、0℃~120℃の間の温度で、塩化チオニル、オキシ塩化リン又は塩化オキサリルと反応させる。このようにして得られた酸塩化物は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン又はN, N-ジメチルホルムアミドのような溶媒中にて、-30℃~150℃の間、しかし好ましくは0℃~80℃の間の温度で、場合により、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミンのような塩基の存在下で、場合により、4-N, N-ジメチルアミノピリジンのような触媒の存在下で、アニリンと反応させる。

20

【0316】

更に、カルボン酸を酸イミダゾリドに変換することができる。このために、カルボン酸を、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサンのような溶媒中にて、20℃~100℃の間の温度で、カルボニルジイミダゾールと反応させる。このようにして得られた酸イミダゾリドを、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン又はN, N-ジメチルホルムアミド、しかし好ましくはテトラヒドロフランのような溶媒中にて、-30℃~150℃の間、しかし好ましくは0℃~80℃の間の温度で、場合により、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミンのような塩基存在下で、場合により、4-N, N-ジメチルアミノピリジンのような触媒の存在下で、アニリンと反応させる。

30

【0317】

次にこのようにして調製した一般式 (XV) の化合物を、スキーム3に示されている方法c) に従って反応させ、一般式 (VII) の化合物を生成することができ、次にこれをスキーム1に示された方法a) に従って一般式 (I) の最終化合物に変換することができる。

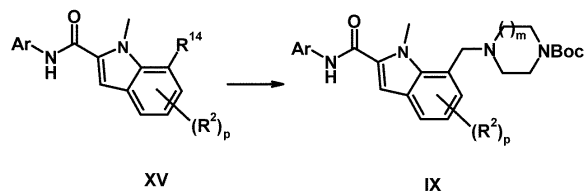
【0318】

一般式 (IX) の化合物を、スキーム6 [ここで、Ar、R² 及びpは、本明細書上記で定義されたとおりであり、mは、1又は2を意味し、そしてR¹⁻⁴ は、-OS(O)₂CF₃、Br又はIを意味する] に示されている本発明の方法f) に従い、一般式 (XV) の化合物から出発して調製することができる。

40

【0319】

【化108】



スキーム6（方法f））

【0320】

このために、一般式（XV）の化合物を、酢酸パラジウム（II）の存在下で、及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル（XPhos）、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、1, 3-ビス-（ジフェニルホスフィノ）-プロパン又は1, 1'-ビス-（ジフェニルホスフィノ）-フェロセン、しかし好ましくは2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル（XPhos）のようなリガンドの存在下で、及び炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン又はN, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、しかし好ましくは炭酸セシウムのような塩基の存在下で、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、シクロペンチル-メチル-エーテル、アセトニトリル又はN, N-ジメチルホルムアミド、しかし好ましくはテトラヒドロフラン又はシクロペンチル-メチル-エーテルのような溶媒中にて、場合により水を添加し、50℃～150℃の間、しかし好ましくは70℃～120℃の間の温度で、（（4-（tert-ブトキシカルボニル）-ピペラジイン-1-イル）-メチル）-トリフルオロホウ酸カリウム（調製について：Org. Lett. 2007, 9, 1597-1600を参照のこと）又は（（4-（tert-ブトキシカルボニル）-ホモピペラジイン-1-イル）-メチル）-トリフルオロホウ酸と反応させて、一般式（IX）（Org. Lett. 2007, 9, 1597-1600も参照のこと）の化合物を得る。

【0321】

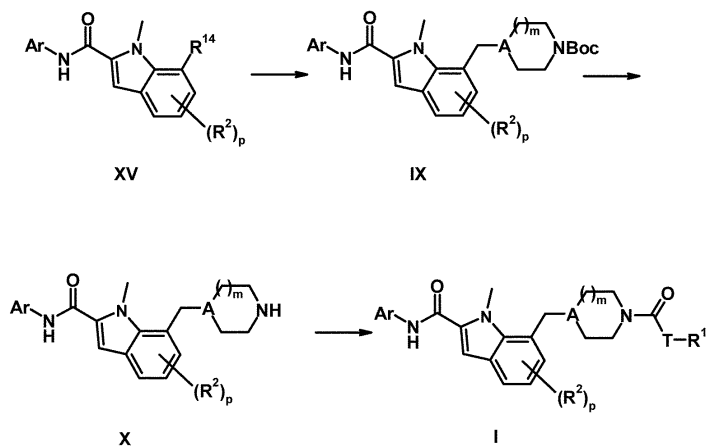
このようにして調製した一般式（IX）の化合物を、次にスキーム1に示されている方法a）に従って反応させて、一般式（I）の最終化合物を生成することができる。

【0322】

一般式（I）の化合物はまた、スキーム7〔ここで、Ar、T、R²、p、m及びR¹は、本明細書上記で定義されているとおりであり、Aは、-C(H)-を意味し、R¹⁴は、-OS(O)₂CF₃、Br又はIを意味する〕に概説されている本発明の方法g）に従い、一般式（XV）の化合物から出発して調製することができる。

【0323】

【化109】



スキーム7（方法g））

10

20

30

40

50

【0324】

このために、一般式 (XV) の化合物を、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] -パラジウム (II) ジクロリド-ジクロロメタン錯体、ビス-トリ-tert-ブチルホスフィン-パラジウム (0)、ビス-トリ-シクロヘキシルホスフィン-パラジウム (0)、[1, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン] パラジウム (II) ジクロリド又は[1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] パラジウム (II) ジクロリド、しかし好ましくは[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] -パラジウム (II) ジクロリド-ジクロロメタン錯体のような触媒の存在下で、及び例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン又はN, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、しかし好ましくは炭酸カリウムのような塩基の存在下で、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル又はN, N-ジメチルホルムアミドのような溶媒中にて、場合により水を添加して、30℃~150℃の間、しかし好ましくは50℃~120℃の間の温度で、4-(9-ボラビシクロ [3. 3. 1] ノナン-9-イルメチル) -ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (還流温度でテトラヒドロフラン中での4-メチレン-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルと9-ボラビシクロ [3. 3. 1] ノナンとの反応から得た) 又は4-(9-ボラビシクロ [3. 3. 1] ノナン-9-イルメチル) -アゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル (還流温度でテトラヒドロフラン中での4-メチレン-アゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルと9-ボラビシクロ [3. 3. 1] ノナンとの反応から得た) と反応させて、一般式 (IX) の化合物を得る。

10

20

【0325】

一般式 (IX) の化合物のtert-ブチルオキシカルボニル基を、トリフルオロ酢酸もしくは塩酸のようなでの酸での処理により、又はヨードトリメチルシランでの処理により、場合により、塩化メチレン、1, 4-ジオキサン、メタノール又はジエチルエーテルのような溶媒を使用して、開裂する。

【0326】

このようにして得られた一般式 (X) のアミンを、次にアシル化して、一般式 (I) の化合物を生成する。アシル基は、一般式 (X) の化合物と、例えば、酸塩化物又は酸無水物のようなアシル化試薬との反応により導入することができる。反応は、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン又はN, N-ジイソプロピル-N-エチルアミンのような塩基の存在下で、及びジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン又はN, N-ジメチルホルムアミドのような溶媒中にて、-30℃~120℃の間、しかし好ましくは0℃~80℃の間の温度で、実施することができる。

30

【0327】

代替的には、反応は、酸を用いたアシル化により実施することができる。このために、この酸は、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム-テトラフルオロボラート (TBTU)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム-ヘキサフルオロホスファート (HBTU)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム-ヘキサフルオロホスファート (HATU)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウム-ヘキサフルオロホスファート (BOP)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリピロリジノホスホニウム-ヘキサフルオロホスファート (PyBOP) 又はn-プロピルホスホン酸無水物の添加によりインサイチューで活性化され、そして例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N-メチルピロリドン又はジメチルスルホキシド、しかし好ましくはN, N-ジメチルホルムアミド又はN-メチルピロリドンのような双極性非プロトン性溶媒中にて、トリエチルアミン又はN, N-ジイソプロ

40

50

ピル-N-エチル-アミンのような塩基の存在下で、場合により、4-N, N-ジメチルアミノピリジンのような触媒の存在下で、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ の間、しかし好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、一般式(X)の化合物と反応させる。

【0328】

アミノカルボニル基を、場合により、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン又はN, N-ジイソプロピル-N-エチル-アミンのような塩基の存在下で、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン又はN, N-ジメチルホルムアミドのような溶媒中にて、 $-30^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ の間、しかし好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、イソシアナートと反応させることにより導入することができる。

【0329】

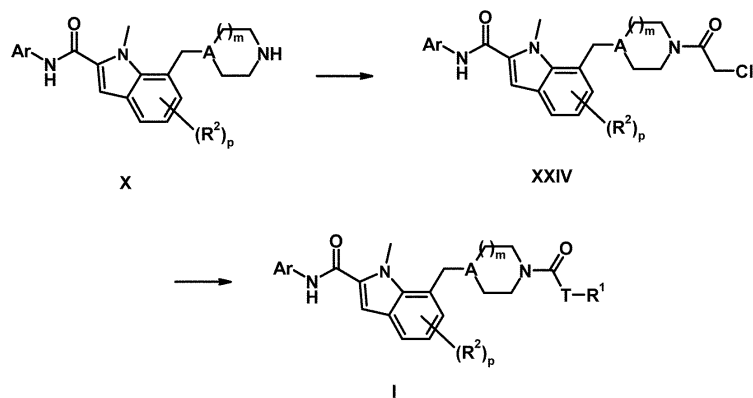
代替的には、アミノカルボニル基は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサンのような溶媒中にて、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン又はN, N-ジイソプロピル-N-エチル-アミン、しかし好ましくはN, N-ジイソプロピル-N-エチル-アミンのような塩基の存在下で、一般式(X)の化合物とホスゲン、ジホスゲン又はトリホスゲンと反応させることにより、そしてそれに続いて、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の間、しかし好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、アミンでの処理により、得る。

【0330】

一般式(I)の化合物はまた、スキーム8[ここで、Ar、A、 R^2 、p及びmは、本明細書上記で定義されているとおりであり、Tは、 $-\text{CH}_2-$ を意味し、そして R^1 は、場合により置換されている環状アミンを意味する]に示されている本発明の方法h)に従い、一般式(X)の化合物から出発して調製することができる。

【0331】

【化110】



スキーム8 (方法h))

【0332】

このために、一般式(X)の化合物を、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサンのような溶媒中にて、例えばトリエチルアミン又はN, N-ジイソプロピル-N-エチル-アミンのような塩基の存在下で、場合により、4-N, N-ジメチルアミノピリジンのような触媒の存在下で、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ の間、しかし好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、クロロ酢酸クロリドと反応させて、一般式(XXIV)の化合物を生成する。次にこれらを、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン又はN, N-ジメチルホルムアミド、しかし好ましくはN, N-ジメチルホルムアミドのような溶媒中にて、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン又はN, N-ジイソプロピル-N-エチル-アミン、しかし好ましくは炭酸カリウムのような塩基の存在下で、 $-30^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の間、しかし好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、適切な環状アミンと反応させて、一般式(I)の化合物を生成する。

【0333】

本明細書中に前記の反応において、カルボキシ、カルボニル、ヒドロキシ、アミノ又はアルキルアミノ基のような存在する任意の反応性基は、反応の間、反応後に再び開裂される従来の保護基により保護することができる。

【0334】

例えば、カルボキシ基の保護基は、メチル、エチル、tert-ブチル又はベンジル基であることができる。

【0335】

例えば、ケトン又はアルデヒドのカルボニル基の保護基は、例えば、メタノール、グリコール又はプロパン-1, 3-ジオールから誘導されたケタール又はアセタールであること

10

【0336】

例えば、脂肪族ヒドロキシ基の保護基は、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル、メチル、アリル、ベンジル、4-メトキシベンジル、トリチル、メトキシメチル、エトキシメチル、2-トリメチルシリルエトキシメチル又はテトラヒドロピラニル基であることができる。

【0337】

フェノールOH基の適切な保護基は、脂肪族ヒドロキシ基について既に記述した保護基に加えて、メチルスルホニル、トシル及びトリフルオロメチルスルホニルである。

【0338】

20

アミノ又はアルキルアミノ基の適切な保護基には、例えば、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンジル、4-メトキシベンジル又は2, 4-ジメトキシベンジル基が挙げられる。

【0339】

カルボキシメチル又はカルボキシエチル単位は、例えば、水溶液（例えば、水、メタノール/水、イソプロパノール/水、酢酸/水、テトラヒドロフラン/水又は1, 4-ジオキサン/水、しかし好ましくはメタノール/水）中にて、トリフルオロ酢酸、塩酸もしくは硫酸のような酸の存在下で、又は水酸化リチウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム、しかし好ましくは水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属塩基の存在下で加水分解的に、或いは、例えばヨードトリメチルシランの存在下で非プロトン的に、0~120℃の間の温度、好ましくは10~100℃の間の温度で開裂することができる。

30

【0340】

ベンジル、メトキシベンジル又はベンジルオキシカルボニル基を、パラジウム担持炭、水酸化パラジウム又は酸化白金のような触媒の存在下で、メタノール、エタノール、酢酸エチル又は氷酢酸のような適切な溶媒中にて、場合により、塩酸のような酸を添加し、0~100℃の間、しかし好ましくは20~60℃の間の温度で、及び1~7bar、好ましくは1~3barの水素圧下で、例えば水素を用いる水素化分解により有利に開裂させる。例えばアニソール、チオアニソール又はペンタメチルベンゼンのような捕捉剤（mopping up）の存在下で、ヨウ化トリメチルシリル、三塩化ホウ素又は三フッ化ホウ素を使用して

40

【0341】

tert-ブチル又はtert-ブチルオキシカルボニル基は、好ましくはトリフルオロ酢酸もしくは塩酸のような酸での処理によるか、又はヨードトリメチルシランでの処理により、場合により、塩化メチレン、1, 4-ジオキサン、メタノールもしくはジエチルエーテル

50

のような溶媒を使用して、開裂する。

【0342】

使用される任意のアセタール又はケタール保護基は、好ましくは、例えば、水、イソプロパノール／水、テトラヒドロフラン／水又は1, 4-ジオキサン／水のような水溶液中にて、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸又は硫酸のような酸の存在下にて、0～120℃の間、好ましくは10～100℃の間の温度で開裂する。

【0343】

第三級アミンのメチル基は、クロロギ酸1-クロロエチルでの処理により開裂することができる。HBr又はBr₃は、メチルエーテルを開裂するのに特に適している。

【0344】

更に、得られた一般式(I)の化合物、又は一般式(I)の化合物の合成からの中間生成物は、既に本明細書に前述のように、その鏡像異性体及び／又はジアステレオマーに分割することができる。したがって、例えば、cis/trans混合物は、そのcis及びtrans異性体に分割することができ、そして少なくとも1個の立体中心を有する化合物は、その鏡像異性体に分割することができる。

【0345】

したがって、例えば、得られたcis/trans混合物は、クロマトグラフィーによりそのcis及びtrans異性体に分割することができ、ラセミ化合物として生じた一般式(I)の化合物、又は一般式(I)の化合物の合成からの中間生成物は、それ自体公知の方法(N. L. Allinger and E. L. Eliel in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971を参照)により、それらの光学対掌体に分離することができ、そして少なくとも2個の不斉炭素原子を有する一般式(I)の化合物、又は一般式(I)の化合物の合成からの中間生成物は、それ自体公知の方法を使用して、例えばクロマトグラフィー及び／又は分別結晶化により、物理化学的差異に基づいて、それらのジアステレオマーに分割することができ、そしてこれらの化合物がラセミ形態で得られる場合、続いてそれらを上述された鏡像異性体に分割することができる。

【0346】

鏡像異性体は、好ましくは、キラル相のカラムクロマトグラフィーによるか、又は光学的に活性な溶媒からの再結晶化によるか、又は例えばエステルもしくはアミドのような塩もしくは誘導体を形成する光学的に活性な物質をラセミ化合物と反応させ、そしてこのようにして得られた塩もしくは誘導体のジアステレオマー混合物を、例えばそれらの溶解性の差に基づいて分離することにより分離されるが、一方、遊離対掌体は、適切な試薬の作用により純粋なジアステレオマー塩又は誘導体から遊離されうる。光学的に活性な物質の例には、その光学的に活性な酸及び活性化誘導体又は光学的に活性なアルコールが含まれる。慣用的に使用される光学的に活性な酸は、例えば、D-及びL-型の酒石酸もしくはジベンゾイル酒石酸、ジ-*o*-*p*-トリル酒石酸、マレイン酸、マンデル酸、カンファースルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸又はキナ酸である。光学的に活性なアルコールは、例えば、(+)又は(-)-メントールであることができ、そしてアミドの光学的に活性なアシル基は、例えば、(+)又は(-)-メンチルオキシカルボニルであることができる。

【0347】

なお更に、得られた一般式(I)の化合物、又は一般式(I)の化合物の合成からの中間生成物は、その塩に、特に医薬的使用のために無機又は有機酸とのその生理学的に許容しうる塩に、変換することができる。この目的のために使用することができる酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸が挙げられる。

【0348】

更に、得られた一般式(I)の新たな化合物、又は一般式(I)の化合物の合成からの中間生成物は、それらがカルボキシ基を含有している場合、所望であれば、無機又は有機塩基とのその塩に、特に医薬的使用のためにその生理学的に許容しうる塩に、変換するこ

10

20

30

40

50

とができる。この目的のために使用することができる適切な塩基には、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アルギニン、シクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミンが挙げられる。

【0349】

出発物質として使用される一般式 (V)、(XI)、(XVII) 及び (XXII) の化合物は、ある程度文献から公知であり、又は文献から公知の方法により及び実施例に記載されている方法と同様にして、場合により保護基の更なる導入を行って調製することができる。

【0350】

実験部

10

HP LC 方法：

方法1： カラム：Merck Cromolith Speed ROD、RP18e、50×4.6mm；1.5ml/分；UV検出：230nm/254nm；溶離剤A：水（0.1%ギ酸）、溶離剤B：アセトニトリル（0.1%ギ酸）

勾配：	時間（分）	%溶離剤B
	0.00	10
	4.50	90
	5.00	90
	5.50	10

【0351】

20

方法2： カラム：Agilent Zorbax Bonus RP、50×2.1mm、3.5μm；1.2ml/分；UV検出：230nm/254nm；溶離剤A：水（0.1%ギ酸）、溶離剤B：アセトニトリル（0.1%ギ酸）

勾配：	時間（分）	%溶離剤B
	0.00	10
	4.50	99
	5.00	99
	5.50	10

【0352】

方法3： 分取HP LC

30

カラム：XBridge Prep C18、225g 分離材料、300×50mm、5μm；120ml/分；UV検出：230nm/254nm、溶離剤A：水（0.45%濃アンモニア）、溶離剤B：アセトニトリル

勾配：	時間（分）	%溶離剤B	流速
	0.00	10	60ml/分
	2.00	10	60ml/分
	3.00	10	120ml/分
	3.50	10	120ml/分
	22.00	100	120ml/分
	25.50	100	120ml/分
	26.50	10	120ml/分
	30.00	10	120ml/分

40

【0353】

方法4： 分取 HP LC

カラム：Waters Symmetrie C18、150×50mm、7μm；120ml/分；質量制御分画（MS：Thermo Finnigan Surveyor MSQ）；溶離剤A：水（0.14%ギ酸）、溶離剤B：アセトニトリル

勾配：	時間（分）	%溶離剤B	流速
	0.00	10	120ml/分
	2.00	10	120ml/分

50

9. 0 0	9 5	1 2 0 ml / 分
1 1. 5 0	9 5	1 2 0 ml / 分
1 2. 0 0	5	1 2 0 ml / 分
1 4. 0 0	5	1 2 0 ml / 分

【0354】

方法5： カラム：Waters Xbridge C18、50×4.6mm、3.5μm；1.5ml/分；
UV検出：DAD 210～500nm；溶離剤A：水（0.032%アンモニア）、溶離剤B：
：アセトニトリル

勾配：	時間（分）	%溶離剤B
	0. 0 0	0
	2. 0 0	1 0 0
	3. 0 0	1 0 0

10

【0355】

方法6： カラム：Waters Xbridge C18、30×4.6mm、2.5μm；1.2ml/分；
UV検出：DAD 190～400nm；溶離剤A：水（0.1%アンモニア）、溶離剤B：ア
セトニトリル

勾配：	時間（分）	%溶離剤B
	0. 0 0	5
	0. 1 5	5
	4. 0 0	9 0
	4. 2 0	9 0
	4. 3 0	5
	5. 0 0	5

20

【0356】

方法7： 分取HPLC

カラム：Microsorb 100 C18、225g 分離材料、250×41.4mm、8μm；120ml/分；UV検出：230nm/254nm、溶離剤A：水（0.14%トリフル
オロ酢酸）、溶離剤B：アセトニトリル

勾配：直線勾配（30分間以内、10%溶離剤B～100%溶離剤B）

【0357】

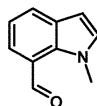
出発化合物の調製例

実施例I

1-メチル-1H-インドール-7-カルボアルデヒド

【0358】

【化111】



【0359】

1H-インドール-7-カルボアルデヒド20gを、N,N-ジメチルホルムアミド160mlに溶解し、カリウム-tert-ブトキシド15.5gとバッチ式にアルゴン下で混ぜ合わせた。添加が終了した後、混合物を攪拌しながら20分間放置し、次にヨウ化メチル8.7mlを滴下した。次に混合物を攪拌しながら周囲温度で12時間放置し、次に水と酢酸エチルで分液した。水相を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を水から抽出した。このようにして得られた固体を、吸引濾過し、減圧下で乾燥させた。

収量：20g（理論値の91%）

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 160 [M+H]⁺

40

50

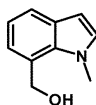
【0360】

実施例 I I

(1-メチル-1H-インドール-7-イル)-メタノール

【0361】

【化112】



【0362】

10

1-メチル-1H-インドール-7-カルボアルデヒド 10.8 g を、エタノール 150 ml に溶解し、0℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム 1.3 g とバッチ式に混ぜ合わせた。添加が終了した後、冷却浴を取り外し、混合物を周囲温度で更に2時間攪拌した。次に1M 水酸化ナトリウム溶液 68 ml を加え、混合物を10分間攪拌し、次にエタノールの大部分を減圧下で除去した。残留物を水と酢酸エチルで分液し、水相を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。次に溶媒を減圧下で除去し、残留物を減圧下で乾燥させた。

収量：10.5 mg (理論値の96%)

HPLC (方法1)：保持時間 = 2.67分

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z = 162 [M+H]⁺

20

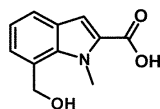
【0363】

実施例 I I I

7-ヒドロキシメチル-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸

【0364】

【化113】



【0365】

30

アルゴン下、ジエチルエーテル 80 ml 中の (1-メチル-1H-インドール-7-イル)-メタノール 4 g の溶液を、ヘキサン中の n-ブチルリチウムの 1.6M 溶液 76 ml に 0℃で滴下し、その間温度が 35℃を超えないようにした。次に混合物を周囲温度で更に12時間攪拌し、このようにして得られた溶液を、ジエチルエーテル 100 ml 中の粉碎したドライアイス 30 g に注いだ。全てのドライアイスが溶解するまで混合物を攪拌し、次に水 40 ml の添加により反応を停止させた。相を分離し、有機相を水 20 ml で2回抽出した。合わせた水相を吸引濾過し、濾液を濃塩酸で pH 2 に調整した。沈殿した固体を吸引濾過し、減圧下で乾燥させた。

収量：1.93 mg (理論値の47%)

質量スペクトル (ESI⁻)：m/z = 204 [M-H]⁻

40

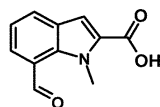
【0366】

実施例 I V

7-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸；N-メチル-モルホリン塩

【0367】

【化114】



【0368】

50

7-ヒドロキシメチル-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 1.9 g、N-メチル-モルホリン-N-オキシド 1.63 g 及びモレキュラーシーブ (3 Å) 400 mg を、ジクロロメタン 10 ml に溶解し、テトラ-n-プロピルアンモニウム-ペルテン酸 260 mg と混ぜ合わせた。混合物を周囲温度で 12 時間攪拌し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール (95:1~80:20) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。

収量: 1.45 g (理論値の 51%)

HPLC (方法 2): 保持時間 = 2.75 分

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 204 [M+H]⁺

【0369】

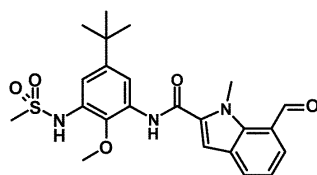
10

下記化合物を実施例 IV と同様にして得た:

(1) 7-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0370】

【化115】



20

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 458 [M+H]⁺

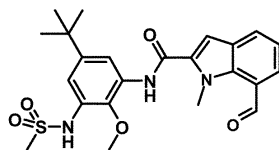
【0371】

実施例 V

7-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0372】

【化116】



30

【0373】

7-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (N-メチル-モルホリン塩) 1.45 g を、N,N-ジメチルホルムアミド 8 ml に溶解し、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム-ヘキサフルオロホスファート (HATU) 2.72 g、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) 2.45 ml 及び 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAT) 324 mg と混ぜ合わせた。混合物を攪拌しながら周囲温度で 15 分間放置し、次に N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-メタンスルホンアミド塩酸塩 1.47 g を加えた。反応物を 50 °C に 12 時間加熱し、次に水と酢酸エチルで分液した。有機相を、1N 塩酸、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を、シクロヘキサン/酢酸エチル (70:30~20:80) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。

40

収量: 1.43 g (理論値の 66%)

HPLC (方法 2): 保持時間 = 3.37 分

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 458 [M+H]⁺

【0374】

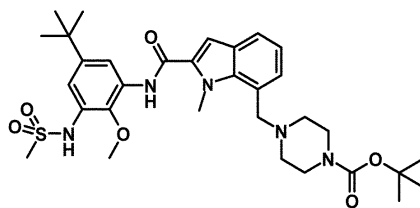
実施例 VI

50

4- [2- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルメチル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0375】

【化117】



10

【0376】

7-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド 1.1 g を、1, 2-ジクロロエタン 50 ml に溶解し、氷酢酸 2.63 ml 及び 1, 2-ジクロロエタン 20 ml 中のピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 4.48 g の溶液と混ぜ合わせた。混合物を周囲温度で 30 分間攪拌し、次にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 2.04 g をバッチ式に加えた。次に混合物を攪拌しながら 4 時間放置し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の添加により反応を停止させた。十分な量の酢酸エチルを加え、相を分離した。水相を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下で除去し、残留物を、シクロヘキサン/酢酸エチル (80:20~20:80) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。

20

収量: 1.13 g (理論値の 75%)

R_f 値: 0.30 (シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル 6:4)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 628 [M+H]⁺

【0377】

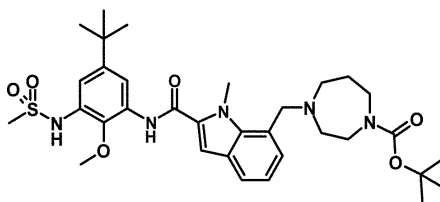
下記化合物を実施例 V I と同様にして得た:

(1) 4- [2- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルメチル]-[1, 4] ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル

30

【0378】

【化118】



R_f 値: 0.50 (シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル 1:1)

40

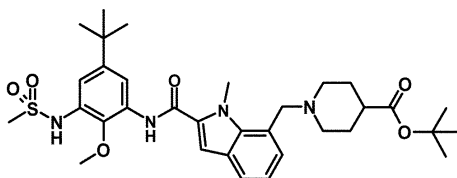
質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 642 [M+H]⁺

【0379】

(2) 1- [2- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルメチル]-ピペリジン-4-カルボン酸tert-ブチル

【0380】

【化 1 1 9】



HPLC（方法1）：保持時間＝3.22分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝627 [M+H]⁺

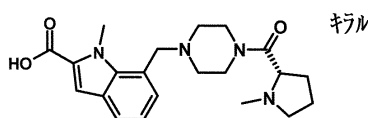
10

【0381】

(3) (S)-1-メチル-7-[4-(1-メチルピロリジン-2-カルボニル)-
 -ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸

【0382】

【化 1 2 0】



【0383】

20

7-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸及び(1-メチルピロリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イルメタノンを、反応パートナーとして使用した。反応が終了した後、溶媒を減圧下で除去し、残留物を少量のジクロロメタン/メタノール 80：20に取った。溶液を短いシリカゲル層に加え、減圧により真空吸引フラスコの中に吸引させた。次にジクロロメタン/メタノール/水 1：1：0.1を、数回の少量バッチに分けて加え、再び溶液を減圧により真空吸引フラスコの中に吸引させた。生成物を含有している画分を合わせ、減圧下で濃縮した。

HPLC（方法6）：保持時間＝1.99分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝385 [M+H]⁺

【0384】

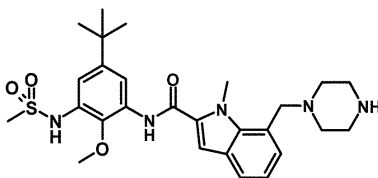
30

実施例 V I I

1-メチル-7-ピペラジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-カルボン酸（5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル）-アミド

【0385】

【化 1 2 1】



40

【0386】

4-[2-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルメチル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 1.13 gを、イソプロパノール中のHClの5M溶液20mlに溶解し、周囲温度で12時間攪拌した。次に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で混合物をpH9に調整し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。

収量：955mg（理論値の101%）

HPLC（方法2）：保持時間＝1.88分

50

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 528 [M+H]⁺

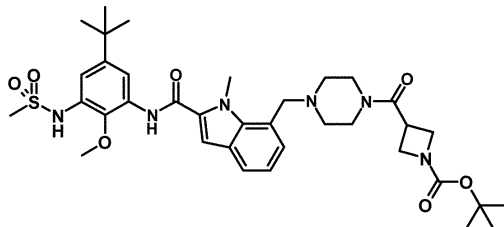
【0387】

実施例VII

3- {4- [2- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルメチル]-ピペラジン-1-カルボニル}-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0388】

【化122】



10

【0389】

1-(tert-ブトキシカルボニル)-アゼチジン-3-カルボン酸153mgを、N,N-ジメチルホルムアミド3mlに溶解し、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N',N'-テトラメチルウロニウム-テトラフルオロボラート(TBTU)244mg及びN,N-ジイソプロピル-エチルアミン(DIEA)245μLと混ぜ合わせた。混合物を攪拌しながら20分間放置し、次に1-メチル-7-ピペラジニン-1-イルメチル-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド150mgを加え、混合物を12時間攪拌した。次にそれを水と酢酸エチルで分液し、水相を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。次に溶媒を減圧下で除去し、残留物を、シクロヘキサン/酢酸エチル70:30~0:100を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。

20

収量: 243mg (理論値の90%)

R_f 値: 0.80 (シリカゲル、酢酸エチル)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 711 [M+H]⁺

30

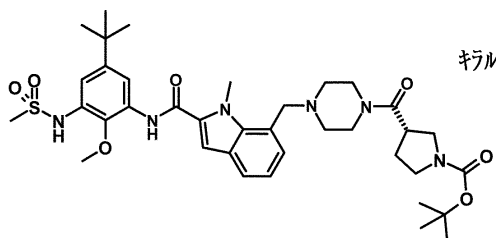
【0390】

下記化合物を実施例VIIと同様にして得た:

(1) (S)-3- {4- [2- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルメチル]-ピペラジニン-1-カルボニル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0391】

【化123】



40

HPLC (方法1): 保持時間=3.40分

【0392】

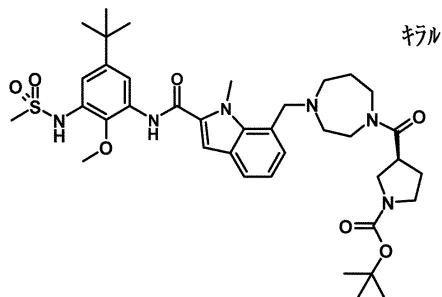
(2) (S)-3- {4- [2- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルメチル]-[1,4]ジアゼパン-1-カルボニル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブ

50

チル

【0393】

【化124】



10

R_f 値：0.70（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／（メタノール中のアンモニア（飽和））95：5：0.1）

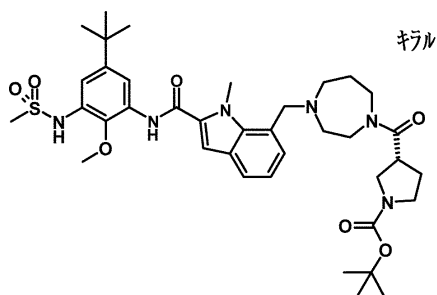
【0394】

(3) (R)-3-{4-[2-(5-tert-butyl-3-methylsulfonylaminophenyl)-2-methoxyphenyl]-1-methyl-1H-indol-7-ylmethyl}-1-pyrrolidinecarboxylic acid tert-butyl ester

20

【0395】

【化125】



30

R_f 値：0.73（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／（メタノール中のアンモニア（飽和））95：5：0.1）

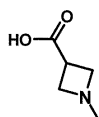
【0396】

実施例IX

1-メチルーアゼチジン-3-カルボン酸

【0397】

【化126】



40

【0398】

アゼチジン-3-カルボン酸200mgを、メタノール10mlに溶解し、ホルムアルデヒドの37%水溶液165μL及び10%パラジウム担持炭20mgと混ぜ合わせ、水素の取り込みが終了するまで4barで水素化した。次に触媒を吸引濾過により除去し、溶媒を減圧下で除去し、残留物をメタノール及びトルエンに取り、溶媒を再び減圧下で除去した。収量：214mg（理論値の94%）

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 116 [M+H]⁺

【0399】

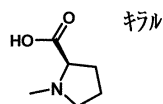
50

下記化合物を実施例 I Xと同様にして得た：

(1) (R) - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸

【0400】

【化127】



質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 130 [M+H]⁺

【0401】

10

(2) 1 - メチル - アゼチジン - 2 - カルボン酸

【0402】

【化128】



質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 116 [M+H]⁺

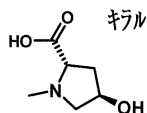
【0403】

(3) (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸

20

【0404】

【化129】



質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 146 [M+H]⁺

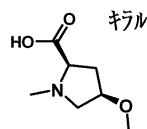
【0405】

(4) (2R, 4R) - 4 - メトキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸塩酸塩

30

【0406】

【化130】



【0407】

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 160 [M+H]⁺

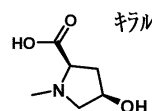
【0408】

40

(5) (2R, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸

【0409】

【化131】

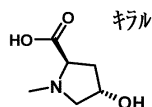


質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 146 [M+H]⁺

【0410】

50

(6) (2R, 4S) - 4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸
 【0411】
 【化132】

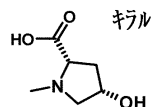


質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 146 [M+H]⁺

【0412】

10

(7) (2S, 4S) - 4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸
 【0413】
 【化133】



質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 146 [M+H]⁺

【0414】

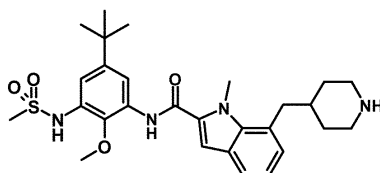
20

実施例 X

1-メチル-7-ピペリジン-4-イルメチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0415】

【化134】



30

【0416】

4-[2-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルメチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル 1.6 g を、ジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 1.34 ml と混ぜ合わせ、周囲温度で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をメタノールに溶かし、1N 水酸化ナトリウム溶液で pH 12 に調整した。混合物を 1 時間攪拌し、メタノールを減圧下で除去し、残留物を水とジクロロメタンで分液する。次に水相をジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。

40

収量：1.6 g (理論値の 119%)

HPLC (方法 1) : 保持時間 = 2.83 分

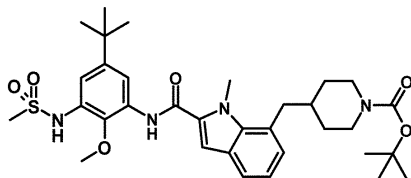
【0417】

実施例 XI

4-[2-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルメチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0418】

【化 1 3 5】



【0 4 1 9】

4-メチレン-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル620mgとテトラヒドロフラン中の9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンの0.5M溶液6.3mlの混合物を、アルゴン下、80℃に1時間加熱した。このようにして調製した溶液を、アルゴン下、N,N-ジメチルホルムアミド12ml及び水1.2ml中の2-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルトリフルオロメタンスルホナート1.8g、炭酸カリウム3.5g、及び[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)とジクロロメタンとの錯体(1:1)253mgの混合物に加えた。混合物を60℃に3時間加熱し、溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルに取り、不溶性成分を濾別した。濾液を水で2回、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下で除去し、残留物を、シクロヘキサン/酢酸エチル80:20~20:80を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。

10

収量: 1.6g (理論値の82%)

HPLC (方法1): 保持時間=5.15分

質量スペクトル(ESI⁻): m/z = 625 [M-H]⁻

20

【0 4 2 0】

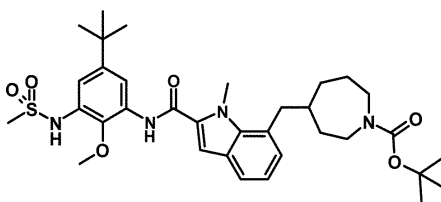
下記化合物を実施例XIと同様にして得た:

(1) 4-[2-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルメチル]-アゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0 4 2 1】

【化 1 3 6】

30



【0 4 2 2】

2-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルトリフルオロメタンスルホナートの代わりに7-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミドを使用し、そして4-メチレン-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの代わりに4-メチレン-アゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルを使用した。

40

R_f 値: 0.40 (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール 98:2)

質量スペクトル(ESI⁻): m/z = 639 [M-H]⁻

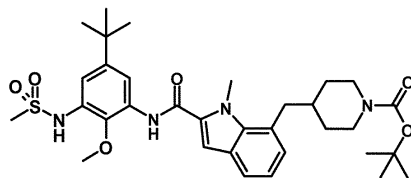
【0 4 2 3】

(2) 4-[2-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルメチル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0 4 2 4】

50

【化 1 3 7】



【0 4 2 5】

2-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルトリフルオロメタンスルホナートの代わりに7-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミドを使用した。

10

HPLC (方法1) : 保持時間 = 5.14分

質量スペクトル (ESI⁻) : m/z = 625 [M-H]⁻

【0 4 2 6】

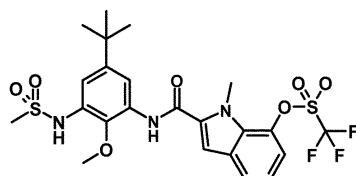
実施例XII

2-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルトリフルオロメタンスルホナート

20

【0 4 2 7】

【化 1 3 8】



【0 4 2 8】

アルゴン下、7-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド1.75g (調製については、米国特許第20040186114号を参照のこと)を、テトラヒドロフラン30mlに溶解し、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド1.82g、トリエチルアミン1.4mlと順次混ぜ合わせ、70℃に12時間加熱した。次にN-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド700mg及びトリエチルアミン550μLを更に加え、混合物を70℃に12時間更に加熱した。次に溶媒を減圧下で除去し、残留物を、シクロヘキサン/酢酸エチル 80:20~40:60を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。

30

収量: 2g (理論値の88%)

HPLC (方法1) : 保持時間 = 4.90分

40

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 578 [M+H]⁺

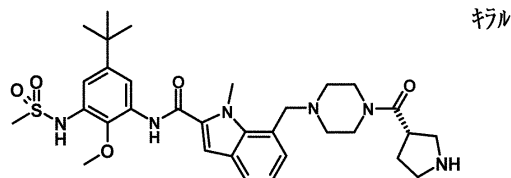
【0 4 2 9】

実施例XIII

(S)-1-メチル-7-[4-(ピロリジン-3-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0 4 3 0】

【化 1 3 9】



【0 4 3 1】

(S)-3-{4-[2-(5-tert-butyl-3-methylsulfonylamino-2-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-indol-7-ylmethyl]-piperazin-1-yl}pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester 220 mgを、ジクロロメタン 5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 231 μ L と混ぜ合わせ、周囲温度で 12 時間攪拌した。次に溶媒を減圧下で除去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンで分液し、30 分間激しく攪拌した。相を分離し、水相をジクロロメタンで 2 回抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させた。次に溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／（メタノール－濃アンモニア 9：1）90：10～80：20）に付した。

収量：104 mg（理論値の 55 %）

HPLC（方法 1）：保持時間＝2.36 分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝625 [M+H]⁺

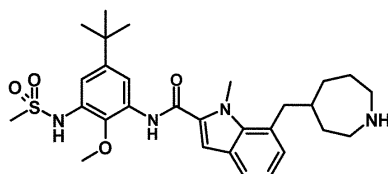
【0 4 3 2】

下記化合物を実施例 X I I I と同様にして得た：

(1) 7-アゼパン-4-イルメチル-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-butyl-3-methylsulfonylamino-2-methoxyphenyl)-アミド

【0 4 3 3】

【化 1 4 0】



【0 4 3 4】

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の代わりに飽和炭酸ナトリウム溶液を使用した。

R_f 値：0.20（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／（メタノール中のアンモニア（飽和））90：10：0.1）

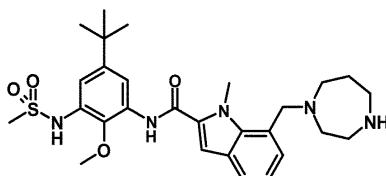
質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝541 [M+H]⁺

【0 4 3 5】

(2) 7-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-butyl-3-methylsulfonylamino-2-methoxyphenyl)-アミド

【0 4 3 6】

【化 1 4 1】



10

20

30

40

50

【0437】

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の代わりに飽和炭酸ナトリウム溶液を使用した。

R_f 値：0.10（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／（メタノール中のアンモニア（飽和））95：5：0.1）

質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 542$ [M+H]⁺

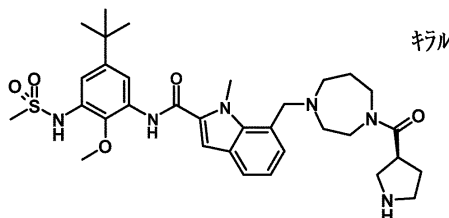
【0438】

(3) (S)-1-メチル-7-[4-(ピロリジン-3-カルボニル)-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0439】

【化142】

10



【0440】

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の代わりに飽和炭酸ナトリウム溶液を使用した。

R_f 値：0.10（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／（メタノール中のアンモニア（飽和））95：5：0.1）

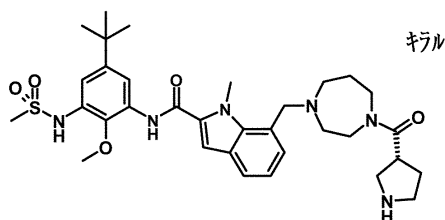
【0441】

(4) (R)-1-メチル-7-[4-(ピロリジン-3-カルボニル)-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0442】

【化143】

20



30

【0443】

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の代わりに飽和炭酸ナトリウム溶液を使用した。

R_f 値：0.10（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／（メタノール中のアンモニア（飽和））95：5：0.1）

【0444】

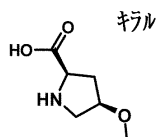
実施例XIV

(2R, 4R)-4-メトキシピロリジン-2-カルボン酸塩酸塩

【0445】

【化144】

40



【0446】

50

(2R, 4R) - 4 - メトキシ - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 8.72 g を、テトラヒドロフラン 60 ml に溶解し、6M 塩酸水溶液 60 ml を滴下しながら混ぜ合わせ、周囲温度で 4 時間攪拌した。次に溶媒を減圧下で除去し、残留物をアセトニトリル 100 ml に 2 回溶かし、アセトニトリルは、各回ごとに減圧下で再び除去した。

収量：6.91 g (理論値の 107%)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 146 [M+H]⁺

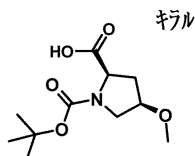
【0447】

実施例 XV

(2R, 4R) - 4 - メトキシ - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル

【0448】

【化145】



【0449】

(2R, 4R) - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 13.72 g を、N, N - ジメチルホルムアミド 150 ml に溶解し、0℃に冷却し、パラフィン油中 50% 分散の水素化ナトリウム 7.12 g とバッチ式に混ぜ合わせた。混合物を周囲温度で 20 分間攪拌し、次にヨウ化メチル 14.77 ml をそこに加えた。次に混合物を攪拌しながら 18 時間放置し、更なるヨウ化メチル 1.47 ml を滴下し、混合物を更に 6 時間攪拌した。次にそれを水で希釈し、水相を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下で除去した。残留物をメタノール 600 ml に溶解し、4M 水酸化ナトリウム水溶液 74 ml と混ぜ合わせ、周囲温度で 3 日間攪拌した。減圧下でメタノールの除去後、残留物を水で希釈し、飽和硫酸水素カリウム水溶液で酸性化した。それを酢酸エチルで 3 回抽出し、次に合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次に溶媒を減圧下で除去した。次に混合物をメタノール 500 ml にもう一度溶かし、4M 水酸化ナトリウム水溶液 74 ml と混ぜ合わせ、12 時間攪拌した。更なる 4M 水酸化ナトリウム水溶液 74 ml を加え、混合物を 50℃に 5 時間加熱した。メタノール約 200 ml を減圧下で除去し、混合物を更に 12 時間攪拌した。次に残留メタノールを減圧下で除去し、残留物を水で希釈し、ジエチルエーテルで 1 回洗浄した。水相を飽和硫酸水素カリウム水溶液で酸性化し、酢酸エチルで 4 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取 HPLC (方法 4; 注入 1 回につき 500 mg) により精製した。

収量：7.97 g (理論値の 55%)

質量スペクトル (ESI⁻) : m/z = 244 [M-H]⁻

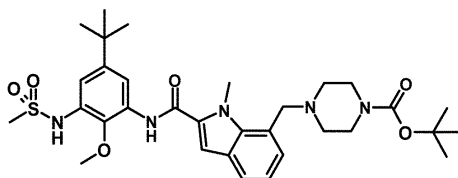
【0450】

実施例 XVI

4 - [2 - (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシフェニルカルバモイル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 7 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【0451】

【化146】



10

20

30

40

50

【0452】

7-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド 8.99 g 及び ((4-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペラジン-1-イル)-メチル)-トリフルオロホウ酸カリウム (調製については、Org. Lett. 2007, 9, 1597-1600を参照のこと) 5.95 g を、テトラヒドロフラン 150 ml 及び水 15 ml に溶解し、炭酸セシウム 17.3 g と混ぜ合わせ、得られた溶液にアルゴンで 10 分間、管を通して入れた。次に酢酸パラジウム (II) 120 mg 及び 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル (XPhos) 1.23 g を加え、混合物を 80 °C に 12 時間に加熱した。次にそれを水と酢酸エチルで分液し、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を更にそのまま反応させた。

10

収量：13.5 g (理論値の 97%)

HPLC (方法 1)：保持時間 = 3.44 分

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z = 628 [M+H]⁺

【0453】

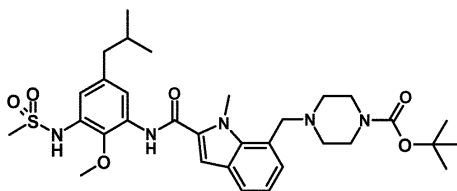
下記化合物を実施例 XVI と同様にして得た：

(1) 4-[2-(5-イソブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルメチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

20

【0454】

【化 147】



HPLC (方法 1)：保持時間 = 3.55 分

30

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z = 628 [M+H]⁺

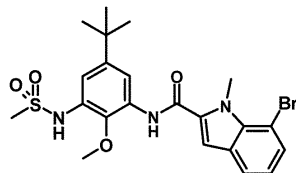
【0455】

実施例 XVI I

7-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0456】

【化 148】



40

【0457】

アルゴン下、7-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 6.15 g を、テトラヒドロフラン 60 ml に溶解し、トリエチルアミン 16.8 及び酢酸エチル中の n-プロピルホスホン酸無水物の 50% 溶液 19 ml と混ぜ合わせ、0 °C で 45 分間攪拌した。次に N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-メタンスルホンアミド 6.59 g をバッチ式に加えた。混合物を、周囲温度になるまで放置し、更に 2.5 時間攪拌した。次に溶媒を減圧下で除去し、残留物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで分液した。沈殿物が沈殿し、これを濾別し、乾燥させた (固体 1 ; 6.

50

29 g)。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、次に硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残留物をエタノールから抽出した。沈殿物を濾別し、少量のエタノールで洗浄し、乾燥させた（固体2；2.7 g）。

収量：8.99 g（理論値の73%）（固体1+2）

HPLC（方法1）：保持時間＝4.80分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝508 [M+H]⁺

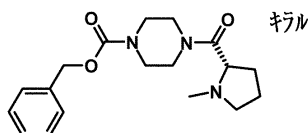
【0458】

下記化合物を実施例XVIIと同様にして得た：

(1) (S)-4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル 10

【0459】

【化149】



【0460】

ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル及び(S)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸を反応物質として使用した。水性処理の後、粗生成物を、有機相を濃縮することにより得て、更にそのまま反応させた。 20

R_f値：0.50（シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/（メタノール中のアンモニア（飽和））90：10：0.1）

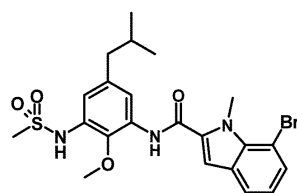
質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝332 [M+H]⁺

【0461】

(2) 7-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-イソブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0462】

【化150】



HPLC（方法1）：保持時間＝4.96分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝508 [M+H]⁺

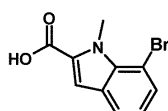
【0463】

実施例XVIII

7-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 40

【0464】

【化151】



【0465】

7-ブロモ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル7.37 gを、N,N-ジメチルホルムアミド50mlに溶解し、0℃に冷却し、水素化ナトリウム1.16 g（鉱油中6 50

0%)と混ぜ合わせた。混合物を20分間攪拌し、次にヨウ化メチル1.78mlを滴下した。次に混合物を周囲温度に達しさせて、12時間攪拌した。次にメタノール80ml及び2N水酸化ナトリウム溶液27.5mlを加え、混合物を周囲温度で3時間攪拌した。メタノールを減圧下で除去し、残留物を水と混合し、沈殿物を吸引濾過した。濾液を酢酸エチルで2回洗浄し、水相を十分量の2N塩酸と混ぜ合わせて、pH2とした。沈殿した固体を吸引濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。

収量：4.26g (理論値の61%)

質量スペクトル (ESI⁻) : m/z = 252 [M-H]⁻

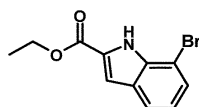
【0466】

実施例XIX

7-ブロモ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル

【0467】

【化152】



【0468】

2-ブロモフェニルヒドラジン11.0g及びp-トルエンスルホン酸一水和物550mgを、トルエン200mlに溶解し、ピルビン酸エチル6.74mlと混ぜ合わせ、水分離器を使用して2時間還流した。混合物を40℃に放冷し、溶液（これは、p-トルエンスルホン酸一水和物44.75gをトルエン300mlに溶解し、水分離器を使用して2時間還流させて得た）と混ぜ合わせた。次に混合物を水分離器を使用して12時間還流した。周囲温度に冷ました後、溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチルに溶かし、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、混合物を活性炭と混ぜ合わせ、15分間攪拌し、珪藻土を通して濾過した。活性炭の添加、攪拌及び濾過のプロセスを更に2回繰り返した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を石油エーテル/ジクロロメタン 7:3に溶かした。シリカゲル30gを加え、混合物を10分間攪拌し、次に珪藻土を通して吸引濾過した。吸引濾過したシリカゲルを、石油エーテル/ジクロロメタン 7:3で洗浄した。溶媒を減圧下で除去した。

収量：7.37g (理論値の47%)

HPLC (方法1) : 保持時間 = 3.82分

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 268 [M+H]⁺

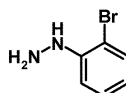
【0469】

実施例XX

2-ブロモフェニルヒドラジン

【0470】

【化153】



【0471】

2-ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩15gを、トルエン400mlに懸濁し、1N水酸化ナトリウム溶液240mlと混ぜ合わせた。混合物を1時間攪拌し、相を分離した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。このようにして得られた粗生成物を、更にそのまま反応させた。

収量：12.12g (理論値の99%)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 187 [M+H]⁺

【0472】

実施例XXI

10

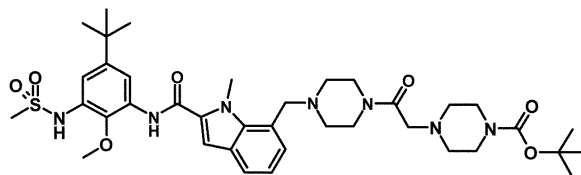
20

30

40

50

4- (2- {4- [2- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルメチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル
【0473】
【化154】



10

【0474】

4-カルボキシメチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル110mgを、N,N-ジメチルホルムアミド2mlに溶解し、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム-テトラフルオロボラート(TBTU)135mg及びN,N-ジイソプロピル-エチルアミン(DIEA)270μLと混ぜ合わせ、20分間攪拌した。次に1-メチル-7-ピペラジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド二塩酸塩200mgを加え、混合物を周囲温度で12時間攪拌し、次に水と酢酸エチルで分液した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア9:1)99:1~90:10)に付した。

20

収量:160mg(理論値の64%)

HPLC(方法1):保持時間=2.79分

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=754[M+H]⁺

【0475】

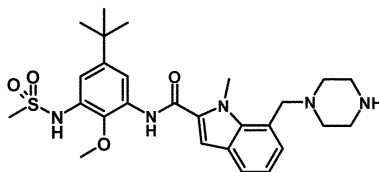
実施例XXII

1-メチル-7-ピペラジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド二塩酸塩

30

【0476】

【化155】



【0477】

4-[2-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルメチル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル2.29gを、イソプロパノール中のHClの5M溶液25mlに溶解し、周囲温度で12時間攪拌した。次に溶媒を減圧下で除去し、残留物をメタノール20mlに2回溶かし、次にこれを再び減圧下で除去した。

40

収量:2.03g(理論値の105%)

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=528[M+H]⁺

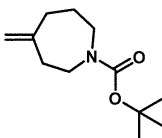
【0478】

実施例XXIII

4-メチレン-アゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0479】

【化 1 5 6】



【0 4 8 0】

アルゴン下、臭化メチルトリフェニルホスホニウム 12.56 g を、テトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、 -14°C に冷却し、ヘキサン中の *n*-ブチルリチウム 2M 溶液 17.58 ml を 45 分間以内に滴下した。混合物を更に 1 時間攪拌し、次にテトラヒドロフラン 20 ml 中の 4-オキソアゼパシン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル 5 g の溶液を滴下した。次に混合物を周囲温度に加熱し、12 時間攪拌した。次にそれを水とヘキサンで分液し、水相をヘキサンで 2 回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残留物を石油エーテル/*tert*-ブチルメチルエーテルを加え攪拌した。固体を吸引濾過し、母液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル 100:0、次に 95:5）に付した。

10

収量：4.2 g（理論値の 85%）

R_f 値：0.35（シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル 95:5）

質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 212$ [M+H]⁺

【0 4 8 1】

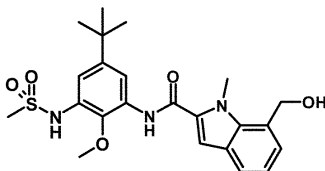
20

実施例 XXIV

7-ヒドロキシメチル-1-メチル-1*H*-インドール-2-カルボン酸-(5-*tert*-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0 4 8 2】

【化 1 5 7】



30

【0 4 8 3】

アルゴン下、2-(5-*tert*-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1*H*-インドール-7-カルボン酸メチル 14.7 g を、テトラヒドロフラン 120 ml に溶解し、 0°C に冷却し、テトラヒドロフラン中の水素化リチウムアルミニウムの 1M 溶液 60 ml を滴下して混ぜ合わせた。混合物を 2 時間攪拌し、次に反応を、2N 水酸化ナトリウム溶液 30 ml の滴下により停止した。次に混合物を 30 分間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、珪藻土を通して濾過した。フィルターケーキをテトラヒドロフラン 60 ml に溶かし、10 分間攪拌し、再び珪藻土を通して吸引濾過した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をメタノールから抽出した。沈殿した固体を濾別し、乾燥させた。

40

収量：8.2 g（理論値の 59%）

質量スペクトル（ESI⁻）： $m/z = 458$ [M-H]⁻

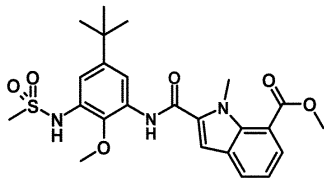
【0 4 8 4】

実施例 XXV

2-(5-*tert*-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1*H*-インドール-7-カルボン酸メチル

【0 4 8 5】

【化 1 5 8】



【0 4 8 6】

メタノール 250ml 及び N, N-ジメチルホルムアミド 50ml 中の 7-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホンイルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド 18.8g の懸濁液に、アルゴンを、10 分間管を通して入れた。次にトリエチルアミン 7.2ml 及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン錯体 2.3g を加え、2bar に圧縮した一酸化炭素を 80℃ で 15 時間入れた。次に溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチルに溶かし、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下で除去し、残留物をメタノールから抽出した。固体を吸引濾過し、少量のメタノールで洗浄し、乾燥させた。

10

収量：14.7g (理論値の 81%)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 488 [M+H]⁺

20

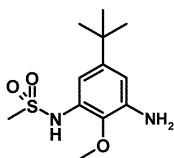
【0 4 8 7】

実施例 XXVI

N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-メタンスルホンアミド

【0 4 8 8】

【化 1 5 9】



30

【0 4 8 9】

N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-メタンスルホンアミド塩酸塩 (J. Med. Chem. 2007, 50(17), 4016-26) 50g を、水 200ml 及び酢酸エチル 600ml に懸濁し、十分量の 4N 水酸化ナトリウム溶液を激しく攪拌しながら加えて、pH 11 とした。次に相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得られた固体を、更にそのまま反応させた。

収量：44g (理論値の 100%)

【0 4 9 0】

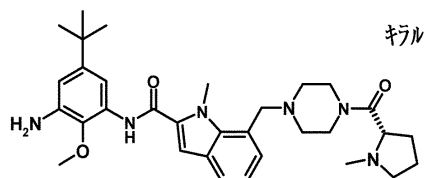
40

実施例 XXVII

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチルピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-アミド三塩酸塩

【0 4 9 1】

【化 1 6 0】



【0 4 9 2】

[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-({1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボニル}-アミノ)-フェニル]-カルバミン酸tert-ブチル 1.59 gを、ジクロロメタン15mlに溶解し、イソプロパノール中の塩化水素の5M 溶液10mlと混ぜ合わせ、周囲温度で3時間攪拌した。次に溶媒を減圧下で除去した。このようにして得られた生成物を更にそのまま反応させた。

10

収量：1.80mg (理論値の112%)

HPLC (方法1)：保持時間=2.38分

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z = 561 [M+H]⁺

【0 4 9 3】

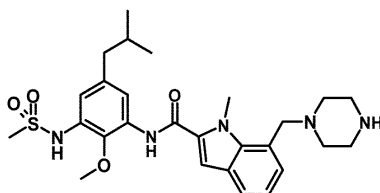
下記化合物を実施例XXVIIと同様にして得た：

(1) 1-メチル-7-ピペラジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-カルボニル酸-(5-イソブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

20

【0 4 9 4】

【化 1 6 1】



30

【0 4 9 5】

[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-({1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボニル}-アミノ)-フェニル]-カルバミン酸tert-ブチルの代わりに、4-[2-(5-イソブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルメチル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを使用した。粗生成物を、ジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液した。水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。このようにして得られた生成物を更にそのまま反応させた。

40

HPLC (方法1)：保持時間=2.95分

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z = 528 [M+H]⁺

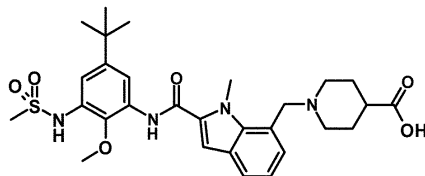
【0 4 9 6】

実施例XXVIII

1-[2-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルメチル]-ピペリジン-4-カルボン酸

【0 4 9 7】

【化 1 6 2】



【0 4 9 8】

1 - [2 - (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシフェニルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 7 - イルメチル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸 tert - ブチル 1. 3 g を、ジクロロメタン 20 ml に溶解し、1, 4 - ジオキサン中の塩化水素の 4 M 溶液 1. 04 ml と混ぜ合わせ、12 時間攪拌した。更なる、1, 4 - ジオキサン中の塩化水素の 4 M 溶液 2 ml を加え、混合物を更に 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をジクロロメタンに 2 回溶かし、次にこれを減圧下で除去した。このようにして得られた生成物を更にそのまま反応させた。

10

収量：1. 36 g (理論値の 86%)

HPLC (方法 1)：保持時間 = 2. 70 分

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z = 571 [M+H]⁺

【0 4 9 9】

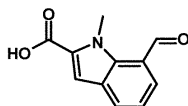
実施例 XXIX

20

7 - ホルミル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

【0 5 0 0】

【化 1 6 3】



【0 5 0 1】

アルゴン下、7 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 4. 14 g を、テトラヒドロフラン 36 ml 及び 1, 4 - ジオキサン 5 ml に溶解し、-10 °C に冷却し、テトラヒドロフラン中のイソプロピル塩化マグネシウム - 塩化リチウム錯体の 1. 3 M 溶液 37. 6 ml を滴下して混ぜ合わせた。混合物をゆっくりと周囲温度に戻し、12 時間攪拌した。次にそれを -10 °C に冷却し、それを N, N - ジメチルホルムアミド 6. 62 ml を滴下して混ぜ合わせた。それを 30 分間攪拌し、次に水の添加により反応を終了した。有機溶媒を減圧下で大部分除去し、4 N 塩酸の添加により残留物の pH 値を 2 に調整した。沈殿した固体を吸引濾過し、テトラヒドロフランに溶かし、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、このようにして得られた固体を更にそのまま反応させた。

30

収量：1. 95 g (理論値の 59%)

HPLC (方法 1)：保持時間 = 2. 80 分

40

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z = 204 [M+H]⁺

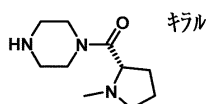
【0 5 0 2】

実施例 XXX

(S) - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル - メタノン

【0 5 0 3】

【化 1 6 4】



キラル

【0 5 0 4】

50

(S)-4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル 13.43 gを、メタノール 100 mlに溶解し、10%パラジウム担持炭 1.4 gと混ぜ合わせ、周囲温度、水素圧 3 barで6時間水素化した。次に触媒を濾別し、溶媒を減圧下で除去した。このようにして得られた生成物を更にそのまま反応させた。

収量：7.95 g (理論値の99%)

R_f 値：0.20 (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/ (メタノール中のアンモニア (飽和)) 90:10:0.1)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 198 [M+H]⁺

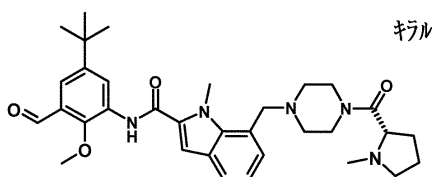
【0505】

実施例 XXXI

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-ホルミル-2-メトキシフェニル)-アミド

【0506】

【化165】



【0507】

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル)-アミド 200 mgを、ジクロロメタン 5 mlに溶解し、0℃に冷却し、1,1-ジヒドロ-1,1,1-トリアセトキシ-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン (デスマルチン-ペルヨージナン) 167 mgと混ぜ合わせた。混合物を、周囲温度に加熱しながら、12時間攪拌した。次にそれをジクロロメタンと10%炭酸カリウム水溶液で分液した。固体が沈殿し、それを濾別した。液相を分離し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させた。次に溶媒を減圧下で除去した。このようにして得られた生成物を更にそのまま反応させた。

収量：220 mg (理論値の110%)

HPLC (方法1) : 保持時間 = 2.80分

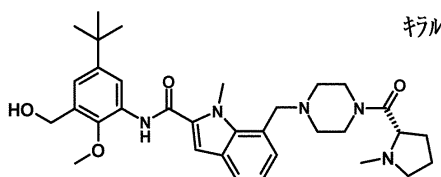
【0508】

実施例 XXXII

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル)-アミド

【0509】

【化166】



【0510】

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-トリメチルシラニルオキシメチルフェニル)-アミド 1.73 gを

、ジクロロメタン15mlに溶解し、イソプロパノール中の塩化水素の5M 溶液5.34mlと混ぜ合わせ、周囲温度で30分間攪拌した。混合物をジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液し、水相をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下で除去し、このようにして得られた生成物を更にそのまま反応させた。

収量：1.67g（理論値の109%）

質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 576$ [M+H]⁺

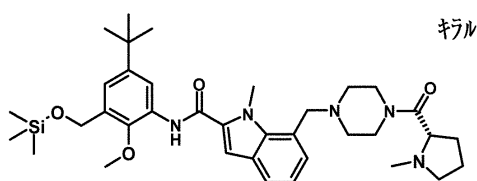
【0511】

実施例XXXIII

（S）-1-メチル-7-[4-（1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル）-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-（5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-トリメチルシラニルオキシメチル-フェニル）-アミド

【0512】

【化167】



【0513】

（S）-1-メチル-7-[4-（1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル）-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸2gを、アセトニトリル20mlに溶解し、塩化オキサリル1.2ml及びN,N-ジメチルホルムアミド10μLと混ぜ合わせ、2時間攪拌した。次に更なる塩化オキサリル450μLを加え、混合物を更に1時間攪拌した。次にそれを減圧下で濃縮し、ジクロロメタンに溶かし、これを再び減圧下で除去した。残留物を、1,2-ジクロロエタン20mlに取り、トリエチルアミン2.85ml及び5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-トリメチルシラニルオキシメチル-フェニルアミン1.17gと混ぜ合わせ、周囲温度で2時間攪拌した。次にそれを水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、ジクロロメタン/酢酸エチルで酸化アルミニウムを通して濾過した。

収量：1.73g（理論値の64%）

HPLC（方法1）：保持時間=2.43分

質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 648$ [M+H]⁺

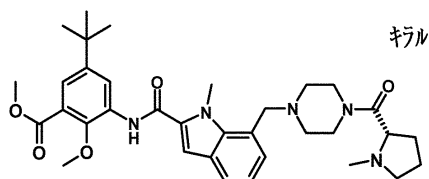
【0514】

下記化合物を実施例XXXIIIと同様にして得た：

（1） 5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-（{1-メチル-7-[4-（1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル）-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボニル}-アミノ）-安息香酸メチル

【0515】

【化168】



HPLC（方法1）：保持時間=2.90分

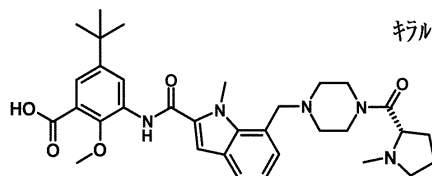
【0524】

実施例XXXIV

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-({1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボニル}-アミノ)-安息香酸

【0525】

【化172】



10

【0526】

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-({1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボニル}-アミノ)-安息香酸メチル 1.29 g を、テトラヒドロフラン 25 ml に溶解し、4N 水酸化ナトリウム溶液 4 ml と混ぜ合わせ、40℃に2時間加熱した。次に混合物を60℃に12時間加熱し、次に更なる4N 水酸化ナトリウム溶液 2 ml を加え、混合物を60℃に更に12時間加熱した。次にそれを減圧下で濃縮し、残留物を水に溶かし、4N 塩酸の添加により pH を 5 に調整した。それをジクロロメタン/イソプロパノール 4 : 1 で 5 回抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、このようにして得られた生成物を更にそのまま反応させた。

20

収量：1.3 g (理論値の 103%)

HPLC (方法1)：保持時間 = 2.48 分

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z = 590 [M+H]⁺

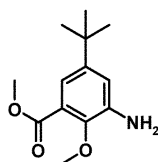
【0527】

実施例XXXV

3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-安息香酸メチル

【0528】

【化173】



30

【0529】

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロ-安息香酸メチル 2.7 g を、メタノール 120 ml に溶解し、10%パラジウム担持炭 270 mg と混ぜ合わせ、周囲温度、水素圧 4 bar で 12 時間水素化した。次に触媒を濾別し、溶媒を減圧下で除去し、このようにして得られた残留物を更にそのまま反応させた。

40

収量：2.24 g (理論値の 94%)

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z = 238 [M+H]⁺

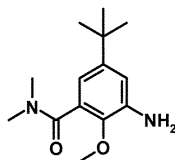
【0530】

下記化合物を実施例XXXVと同様にして得た：

(1) 3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-N,N-ジメチル-ベンズアミド

【0531】

【化 1 7 4】

R_f 値：0.20 (シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル 1：1)

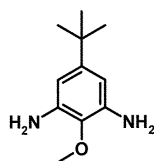
【0 5 3 2】

(2) 5-tert-ブチル-2-メトキシ-1,3-ジアミノベンゼン

10

【0 5 3 3】

【化 1 7 5】

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 195 [M+H]⁺

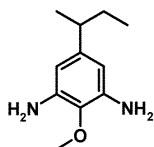
【0 5 3 4】

20

(3) 5-sec-ブチル-2-メトキシ-1,3-ジアミノベンゼン

【0 5 3 5】

【化 1 7 6】



HPLC (方法1) : 保持時間 = 1.81分

30

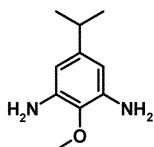
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 195 [M+H]⁺

【0 5 3 6】

(4) 5-イソプロピル-2-メトキシ-1,3-ジアミノベンゼン

【0 5 3 7】

【化 1 7 7】



40

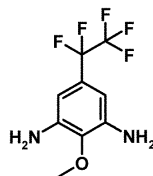
HPLC (方法1) : 保持時間 = 3.81分

【0 5 3 8】

(5) 2-メトキシ-5-ペンタフルオロエチル-1,3-ジアミノベンゼン

【0 5 3 9】

【化 1 7 8】



【0 5 4 0】

水素化触媒として、10%パラジウム担持炭の代わりにラネーニッケルを使用した。
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 257 [M+H]⁺

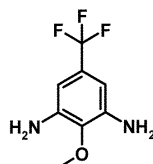
【0 5 4 1】

(6) 2-メトキシ-5-トリフルオロメチル-1,3-ジアミノベンゼン

10

【0 5 4 2】

【化 1 7 9】



【0 5 4 3】

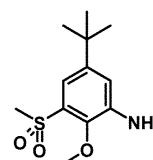
水素化触媒として、10%パラジウム担持炭の代わりにラネーニッケルを使用した。粗生成物を更にそのまま反応させた。 20

【0 5 4 4】

(7) 5-tert-ブチル-3-メタンスルホニル-2-メトキシフェニルアミン

【0 5 4 5】

【化 1 8 0】



30

【0 5 4 6】

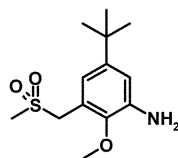
粗生成物をn-ペンタンから抽出した。
R_f 値：0.30 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル 4:1)

【0 5 4 7】

(8) 5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルメチル-2-メトキシフェニルアミン

【0 5 4 8】

【化 1 8 1】



40

HPLC (方法1) : 保持時間 = 2.81分

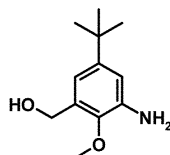
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 272 [M+H]⁺

【0 5 4 9】

(9) (3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-メタノール

【0 5 5 0】

【化 1 8 2】



HPLC（方法1）：保持時間＝2.06分

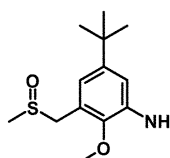
質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝210 [M+H]⁺

【0551】

(10) 5-tert-ブチル-3-メタンスルフィニルメチル-2-メトキシフェニルアミン

【0552】

【化 1 8 3】



HPLC（方法1）：保持時間＝2.39分

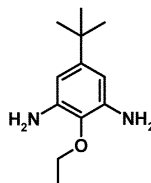
質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝256 [M+H]⁺

【0553】

(11) 5-tert-ブチル-2-エトキシ-1,3-ジアミノベンゼン

【0554】

【化 1 8 4】



HPLC（方法1）：保持時間＝1.94分

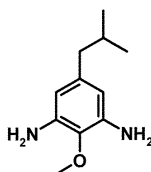
質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝209 [M+H]⁺

【0555】

(12) 5-イソブチル-2-メトキシ-1,3-ジアミノベンゼン

【0556】

【化 1 8 5】



HPLC（方法1）：保持時間＝1.96分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝195 [M+H]⁺

【0557】

実施例XXXVI

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロ安息香酸メチル

10

20

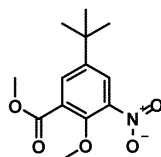
30

40

50

【0558】

【化186】



【0559】

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロ-安息香酸 5.4 g を、メタノール 50 ml に溶解し、0℃に冷却し、塩化チオニル 2.32 ml を滴下して混ぜ合わせた。添加が終了した後、混合物を 60℃に 12 時間加熱した。次に溶媒を減圧下で除去し、残留物を水と酢酸エチルで分液し、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。このようにして得られた残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン／酢酸エチル（98：2～60：40）に付した。

10

収量：2.69 g（理論値の 47%）

HPLC（方法 1）：保持時間＝4.30 分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝268 [M+H]⁺

【0560】

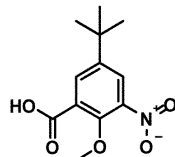
実施例 XXXV I I

20

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロ-安息香酸

【0561】

【化187】



【0562】

5-tert-ブチル-2-メトキシ-安息香酸 5 g を、硫酸 15 ml に溶解し、0℃に冷却し、硫酸 2.6 ml 中の硝酸 2.3 ml の溶液を滴下して混ぜ合わせた。混合物を 0℃で 1.5 時間、周囲温度で 1 時間攪拌した。次にそれを氷水に加えた。沈殿物を濾別し、ジクロロメタンに溶かし、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、このようにして得られた生成物を更にそのまま反応させた。

30

収量：5.4 g（理論値の 89%）

【0563】

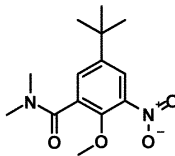
実施例 XXXV I I I

5-tert-ブチル-2-メトキシ-N, N-ジメチル-3-ニトロ-ベンズアミド

【0564】

【化188】

40



【0565】

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロ-安息香酸 4.4 g を、テトラヒドロフラン 400 ml に溶解し、カルボニルジイミダゾール 3.1 g と混ぜ合わせ、50℃で 2 時間攪拌した。混合物を周囲温度に冷まし、テトラヒドロフラン中のジメチルアミンの 2 M 溶液 1.73 ml と混ぜ合わせ、50℃で更に 16 時間攪拌した。次にそれを酢酸エチルで希釈し

50

、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下で除去し、残留物を、クロロホルムを用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。

収量：40 g（理論値の82%）

R_f 値：0.60（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル 1：1）

【0566】

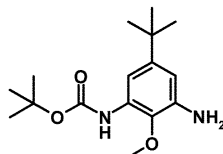
実施例XXXIX

（3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル）-カルバミン酸tert-ブチル

【0567】

【化189】

10



【0568】

5-tert-ブチル-2-メトキシ-1,3-ジアミノベンゼン3.2 gを、アセトニトリル50mlに溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート3.78 g及び4-ジメチルアミノピリジン20mgと混ぜ合わせ、周囲温度で12時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン／酢酸エチル 95：5～50：50）に付した。

20

収量：3.86 g（理論値の80%）

質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 295$ [M+H]⁺

【0569】

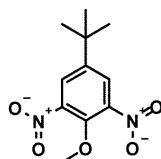
実施例XL

5-tert-ブチル-2-メトキシ-1,3-ジニトロベンゼン

【0570】

【化190】

30



【0571】

4-tert-ブチルアニソール3 gを、アセトニトリル100mlに溶解し、-30℃に冷却し、ニトロニウムテトラフルオロボラート6.1 gとバッチ式に混ぜ合わせた。混合物を1時間以内に-15℃まで温め、次に-30℃に再び冷却し、別のニトロニウムテトラフルオロボラート1.0 gと混ぜ合わせ、30分間攪拌した。次にそれを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで分液し、水相を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下で除去し、残留物をイソプロパノールから抽出した。沈殿した固体を濾別し、減圧下で乾燥させた。

40

収量：3.75 g（理論値の81%）

HPLC（方法1）：保持時間=4.36分

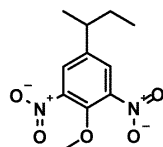
【0572】

下記化合物を実施例XLと同様にして得た：

（1） 5-sec-ブチル-2-メトキシ-1,3-ジニトロベンゼン

【0573】

【化 1 9 1】



【0 5 7 4】

H P L C (方法 1) : 保持時間 = 4 . 4 0 分

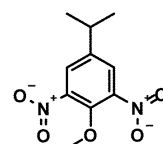
質量スペクトル (E I) : $m/z = 254$ [M]⁺

【0 5 7 5】

(2) 5-イソプロピル-2-メトキシ-1,3-ジニトロベンゼン

【0 5 7 6】

【化 1 9 2】



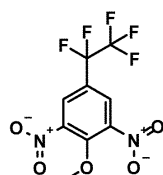
H P L C (方法 1) : 保持時間 = 4 . 1 7 分

【0 5 7 7】

(3) 2-メトキシ-1,3-ジニトロ-5-ペンタフルオロエチルベンゼン

【0 5 7 8】

【化 1 9 3】



H P L C (方法 1) : 保持時間 = 4 . 2 4 分

【0 5 7 9】

(4) 2-メトキシ-1,3-ジニトロ-5-トリフルオロメチルベンゼン

【0 5 8 0】

【化 1 9 4】



H P L C (方法 1) : 保持時間 = 3 . 7 0 分

【0 5 8 1】

(5) 5-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-3-ニトロベンズアルデヒド

【0 5 8 2】

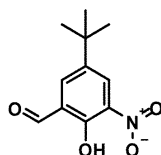
10

20

30

40

【化 1 9 5】

質量スペクトル (ESI⁻) : m/z = 222 [M-H]⁻

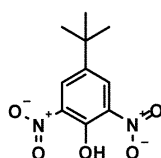
【0583】

(6) 4-tert-ブチル-2,6-ジニトロフェノール

10

【0584】

【化 1 9 6】



HPLC (方法1) : 保持時間 = 4.09分

質量スペクトル (ESI⁻) : m/z = 239 [M-H]⁻

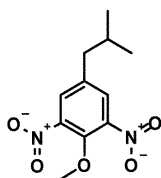
20

【0585】

(7) 5-イソブチル-2-メトキシ-1,3-ジニトロベンゼン

【0586】

【化 1 9 7】



30

【0587】

粗生成物を更にそのまま反応させた。

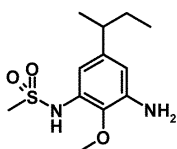
【0588】

実施例 X L I

N-(3-アミノ-5-sec-ブチル-2-メトキシフェニル)-メタンスルホンアミド

【0589】

【化 1 9 8】



40

【0590】

5-sec-ブチル-2-メトキシ-1,3-ジアミノベンゼン 1.46 g を、ジクロロメタン 20 ml に溶解し、ピリジン 1.21 ml と混ぜ合わせ、0℃に冷却した。塩化メタンスルホン酸 600 μL を加え、混合物を周囲温度にまで温め、2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル 80:20~20:80) に付した。

収量 : 1.23 g (理論値の 60%)

50

HPLC（方法1）：保持時間＝3.02分

質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 273$ [M+H]⁺

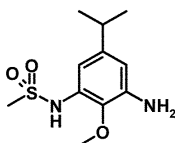
【0591】

下記化合物を実施例XLIと同様にして得た：

(1) N-（3-アミノ-5-イソプロピル-2-メトキシフェニル）-メタンスルホンアミド

【0592】

【化199】



10

【0593】

HPLC（方法1）：保持時間＝2.63分

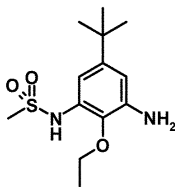
質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 259$ [M+H]⁺

【0594】

(2) N-（3-アミノ-5-tert-ブチル-2-エトキシフェニル）-メタンスルホンアミド

【0595】

【化200】



20

HPLC（方法1）：保持時間＝3.16分

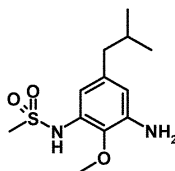
質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 287$ [M+H]⁺

【0596】

(3) N-（3-アミノ-5-イソブチル-2-メトキシフェニル）-メタンスルホンアミド

【0597】

【化201】



30

【0598】

HPLC（方法6）：保持時間＝2.49分

質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 273$ [M+H]⁺

【0599】

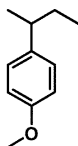
実施例XLI

4-sec-ブチル-アニソール

【0600】

40

【化 2 0 2】



【0 6 0 1】

4-sec-ブチルフェノール 2 g を、N, N-ジメチルホルムアミド 15 ml に溶解し、炭酸カリウム 2.2 g と混ぜ合わせ、30 分間攪拌し、次にヨウ化メチル 830 μ L と混ぜ合わせた。混合物を 12 時間攪拌し、次に更なる炭酸カリウム 600 mg 及びヨウ化メチル 300 μ L を加えた。3 時間攪拌した後、混合物を水と酢酸エチルで分液し、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。それを硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。このようにして得られた生成物を更にそのまま反応させた。

10

収量：2.14 g (理論値の 98%)

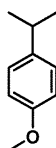
【0 6 0 2】

下記化合物を実施例 X L I I と同様にして得た：

(1) 4-イソプロピルアニソール

【0 6 0 3】

【化 2 0 3】



20

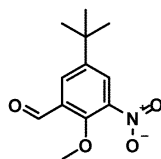
質量スペクトル (E I) : $m/z = 150$ [M]⁺

【0 6 0 4】

(2) 5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロベンズアルデヒド

【0 6 0 5】

【化 2 0 4】



30

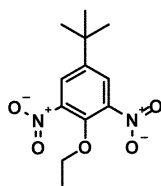
質量スペクトル (E I) : $m/z = 237$ [M]⁺

【0 6 0 6】

(3) 1-tert-ブチル-4-プロポキシベンゼン

【0 6 0 7】

【化 2 0 5】



40

【0 6 0 8】

ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを使用した。

HPLC (方法 1) : 保持時間 = 4.58 分

50

質量スペクトル (E I) : $m/z = 268$ [M]⁺

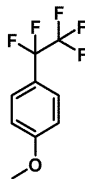
【0609】

実施例 X L I I I

4-ペンタフルオロエチル-アニソール

【0610】

【化206】



10

【0611】

アルゴン下、4-ヨード-アニソール 1 g を、N, N-ジメチルホルムアミド 7 ml に溶解し、ヨウ化銅 (I) 1.2 g, フッ化カリウム 300 mg 及びペンタフルオロエチルトリメチルシラン 1.0 g と混合した。混合物を 80 °C に 12 時間加熱し、次に別のペンタフルオロエチルトリメチルシラン 1.0 g を加え、混合物を再び 80 °C に 12 時間加熱した。それを 2M アンモニア水溶液で希釈し、1 時間激しく攪拌し、固体を濾別した。濾液を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残留物を石油エーテル/酢酸エチル 9 : 1 に溶かした。それを短いシリカゲル層を通して濾過し、石油エーテル/酢酸エチル 9 : 1 で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、このようにして得られた生成物を更にそのまま反応させた。

20

収量 : 730 mg (理論値の 76 %)

HPLC (方法 1) : 保持時間 = 4.42 分

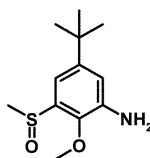
【0612】

実施例 X L I V

5-tert-ブチル-3-メタンсульフィニル-2-メトキシフェニルアミン

【0613】

【化207】



30

【0614】

酢酸エチル 300 ml 中の 5-tert-ブチル-1-メタンсульフィニル-2-メトキシ-3-ニトロベンゼン 15.5 g を、10 % 水酸化パラジウム (II) 担持炭 3.0 g に加え、混合物を水素圧 3 bar で 16 時間水素化した。次に水素化触媒を、珪藻土を通して濾別し、酢酸エチル 100 ml で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を n-ペンタンから抽出した。

40

収量 : 12.9 g (理論値の 94 %)

R_f 値 : 0.30 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル 1 : 1)

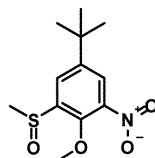
【0615】

実施例 X L V

5-tert-ブチル-1-メタンсульフィニル-2-メトキシ-3-ニトロベンゼン

【0616】

【化 2 0 8】



【0 6 1 7】

5-tert-ブチル-2-メトキシ-1-メチルスルファニル-3-ニトロベンゼン 0.5 g を、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロパノール 15 ml に溶解し、過酸化水素の 9M 水溶液 1.1 ml と混ぜ合わせ、周囲温度で 5 時間攪拌した。次に混合物を 0℃ に冷却し、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液で希釈した。混合物を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル 95：5）に付した。

10

収量：350 mg（理論値の 66%）

R_f 値：0.20（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル 9：1）

【0 6 1 8】

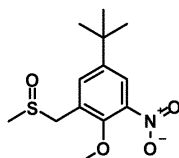
下記化合物を実施例 X L V と同様にして得た：

(1) 5-tert-ブチル-1-メタンスルフィニルメチル-2-メトキシ-3-ニトロベンゼン

20

【0 6 1 9】

【化 2 0 9】



H P L C（方法 1）：保持時間 = 3.28 分

質量スペクトル（E S I⁺）：m/z = 286 [M+H]⁺

30

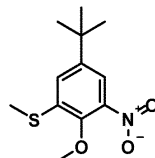
【0 6 2 0】

実施例 X L V I

5-tert-ブチル-2-メトキシ-1-メチルスルファニル-3-ニトロベンゼン

【0 6 2 1】

【化 2 1 0】



40

【0 6 2 2】

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロフェニルアミン 2 g を、アセトニトリル 20 ml に溶解し、亜硝酸イソペンチル 3.6 ml 及びジメチルジスルフィド 2.4 ml と順次混ぜ合わせ、2 時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル 90：10）に付した。

収量：1.5 g（理論値の 66%）

R_f 値：0.70（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル 9：1）

【0 6 2 3】

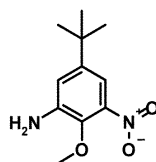
実施例 X L V I I

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロフェニルアミン

50

【0624】

【化211】



【0625】

5-tert-ブチル-2-メトキシ-1,3-ジニトロベンゼン 2 g を、エタノール 20 ml に溶解し、水 2 ml 及び 10% パラジウム担持炭 100 mg と混ぜ合わせた。混合物を還流し、4-メチル-1-シクロヘキセン 1.9 ml を加え、混合物を更に 2 時間還流した。次に更なる 4-メチル-1-シクロヘキセン 1.0 ml を滴下し、混合物を更に 16 時間還流した。次にそれを周囲温度に冷まし、溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチルに溶かした。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、このようにして得られた生成物を更にそのまま反応させた。

10

収量：1.7 g (理論値の 96%)

R_f 値：0.20 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル 9:1)

【0626】

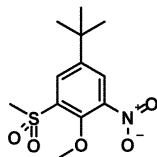
実施例 XLVII

20

5-tert-ブチル-1-メタンスルホニル-2-メトキシ-3-ニトロベンゼン

【0627】

【化212】



【0628】

5-tert-ブチル-2-メトキシ-1-メチルスルファニル-3-ニトロベンゼン 500 mg を、ジクロロメタン 10 ml に溶解し、0℃に冷却し、メタクロロ過安息香酸 850 mg と混合した。混合物を周囲温度にまで温め、6 時間攪拌した。次にそれをジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル 9:1）に付した。

30

収量：350 mg (理論値の 62%)

R_f 値：0.30 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル 9:1)

【0629】

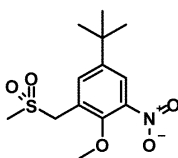
下記化合物を実施例 XLVII と同様にして得た：

(1) 5-tert-ブチル-1-メタンスルホニルメチル-2-メトキシ-3-ニトロベンゼン

40

【0630】

【化213】



【0631】

HPLC (方法1)：保持時間 = 3.69 分

50

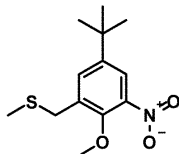
【0632】

実施例X L I X

5-tert-ブチル-2-メトキシ-1-メチルスルファニルメチル-3-ニトロベンゼン

【0633】

【化214】



10

【0634】

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロベンジルメタンスルホナート 4.64 gを、1,4-ジオキサン 50 mlに溶解し、ナトリウムチオメタノラート 950 mgと混ぜ合わせ、周囲温度で12時間攪拌した。更なるナトリウムチオメトキシド 600 mgを加え、混合物を40℃で2時間攪拌した。次に溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン／酢酸エチル 98：2～60：40）に付した。

収量：2.91 g（理論値の87%）

HPLC（方法1）：保持時間＝4.74分

【0635】

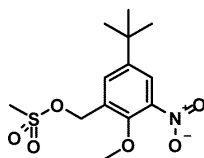
20

実施例 L

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロベンジルメタンスルホナート

【0636】

【化215】



【0637】

30

（5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロフェニル）-メタノール 3.43 gを、ジクロロメタン 30 mlに溶解し、トリエチルアミン 2.39 mlと混ぜ合わせ、0℃に冷却した。塩化メタンスルホン酸 1.2 gを滴下し、混合物を2時間攪拌した。次にそれをジクロロメタンで希釈し、水で3回、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下で除去し、このようにして得られた生成物を更にそのまま反応させた。

収量：4.67 g（理論値の87%）

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝335 [M+NH₄]⁺

【0638】

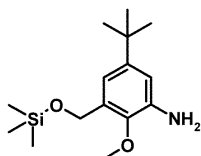
実施例 L I

40

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-トリメチルシラニルオキシメチルフェニルアミン

【0639】

【化216】



【0640】

50

(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-メタノール 3.03 g 及びイミダゾール 2.4 g を、テトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、塩化トリメチルシリル 2.75 ml をそこに滴下した。混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、残留物を 10% 炭酸カリウム水溶液と酢酸エチルで分液した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン／酢酸エチル 95：5～50：50）に付した。

収量：1.96 g（理論値の 48%）

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 282 [M+H]⁺

【0641】

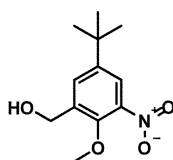
10

実施例 L I I

(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロフェニル)-メタノール

【0642】

【化 217】



【0643】

20

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロベンズアルデヒド 3.47 g を、ジクロロメタン 15 ml 及びメタノール 15 ml に溶解し、0℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム 600 mg と混ぜ合わせた。混合物を周囲温度にまで温め、2 時間攪拌した。次に溶媒を減圧下で除去し、残留物を水に溶かし、酢酸 6 ml と混ぜ合わせた。それを 5 分間激しく攪拌し、次に酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。このようにして得られた生成物を更にそのまま反応させた。

収量：3.5 g（理論値の 100%）

【0644】

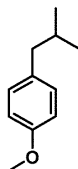
実施例 L I I I

30

1-イソブチル-4-メトキシベンゼン

【0645】

【化 218】



【0646】

40

1-(4-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール 1.9 g を、30 ml に溶解し、0℃に冷却し、トリエチルシラン 3.37 ml と混合した。混合物を 10 分間攪拌し、次にトリフルオロ酢酸 1.62 ml を加えた。1 時間以内に、混合物を 10℃に加熱し、次に反応を水の添加により停止し、相を分離した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、次に硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン／酢酸エチル 95：5～80：20）に付した。

収量：1.48 g（理論値の 85%）

HPLC（方法 1）：保持時間 = 4.81 分

【0647】

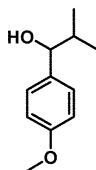
実施例 L I V

50

1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール

【0648】

【化219】



【0649】

トルエン 10 ml 中の 4 - メトキシベンズアルデヒド 1.5 ml の溶液を、テトラヒドロフラン中の塩化イソプロピルマグネシウムの 2 M 溶液 7.4 ml に 8 °C で滴下した。次に混合物を周囲温度にまで温め、1 時間攪拌した。次に反応を半飽和塩化アンモニウム水溶液の添加により停止した。相を分離し、水相をトルエンで抽出した。合わせた有機相を半飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、このようにして得られた生成物を更にそのまま反応させた。

収量：2.12 g (理論値の 95%)

HPLC (方法 1)：保持時間 = 3.22 分

【0650】

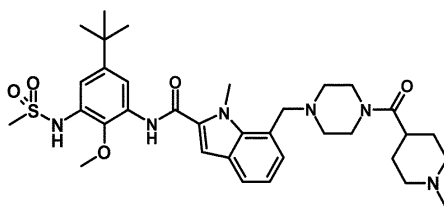
最終化合物の調製例

実施例 1

1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシフェニル) - アミド

【0651】

【化220】



【0652】

1 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 61 mg を、N, N - ジメチルホルムアミド 1 ml に溶解し、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム - テトラフルオロボラート (TBTU) 137 mg 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) 138 µL と混ぜ合わせた。混合物を 20 分間攪拌し、次に 1 - メチル - 7 - ピペラジン - 1 - イルメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシフェニル) - アミド 150 mg を加え、混合物を 12 時間攪拌した。次にそれを水と酢酸エチルで分液し、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。次に溶媒を減圧下で除去し、残留物をジクロロメタン / (メタノール / アンモニア 9 : 1) 99 : 1 ~ 90 : 10 を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。

収量：118 mg (理論値の 64%)

HPLC (方法 1)：保持時間 = 2.38 分

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z = 653 [M+H]⁺

【0653】

下記化合物を実施例 1 と同様にして得た：

(1) (S) - 1 - メチル - 7 - [4 - (1 - メチルピロリジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (5 - tert - ブチ

10

20

30

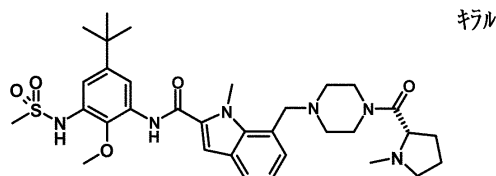
40

50

ル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-アミド

【0654】

【化221】



キラル

10

HPLC (方法2): 保持時間 = 1.54分

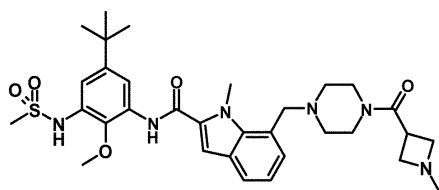
質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 639 [M+H]⁺

【0655】

(2) 1-メチル-7-[4-(1-メチル-アゼチジン-3-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-アミド

【0656】

【化222】



20

HPLC (方法1): 保持時間 = 2.39分

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 625 [M+H]⁺

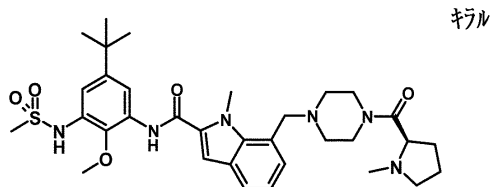
【0657】

(3) (R)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-アミド

30

【0658】

【化223】



キラル

40

HPLC (方法1): 保持時間 = 2.45分

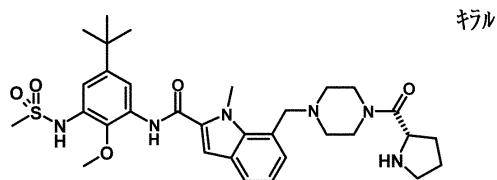
質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 639 [M+H]⁺

【0659】

(4) (S)-1-メチル-7-[4-(ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-アミド

【0660】

【化 2 2 4】

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 625 [M+H]⁺

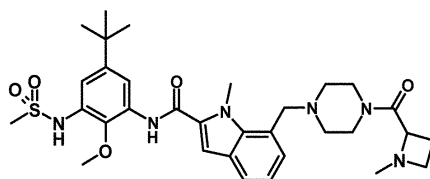
【0661】

10

(5) 1-メチル-7-[4-(1-メチル-アゼチジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0662】

【化 2 2 5】



20

HPLC (方法1) : 保持時間 = 2.41分

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 625 [M+H]⁺

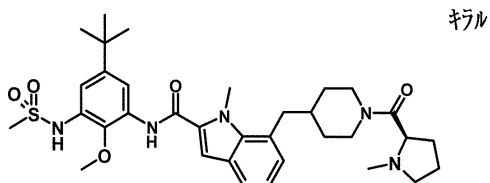
【0663】

(6) (R)-1-メチル-7-[1-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペリジン-4-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0664】

【化 2 2 6】

30



HPLC (方法1) : 保持時間 = 3.06分

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 638 [M+H]⁺

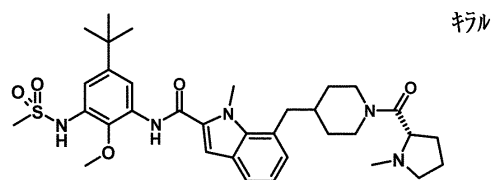
【0665】

40

(7) (S)-1-メチル-7-[1-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペリジン-4-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0666】

【化 2 2 7】



HPLC（方法1）：保持時間＝3.09分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝638 [M+H]⁺

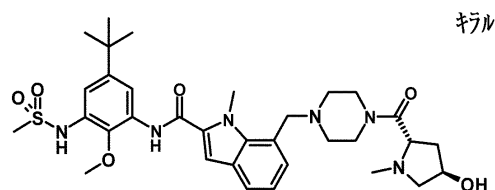
10

【0667】

(8) 7-[4-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0668】

【化 2 2 8】



20

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝655 [M+H]⁺

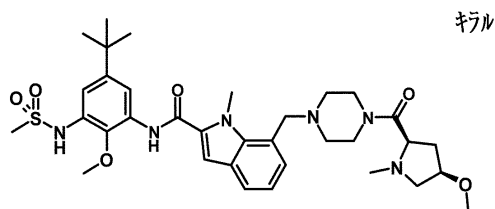
【0669】

(9) 7-[4-((2R, 4R)-4-メトキシ-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

30

【0670】

【化 2 2 9】



40

HPLC（方法1）：保持時間＝2.48分

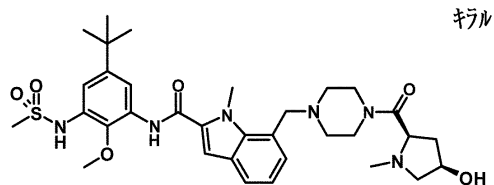
質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝669 [M+H]⁺

【0671】

(10) 7-[4-((2R, 4R)-4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0672】

【化 2 3 0】



HPLC（方法1）：保持時間＝2.42分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝655 [M+H]⁺

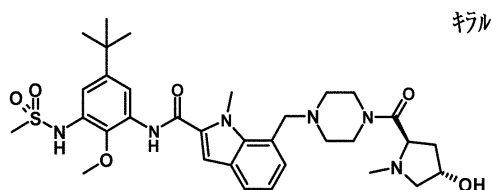
10

【0673】

(11) 7-[4-((2R, 4S)-4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0674】

【化 2 3 1】



20

HPLC（方法1）：保持時間＝2.46分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝655 [M+H]⁺

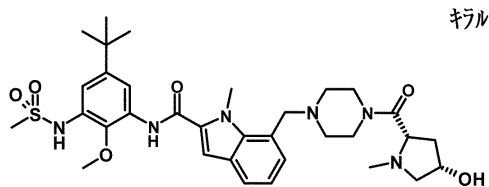
【0675】

(12) 7-[4-((2S, 4S)-4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

30

【0676】

【化 2 3 2】



40

HPLC（方法1）：保持時間＝2.43分

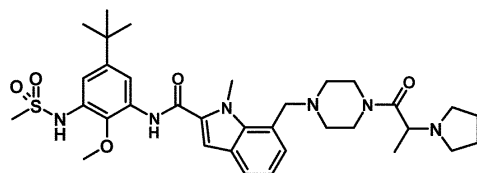
質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝655 [M+H]⁺

【0677】

(13) 1-メチル-7-[4-(2-ピロリジン-1-イル-プロピオニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0678】

【化 2 3 3】



HPLC（方法1）：保持時間＝2.52分

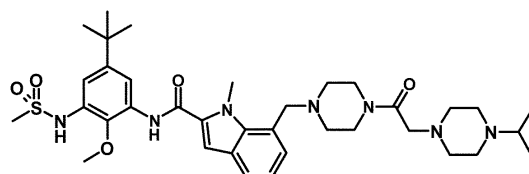
質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝653 [M+H]⁺

【0679】

(14) 7- {4- [2- (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-アセチル]-
 -ピペラジン-1-イルメチル} -1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-
 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0680】

【化 2 3 4】



HPLC（方法1）：保持時間＝2.32分

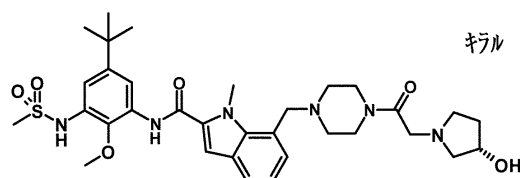
質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝696 [M+H]⁺

【0681】

(15) (S)-7- {4- [2- (3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-アセチル]-
 -ピペラジン-1-イルメチル} -1-メチル-1H-インドール-2-カルボン
 酸- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-ア
 ミド

【0682】

【化 2 3 5】



HPLC（方法1）：保持時間＝2.41分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝655 [M+H]⁺

【0683】

(16) 1-メチル-7- [4- (2-ピロリジン-1-イル-アセチル)-ピペラジ
 ン-1-イルメチル] -1H-インドール-2-カルボン酸- (5-tert-ブチル-3-
 メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0684】

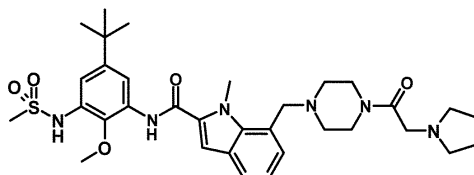
10

20

30

40

【化 2 3 6】



HPLC（方法1）：保持時間＝2.47分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝639 [M+H]⁺

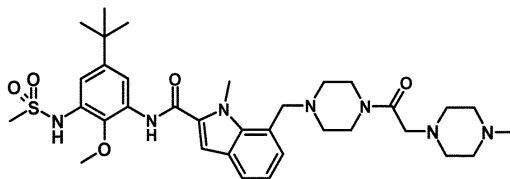
10

【0685】

（17） 1-メチル-7-{4-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-アセチル]-ピペラジン-1-イルメチル}-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンサルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0686】

【化 2 3 7】



20

HPLC（方法1）：保持時間＝2.32分

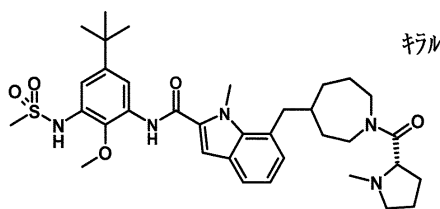
質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝668 [M+H]⁺

【0687】

（18） 1-メチル-7-[1-((2S)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-アゼパン-4-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンサルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0688】

【化 2 3 8】



R_f 値：0.70（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／（メタノール中のアンモニア（飽和））90：10：0.1）

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝652 [M+H]⁺

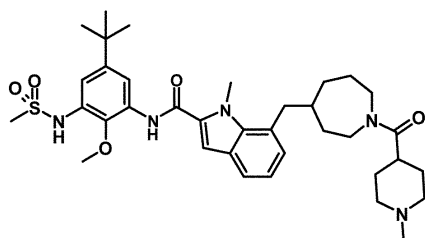
40

【0689】

（19） 1-メチル-7-[1-(1-メチル-ピペリジン-4-カルボニル)-アゼパン-4-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンサルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0690】

【化 2 3 9】



R_f 値：0.53 (シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／(メタノール中のアンモニア(飽和))90:10:0.1)

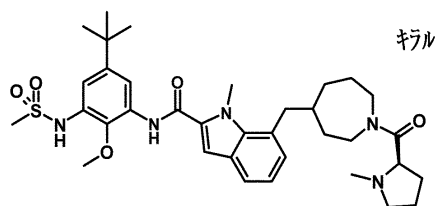
質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 666$ [M+H]⁺

【0691】

(20) 1-メチル-7-[1-((2R)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-アゼパン-4-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0692】

【化 2 4 0】



20

R_f 値：0.70 (シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／(メタノール中のアンモニア(飽和))90:10:0.1)

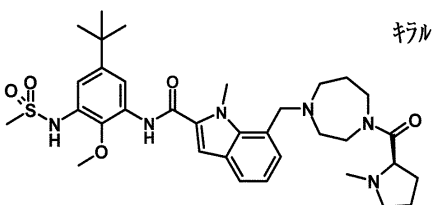
質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 652$ [M+H]⁺

【0693】

(21) 1-メチル-7-[4-((2R)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0694】

【化 2 4 1】



40

R_f 値：0.76 (シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／(メタノール中のアンモニア(飽和))90:10:0.1)

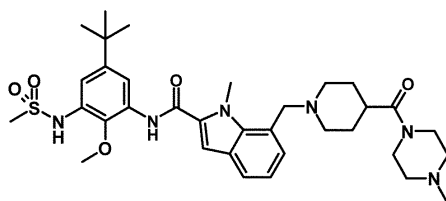
質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 653$ [M+H]⁺

【0695】

(22) 1-メチル-7-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0696】

【化 2 4 2】



【0 6 9 7】

1 - [2 - (5-tert-ブチル-3-メタンサルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル) - 1-メチル-1H-インドール-7-イルメチル] - ピペリジン-4-カルボン酸及び1-メチルピペラジンを反応体として使用した。N, N-ジメチルホルムアミドの代わりにテトラヒドロフランを使用した。

10

HPLC (方法1) : 保持時間 = 2. 27分

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 653 [M+H]⁺

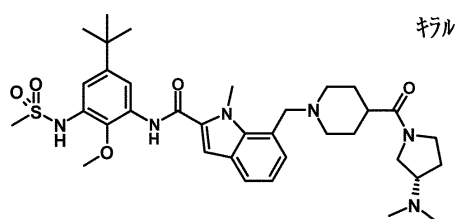
【0 6 9 8】

(23) (S) - 7 - [4 - (3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-カルボニル) - ピペリジン-1-イルメチル] - 1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 - (5-tert-ブチル-3-メタンサルホニルアミノ-2-メトキシフェニル) - アミド

【0 6 9 9】

【化 2 4 3】

20



【0 7 0 0】

1 - [2 - (5-tert-ブチル-3-メタンサルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル) - 1-メチル-1H-インドール-7-イルメチル] - ピペリジン-4-カルボン酸及び(S) - 3-ジメチルアミノ-ピロリジンを反応体として使用した。

30

HPLC (方法1) : 保持時間 = 2. 30分

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 667 [M+H]⁺

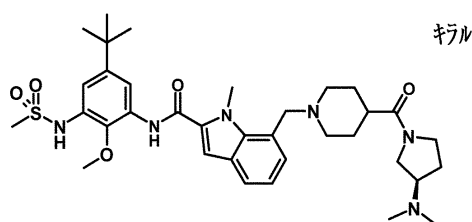
【0 7 0 1】

(24) (R) - 7 - [4 - (3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-カルボニル) - ピペリジン-1-イルメチル] - 1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 - (5-tert-ブチル-3-メタンサルホニルアミノ-2-メトキシフェニル) - アミド

【0 7 0 2】

【化 2 4 4】

40



【0 7 0 3】

1 - [2 - (5-tert-ブチル-3-メタンサルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル) - 1-メチル-1H-インドール-7-イルメチル] - ピペリジン-4-カルボン酸及び(R) - 3-ジメチルアミノ-ピロリジンを反応体として使用した。

50

HPLC（方法1）：保持時間＝2.28分

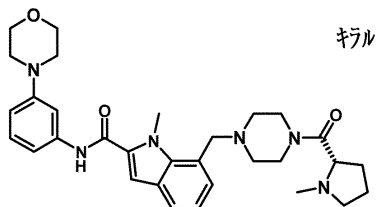
質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝667 [M+H]⁺

【0704】

（25）（S）－1－メチル－7－[4－（1－メチル－ピロリジン－2－カルボニル）－ピペラジン－1－イルメチル]－1H－インドール－2－カルボン酸－（3－モルホリン－4－イル－フェニル）－アミド

【0705】

【化245】



キラル

10

【0706】

1－メチル－7－[4－（1－メチル－ピロリジン－2－カルボニル）－ピペラジン－1－イルメチル]－1H－インドール－2－カルボン酸及び3－モルホリン－4－イル－フェニルアミンを反応体として使用した。O－（ベンゾトリアゾール－1－イル）－N，N，N'，N'－テトラメチルウロニウム－テトラフルオロボラート（TBTU）の代わりに、O－（7－アザベンゾトリアゾール－1－イル）－N，N，N'，N'－テトラメチルウロニウム－ヘキサフルオロホスファート（HATU）を使用した。

20

HPLC（方法5）：保持時間＝2.23分

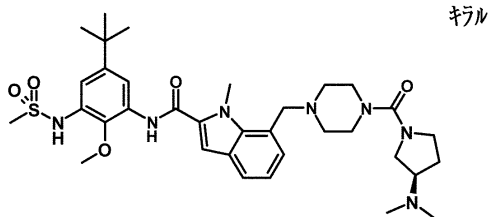
質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝545 [M+H]⁺

【0707】

実施例2

【0708】

【化246】



キラル

30

【0709】

（R）－7－[4－（3－ジメチルアミノ－ピロリジン－1－カルボニル）－ピペラジン－1－イルメチル]－1－メチル－1H－インドール－2－カルボン酸（5－tert－ブチル－3－メタンスルホニルアミノ－2－メトキシフェニル）－アミド

トルエン中のホスゲンの20%溶液120μLを、テトラヒドロフラン2mlに溶解し、0℃に冷却し、N，N－ジイソプロピル－エチルアミン（DIEA）173μL及びテトラヒドロフラン1ml中の1－メチル－7－ピペラジン－1－イルメチル－1H－インドール－2－カルボン酸（5－tert－ブチル－3－メタンスルホニルアミノ－2－メトキシフェニル）－アミド100mgの溶液を順次滴下した。混合物を0℃で1時間攪拌し、次にテトラヒドロフラン1ml中の（R）－ジメチル－ピロリジン－3－イル－アミン26μLの溶液を滴下した。混合物を周囲温度にまで温め、1時間攪拌した。次にそれを水と酢酸エチルで分液した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をジクロロメタン／メタノール 100：0～90：10を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。

40

収量：44mg（理論値の35%）

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝668 [M+H]⁺

50

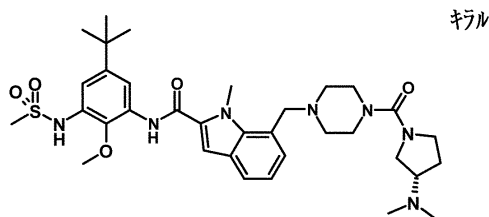
【0710】

下記化合物を実施例2と同様にして得た：

(1) (S)-7-[4-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0711】

【化247】



キラル

10

【0712】

R_f 値：0.50 (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール 9:1)

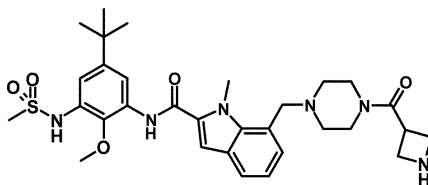
質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 668$ [M+H]⁺

【0713】

実施例3

【0714】

【化248】



【0715】

7-[4-(アゼチジン-3-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

30

3-{4-[2-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルメチル]-ピペラジン-1-カルボニル}-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル 243mg を、ジクロロメタン 3ml に溶解し、0℃に冷却し、トリフルオロ酢酸 261 μL と混ぜ合わせた。混合物を周囲温度にまで温め、12時間攪拌した。次に更なるトリフルオロ酢酸 1.5ml を加え、混合物を2時間攪拌した。次にそれをジクロロメタンで希釈し、1N 水酸化ナトリウム溶液で pH 9 に調整した。飽和塩化ナトリウム溶液及び飽和炭酸カリウム溶液を加え、相を分離した。水相をジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。

40

収量：83mg (理論値の40%)

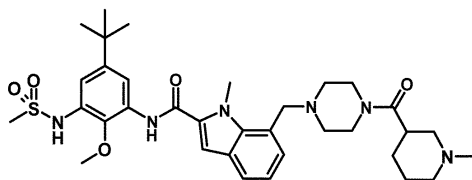
質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 611$ [M+H]⁺

【0716】

実施例4

【0717】

【化 2 4 9】



【0 7 1 8】

1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピペリジン-3-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

10

1-メチル-ピペリジン-3-カルボン酸 61mgを、テトラヒドロフラン 1mlに溶解し、カルボニルジイミダゾール 69mgと混ぜ合わせ、50℃で20分間撹拌した。混合物を放置して周囲温度に冷まし、1-メチル-7-ピペラジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド 150mgを加え、次に混合物を周囲温度で12時間撹拌した。次に更なる、テトラヒドロフラン 2ml中の1-メチル-ピペリジン-3-カルボン酸 122mgを、カルボニルジイミダゾール 138mgと混ぜ合わせ、混合物を50℃で20分間撹拌し、この溶液を反応混合物に加えた。それを50℃で2時間撹拌し、次に水と酢酸エチルで分液し、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残留物をジクロロメタン/メタノール/アンモニア 9:1) 99:1~90:10を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。このようにして得られた生成物を、分取HPLC(HPLC方法3)により精製した。

20

収量: 102mg(理論値の55%)

HPLC(方法1): 保持時間=2.40分

質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 653 [M+H]⁺

【0 7 1 9】

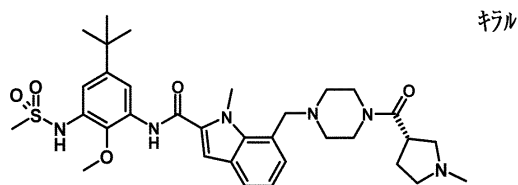
実施例 5

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-3-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

30

【0 7 2 0】

【化 2 5 0】



キラル

【0 7 2 1】

(S)-1-メチル-7-[4-(ピロリジン-3-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド 100mgを、メタノール 10mlに溶解し、ホルムアルデヒドの37%水溶液 14μL及びパラジウム担持炭(10%) 20mgと混ぜ合わせ、4barで4時間水素化した。触媒を濾別し、溶媒を減圧下で除去し、残留物を、酸化アルミニウムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール 95:5~80:20)に付した。

40

収量: 81mg(理論値の79%)

HPLC(方法1): 保持時間=2.38分

質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 639 [M+H]⁺

50

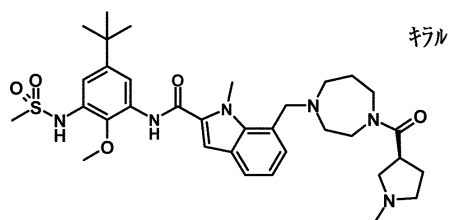
【0722】

下記化合物を実施例5と同様にして得た：

(1) (S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-3-カルボニル)-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0723】

【化251】



10

R_f 値：0.27 (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/ (メタノール中のアンモニア (飽和)) 95:5:0.1)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 653 [M+H]⁺

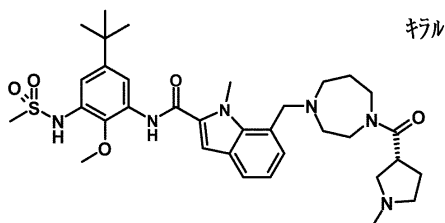
【0724】

(2) (R)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-3-カルボニル)-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

20

【0725】

【化252】



30

R_f 値：0.30 (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/ (メタノール中のアンモニア (飽和)) 95:5:0.1)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 653 [M+H]⁺

【0726】

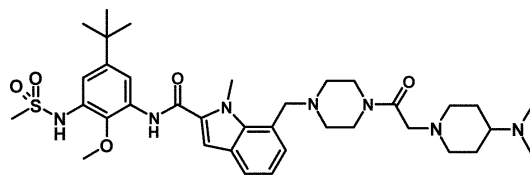
実施例6

7-{4-[2-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-アセチル]-ピペラジン-1-イルメチル}-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

40

【0727】

【化253】



【0728】

1-メチル-7-ピペラジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

50

60 mgを、ジクロロメタン 5 mlに溶解し、N, N-ジイソプロピル-エチルアミン (D I E A) 100 μ Lと混ぜ合わせ、0 $^{\circ}$ Cに冷却した。次にクロロ酢酸クロリド 30 μ Lを滴下し、混合物を周囲温度に加熱し、1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をN, N-ジメチルホルムアミド 2 mlに溶かした。次に炭酸カリウム 65 mg及び4-ジメチルアミノ-ピペリジン 55 μ Lを順次加えた。混合物を周囲温度で12時間攪拌し、水と酢酸エチルで分液し、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン / (メタノール / 濃アンモニア 9 : 1) 99 : 1 ~ 85 : 15) に付した。

収量 : 90 mg (理論値の43%)

HPLC (方法1) : 保持時間 = 2.13分

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 696 [M+H]⁺

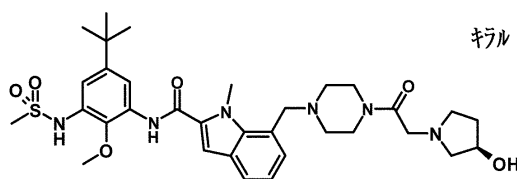
【0729】

下記化合物を実施例6と同様にして得た：

(1) (R)-7-{4-[2-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-アセチル]-ピペラジン-1-イルメチル}-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0730】

【化254】



HPLC (方法1) : 保持時間 = 2.34分

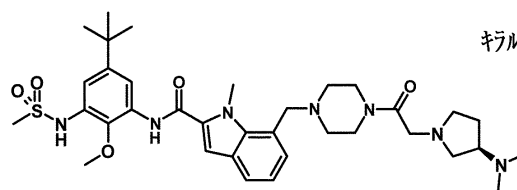
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 655 [M+H]⁺

【0731】

(2) (R)-7-{4-[2-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-acetyl]-piperidin-1-ylmethyl}-1-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid-(5-tert-butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenyl)-amide

【0732】

【化255】



HPLC (方法1) : 保持時間 = 2.18分

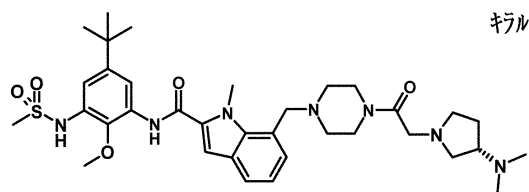
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 682 [M+H]⁺

【0733】

(3) (S)-7-{4-[2-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-acetyl]-piperidin-1-ylmethyl}-1-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid-(5-tert-butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenyl)-amide

【0734】

【化 2 5 6】



HPLC（方法1）：保持時間＝2.17分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝682 [M+H]⁺

10

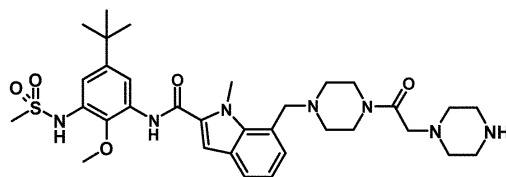
【0735】

実施例7

1-メチル-7-[4-(2-ピペラジン-1-イル-アセチル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0736】

【化 2 5 7】



20

【0737】

4-(2-{4-[2-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-インドール-7-イルメチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル160mgを、ジクロロメタン5mlに溶解し、イソプロパノール中の塩化水素の5M溶液1mlと混ぜ合わせ、周囲温度で12時間攪拌した。次に溶媒を減圧下で除去し、残留物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで分液した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、次に硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残留物を、酸化アルミニウムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール 100：0～95：5）に付した。

30

収量：80mg（理論値の58%）

HPLC（方法1）：保持時間＝2.26分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝654 [M+H]⁺

【0738】

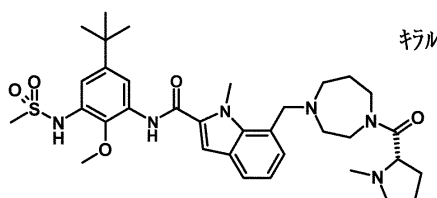
実施例8

1-メチル-7-[4-(2S)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル]-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

40

【0739】

【化 2 5 8】



【0740】

50

窒素下、7-〔1, 4〕ジアゼパン-1-イルメチル-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド 90mg 及び (S)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸 28mg を、テトラヒドロフラン 2ml に溶解した。トリエチルアミン 140 μ L 及び酢酸エチル中の n-プロピルホスホン酸無水物の 50% 溶液 160 μ L を次々に加え、混合物を周囲温度で 48 時間攪拌した。次にそれを酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール/（メタノール中のアンモニア（飽和））97:3:0~93:6:1）に付した。このようにして得られた生成物を、少量のジエチルエーテルに溶解し、n-ヘキサンの添加により晶出させた。固体を吸引濾過し、乾燥させた。

10

収量：38mg（理論値の 35%）

R_f 値：0.76（シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/（メタノール中のアンモニア（飽和））90:10:0.1）

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 653 [M+H]⁺

【0741】

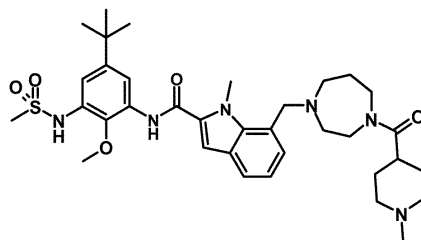
下記化合物を実施例 8 と同様にして得た：

(1) 1-メチル-7-〔4-（1-メチル-ピペリジン-4-カルボニル）-〔1, 4〕ジアゼパン-1-イルメチル〕-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

20

【0742】

【化 259】



30

R_f 値：0.60（シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/（メタノール中のアンモニア（飽和））90:10:0.1）

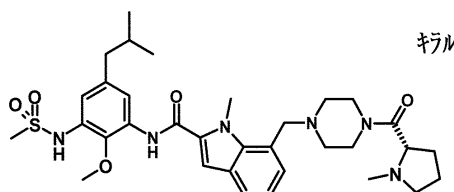
質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 667 [M+H]⁺

【0743】

(2) (S)-1-メチル-7-〔4-（1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル）-ピペラジン-1-イルメチル〕-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-イソブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0744】

【化 260】



40

HPLC（方法 1）：保持時間 = 2.65 分

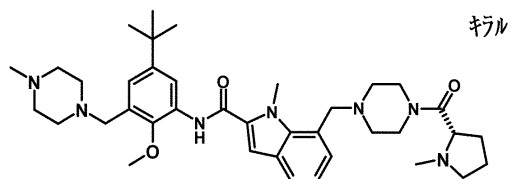
質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 639 [M+H]⁺

【0745】

実施例 9

50

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-アミド
 【0746】
 【化261】



10

【0747】

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-ホルミル-2-メトキシ-フェニル)-アミド 160mgを、1,2-ジクロロエタン 2mlに溶解し、酢酸 40 μL及び1-メチルピペラジン 45 μLと順次混ぜ合わせ、周囲温度で1時間攪拌した。次にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 70mgを加え、混合物を5時間攪拌した。次にそれをジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液し、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取HPLC(方法7)により精製した。

20

収量：45mg(理論値の31%)

HPLC(方法1)：保持時間=2.01分

質量スペクトル(ESI⁺)：m/z=658 [M+H]⁺

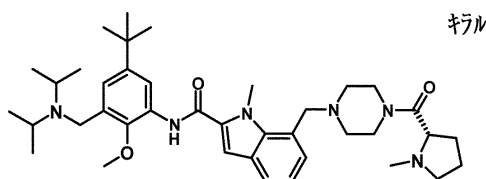
【0748】

下記化合物を実施例9と同様にして得た：

(1) (S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-{5-tert-ブチル-3-[(ジイソプロピルアミノ)-メチル]-2-メトキシ-フェニル}-アミド

【0749】

【化262】



30

HPLC(方法1)：保持時間=2.18分

質量スペクトル(ESI⁺)：m/z=659 [M+H]⁺

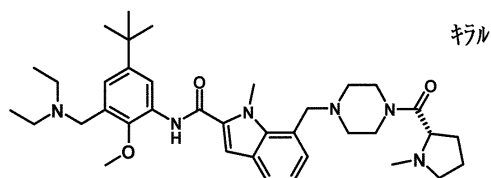
【0750】

(2) (S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-ジエチルアミノメチル-2-メトキシ-フェニル)-アミド

【0751】

40

【化 2 6 3】



HPLC（方法1）：保持時間＝2.06分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝631 [M+H]⁺

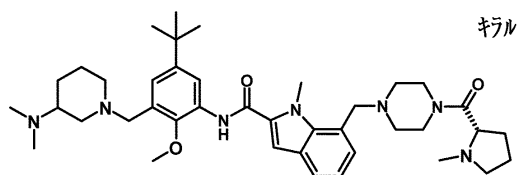
10

【0752】

(3) 1-メチル-7-[4-((2S)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-
 ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-[5-tert-
 ブチル-3-(3-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフ
 ェニル]-アミド

【0753】

【化 2 6 4】



20

HPLC（方法1）：保持時間＝1.80分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝686 [M+H]⁺

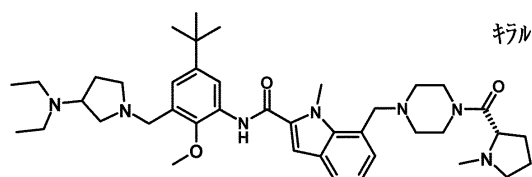
【0754】

(4) 1-メチル-7-[4-((2S)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-
 ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-[5-tert-
 ブチル-3-(3-ジエチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフ
 ェニル]-アミド

30

【0755】

【化 2 6 5】



HPLC（方法1）：保持時間＝1.81分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝700 [M+H]⁺

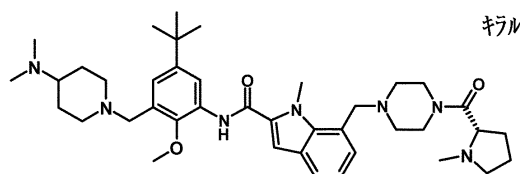
40

【0756】

(5) (S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-
 ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-[5-tert-
 ブチル-3-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフ
 ェニル]-アミド

【0757】

【化 2 6 6】



HPLC (方法1) : 保持時間 = 1.76 分

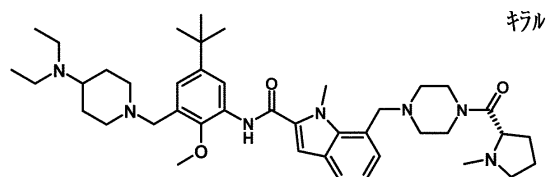
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 686 [M+H]⁺

【0758】

(6) (S)-1-methyl-7-[4-((1-methylpyrrolidin-2-yl)carbonyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-3-(4-isopropylpiperidin-1-ylmethyl)-5-tert-butylphenyl amide

【0759】

【化 2 6 7】



【0760】

HPLC (方法1) : 保持時間 = 1.79 分

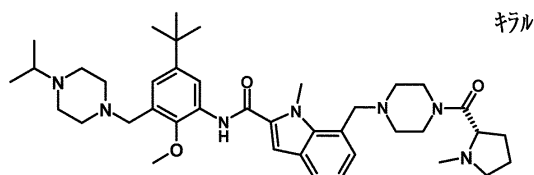
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 714 [M+H]⁺

【0761】

(7) (S)-1-methyl-7-[4-((1-methylpyrrolidin-2-yl)carbonyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-3-(4-isopropylpiperidin-1-ylmethyl)-5-tert-butylphenyl amide

【0762】

【化 2 6 8】



HPLC (方法1) : 保持時間 = 2.06 分

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 686 [M+H]⁺

【0763】

実施例 10

(S)-1-methyl-7-[4-((1-methylpyrrolidin-2-yl)carbonyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-3-(4-isopropylpiperidin-1-ylmethyl)-5-tert-butylphenyl amide

【0764】

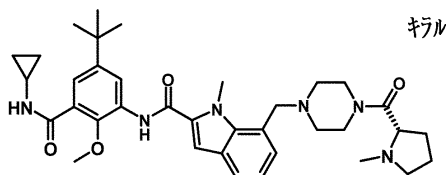
10

20

30

40

【化 2 6 9】



【0 7 6 5】

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-({1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボニル}-アミノ)-安息香酸150mgを、N,N-ジメチルホルムアミド2mlに溶解し、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム-テトラフルオロボラート(TBTU)105mg及びN,N-ジイソプロピル-エチルアミン(DIEA)120μLと混ぜ合わせた。混合物を20分間攪拌し、次にシクロプロピルアミン21μLを加え、混合物を12時間攪拌した。更なるシクロプロピルアミン21μLを加え、混合物を30分間攪拌した。次に溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取HPLC(方法3)により精製した。

10

収量：97mg(理論値の61%)

HPLC(方法1)：保持時間=2.52分

質量スペクトル(ESI⁺)：m/z=629[M+H]⁺

20

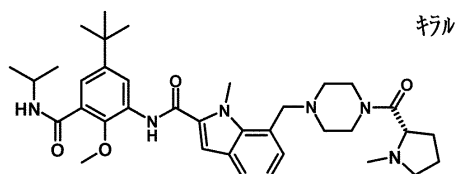
【0 7 6 6】

下記化合物を実施例10と同様にして得た：

(1) (S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-イソプロピルカルバモイル-2-メトキシフェニル)-アミド

【0 7 6 7】

【化 2 7 0】



30

HPLC(方法1)：保持時間=2.66分

質量スペクトル(ESI⁺)：m/z=631[M+H]⁺

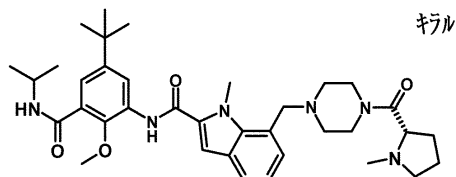
【0 7 6 8】

(2) (S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-エチルカルバモイル-2-メトキシフェニル)-アミド

40

【0 7 6 9】

【化 2 7 1】



HPLC(方法6)：保持時間=4.00分

50

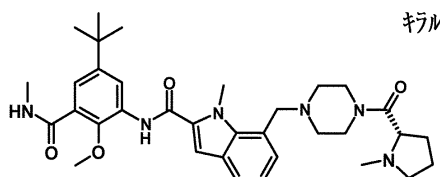
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 617 [M+H]⁺

【0770】

(3) (S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-
-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブ
チル-2-メトキシ-3-メチルカルバモイル-フェニル)-アミド

【0771】

【化272】



10

HPLC (方法6) : 保持時間 = 3.81分

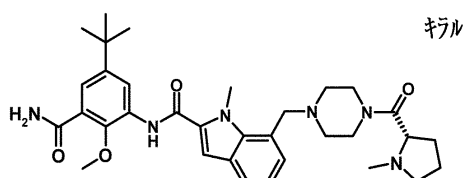
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 603 [M+H]⁺

【0772】

(4) (S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-
-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブ
チル-3-カルバモイル-2-メトキシ-フェニル)-アミド

【0773】

【化273】



20

HPLC (方法1) : 保持時間 = 2.33分

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 589 [M+H]⁺

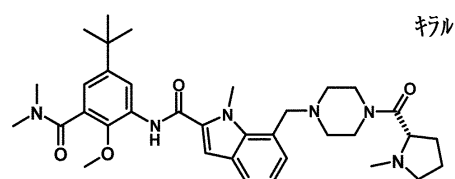
【0774】

実施例11

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラ
ジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3
-ジメチルカルバモイル-2-メトキシ-フェニル)-アミド

【0775】

【化274】



30

40

【0776】

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペ
ラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸150mgを、アセトニ
トリル2mlに溶解し、塩化オキサリル113μL及びN,N-ジメチルホルムアミド10μL
と混合し、1時間攪拌した。次に混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンに溶かし、ジ
クロロメタンを減圧下で除去した。残留物を、1,2-ジクロロエタン2mlに溶かし、ト

50

リエチルアミン 130 μ L 及び 3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-N, N-ジメチル-ベンズアミド 78 mg と混ぜ合わせ、周囲温度で 2 時間攪拌した。次にそれを水とジクロロメタンで分液し、水相をジクロロメタンで 2 回抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／（メタノール／メタノール中のアンモニア（飽和） 9：1） 99：1～90：10）に付した。

収量：115 mg（理論値の 60 %）

HPLC（方法 1）：保持時間＝2.50 分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝617 [M+H]⁺

【0777】

10

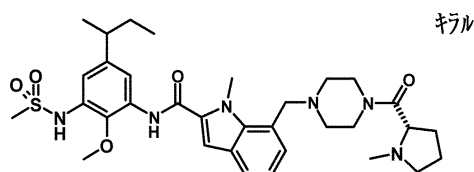
下記化合物を実施例 11 と同様にして得た：

【0778】

(1) 1-メチル-7-[4-((2S)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-sec-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0779】

【化 275】



キラル

20

【0780】

粗生成物を分取 HPLC（方法 3）により精製した。

HPLC（方法 1）：保持時間＝2.74 分

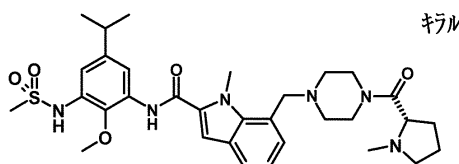
質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝639 [M+H]⁺

【0781】

(2) (S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-イソプロピル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0782】

【化 276】



キラル

30

【0783】

粗生成物を分取 HPLC（方法 3）により精製した。

HPLC（方法 1）：保持時間＝2.44 分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝625 [M+H]⁺

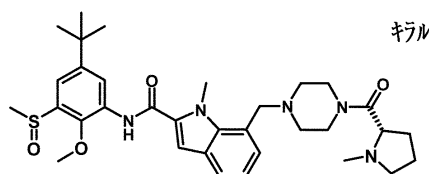
【0784】

(3) 1-メチル-7-[4-((2S)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルフィニル-2-メトキシフェニル)-アミド

【0785】

40

【化 2 7 7】



【0 7 8 6】

生成物を分取HPLC（方法7）により精製した。生成物画分を合わせ、アセトニトリルを減圧下で除去し、水相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。混合物をジクロロメタンで3回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。

10

HPLC（方法1）：保持時間＝2.33分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝608 [M+H]⁺

【0 7 8 7】

下記のように、2個のジアステレオマーを分取HPLCにより分離した：

カラム： 2回 Daicel ASH；250×10mm；10ml/分；UV検出220nm；溶離剤 CO₂/（イソプロパノール中の0.2%ジエチルアミン）60：40（均一濃度）

ジアステレオマー1：

保持時間：14.2分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝608 [M+H]⁺

ジアステレオマー2：

20

保持時間：21.8分

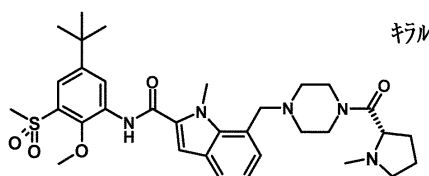
質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝608 [M+H]⁺

【0 7 8 8】

(4) (S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニル-2-メトキシフェニル)-アミド

【0 7 8 9】

【化 2 7 8】



30

HPLC（方法1）：保持時間＝2.58分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝624 [M+H]⁺

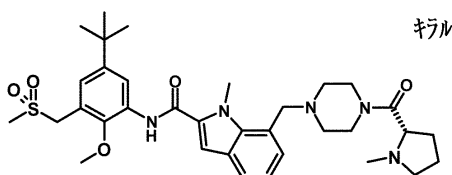
【0 7 9 0】

(5) (S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルメチル-2-メトキシフェニル)-アミド

40

【0 7 9 1】

【化 2 7 9】



50

HPLC（方法1）：保持時間＝2.51分

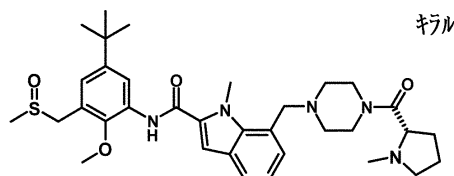
質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝638 [M+H]⁺

【0792】

(6) 1-メチル-7-[4-((2S)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンсульフィニルメチル-2-メトキシフェニル)-アミド

【0793】

【化280】



HPLC（方法1）：保持時間＝2.38分

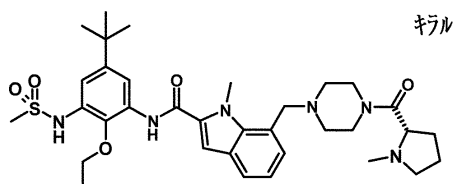
質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝622 [M+H]⁺

【0794】

(7) (S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-メタンсульホニルアミノ-2-エトキシフェニル)-アミド

【0795】

【化281】



HPLC（方法1）：保持時間＝2.67分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝653 [M+H]⁺

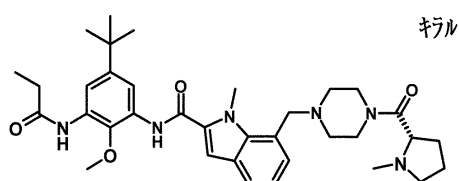
【0796】

実施例12

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-プロピオニルアミノフェニル)-アミド

【0797】

【化282】



【0798】

1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-アミド三塩酸塩150mgを、ジクロロメタン2mlに溶解し、トリエチルアミン160μL及び塩化プロピオニル25μLと順次混ぜ合わせた。混合物を周囲温度で2時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取HPLC（方法3）

により精製した。

収量：54 mg（理論値の39%）

HPLC（方法1）：保持時間＝2.51分

質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 617$ [M+H]⁺

【0799】

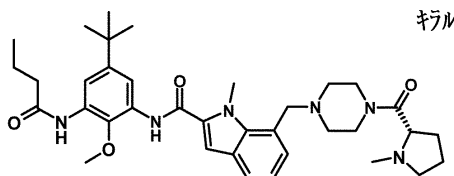
下記化合物を実施例12と同様にして得た：

(1) (S)-1-メチル-7-[4-(1-メチルピロリジン-2-カルボニル)-
-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブ
チル-3-ブチルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0800】

【化283】

10



HPLC（方法6）：保持時間＝4.22分

質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 631$ [M+H]⁺

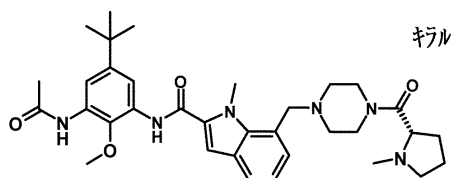
【0801】

(2) (S)-1-メチル-7-[4-(1-メチルピロリジン-2-カルボニル)-
-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(3-アセチル
アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-アミド

【0802】

【化284】

20



HPLC（方法1）：保持時間＝2.42分

質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 603$ [M+H]⁺

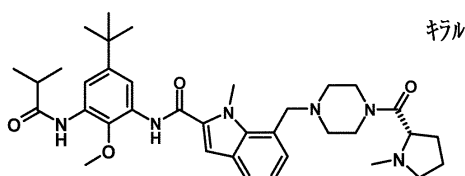
【0803】

(3) (S)-1-メチル-7-[4-(1-メチルピロリジン-2-カルボニル)-
-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブ
チル-3-イソブチルアミノ-2-メトキシフェニル)-アミド

【0804】

【化285】

40



HPLC（方法1）：保持時間＝2.69分

質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 631$ [M+H]⁺

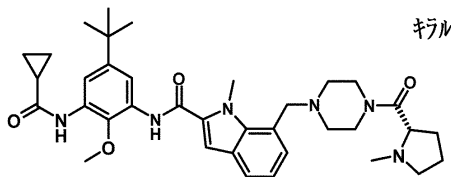
50

【0805】

(4) (S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-
 -ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-[5-tert-ブ
 チル-3-(シクロプロパンカルボニル-アミノ)-2-メトキシ-フェニル]-アミド

【0806】

【化286】



10

HPLC (方法1): 保持時間=2.65分

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 629 [M+H]⁺

【0807】

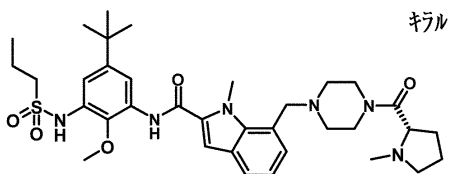
実施例13

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-
 -ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-[5-tert-ブチ
 ル-2-メトキシ-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル]-アミド

20

【0808】

【化287】



【0809】

1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-
 -ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(3-アミノ-5-tert-ブチ
 ル-2-メトキシ-フェニル)-アミド三塩酸塩 200mgを、ジクロロメタン 2mlに溶解
 し、トリエチルアミン 210 μL、プロピルスルホン酸クロリド 80 μL及びピリジン 70
 μLと順次混合した。混合物を周囲温度で2時間攪拌し、更なるプロピルスルホン酸クロ
 リド 80 μLを加え、混合物を更に12時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を
 分取HPLC (方法3)により精製した。

30

収量: 110mg (理論値の55%)

HPLC (方法1): 保持時間=2.79分

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 667 [M+H]⁺

【0810】

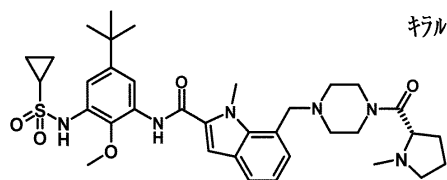
下記化合物を実施例13と同様にして得た:

40

(1) (S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-
 -ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチ
 ル-3-シクロプロパンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-アミド

【0811】

【化 2 8 8】



HPLC（方法1）：保持時間＝2.69分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝665 [M+H]⁺

10

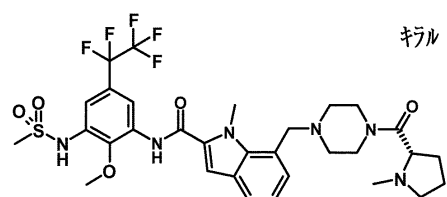
【0812】

実施例14

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(3-メタンシルホニルアミノ-2-メトキシ-5-ペンタフルオロエチル-フェニル)-アミド

【0813】

【化 2 8 9】



20

【0814】

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(3-アミノ-2-メトキシ-5-ペンタフルオロエチル-フェニル)-アミド 70mgを、ジクロロメタン 2mlに溶解し、トリエチルアミン 36 μLと混ぜ合わせ、塩化メタンシルホン酸 20 μLをこの混合物に滴下した。それを2時間攪拌し、更なる塩化メタンシルホン酸 20 μL及びトリエチルアミン 36 μLを加え、次にそれを1.5時間攪拌した。次にメタノール 2ml及び 2N 水酸化ナトリウム溶液 600 μLを加えた。混合物を2時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／（メタノール／メタノール中のアンモニア（飽和）9：1）99：1～85：15）に付した。

30

収量：48mg（理論値の61％）

HPLC（方法6）：保持時間＝2.75分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝701 [M+H]⁺

【0815】

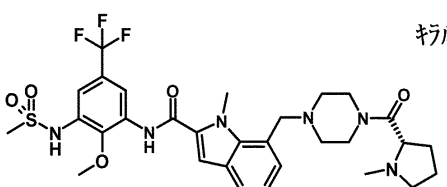
下記化合物を実施例14と同様にして得た：

(1) (S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(3-メタンシルホニルアミノ-2-メトキシ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド

40

【0816】

【化 2 9 0】



50

HPLC（方法6）：保持時間＝2.70分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝651 [M+H]⁺

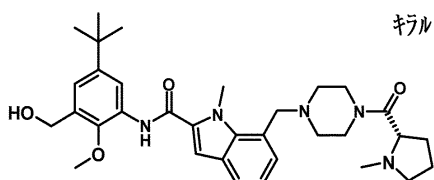
【0817】

実施例15

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-3-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル)-アミド

【0818】

【化291】



10

【0819】

(S)-1-メチル-7-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-カルボン酸-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-トリメチルシラニルオキシメチルフェニル)-アミド 270mgを、ジクロロメタン5mlに溶解し、イソプロパノール中の塩化水素の5M溶液833μLと混合し、周囲温度で30分間攪拌した。混合物をジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液し、水相をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下で除去し、このようにして得られた生成物を分取HPLC（方法3）により精製した。

収量：75mg（理論値の31%）

HPLC（方法6）：保持時間＝4.09分

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z＝576 [M+H]⁺

【0820】

以下は製剤例であり、そこで用語「活性物質」は、その塩を含む、本発明の一つ以上の化合物を意味する。本明細書に先に記載の一つ以上の更なる活性物質を有する組み合わせのうちの一つの場合、用語「活性物質」はまた、更なる活性物質も含む。

【0821】

実施例A

活性物質75mgを含有するコーティング錠

組成：

1錠剤核は、以下を含む：

活性物質	75.0mg
リン酸カルシウム	93.0mg
トウモロコシデンプン	35.5mg
ポリビニルピロリドン	10.0mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	230.0mg

【0822】

調製：

活性物質を、リン酸カルシウム、トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び指定量の半分のステアリン酸マグネシウムと混合した。直径13mmのブランクを錠剤成形機で製造し、次にこれらを適切な機械を使用して1.5mmのメッシュサイズの篩を通して、ステアリン酸マグネシウムの残りとの混合する。この顆粒を錠剤成形機で圧縮して、所望の形状の錠剤を形成する。

20

30

40

50

核重量： 2 3 0 mg
 ダイ： 9 mm、凸面

このようにして製造した錠剤核を、実質的にヒドロキシプロピルメチルセルロースからなるフィルムでコーティングする。完成したフィルムコーティング錠をミツロウで艶出する。

コーティング錠重量： 2 4 5 mg。

【0 8 2 3】

実施例 B

活性物質 1 0 0 mgを含有する錠剤

組成

10

1 錠剤は、以下を含む：

活性物質	1 0 0 . 0 mg
乳糖	8 0 . 0 mg
トウモロコシデンプン	3 4 . 0 mg
ポリビニルピロリドン	4 . 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 . 0 mg
	2 2 0 . 0 mg

【0 8 2 4】

調製の方法：

活性物質、乳糖及びデンプンを一緒に混合し、ポリビニルピロリドン水溶液で均一に湿潤する。湿潤組成物を篩（メッシュサイズ 2 . 0 mm）にかけ、ラック型乾燥器で 5 0 °C にて乾燥させた後、それを再び篩（メッシュサイズ 1 . 5 mm）にかけ、潤滑剤を加える。得られた混合物を圧縮して、錠剤を形成する。

20

錠剤の重量： 2 2 0 mg

直径： 1 0 mm、二平面、両面に小面を切り出し、片面に刻み目をつける。

【0 8 2 5】

実施例 C

活性物質 1 5 0 mgを含有する錠剤

組成

30

1 錠剤は、以下を含む：

活性物質	1 5 0 . 0 mg
粉末乳糖	8 9 . 0 mg
トウモロコシデンプン	4 0 . 0 mg
コロイド状シリカ	1 0 . 0 mg
ポリビニルピロリドン	1 0 . 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 . 0 mg
	3 0 0 . 0 mg

【0 8 2 6】

調製：

40

乳糖、トウモロコシデンプン及びシリカと混合した活性物質を、2 0 % ポリビニルピロリドン水溶液で湿潤し、メッシュサイズ 1 . 5 mm の篩を通す。4 5 °C で乾燥させた顆粒を同じ篩に再び通し、指定量のステアリン酸マグネシウムと混合する。混合物から錠剤を圧縮加工する。

錠剤の重さ： 3 0 0 mg

ダイ： 1 0 mm、フラット

【0 8 2 7】

実施例 D

活性物質 1 5 0 mgを含有する硬ゼラチンカプセル剤

組成

50

1 カプセルは、以下を含む：

活性物質	1 5 0 . 0 mg
トウモロコシデンプン（乾燥）	およそ 1 8 0 . 0 mg
乳糖（粉末）	およそ 8 7 . 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3 . 0 mg
	およそ 4 2 0 . 0 mg

【0828】

調製：

活性物質を賦形剤と混合し、メッシュサイズ 0 . 7 5 mm の篩を通し、適切な装置を使用して均一に混合する。得られた混合物を、サイズ 1 の硬ゼラチンカプセルに充填する。

10

カプセル充填物： およそ 3 2 0 mg

カプセルシェル： サイズ 1 の硬ゼラチンカプセル

【0829】

実施例 E

活性物質 1 5 0 mg を含有する坐剤

組成

1 坐剤は、以下を含む：

活性物質	1 5 0 . 0 mg
ポリエチレングリコール 1500	5 5 0 . 0 mg
ポリエチレングリコール 6000	4 6 0 . 0 mg
ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート	8 4 0 . 0 mg
	2 , 0 0 0 . 0 mg

20

【0830】

調製：

坐薬用錬剤を溶融後、その中に活性物質を均一に分散させ、溶融物をチルド型に注ぐ。

【0831】

実施例 F

活性物質 5 0 mg を含有する懸濁剤

組成

懸濁剤 1 0 0 ml は、以下を含む：

30

活性物質	1 . 0 0 g
カルボキシメチルセルロース Na 塩	0 . 1 0 g
p - ヒドロキシ安息香酸メチル	0 . 0 5 g
p - ヒドロキシ安息香酸プロピル	0 . 0 1 g
グルコース	1 0 . 0 0 g
グリセロール	5 . 0 0 g
7 0 % ソルビトール溶液	2 0 . 0 0 g
香料	0 . 3 0 g
蒸留水	1 0 0 ml にする量

【0832】

40

調製：

蒸留水を 7 0 °C まで加熱する。p - ヒドロキシ安息香酸メチル及び p - ヒドロキシ安息香酸プロピルを、グリセロール及びカルボキシメチルセルロースのナトリウム塩と一緒に、攪拌しながら溶解する。溶液を周囲温度に冷まし、活性物質を加え、そして攪拌しながら均一に分散させる。糖、ソルビトール溶液及び香料を加えそして溶解した後、懸濁液を、攪拌しながら排気して空気を除去する。

懸濁剤 5 ml は活性物質 5 0 mg を含有する。

【0833】

実施例 G

活性物質 1 0 mg を含有するアンプル

50

組成

活性物質	10.0mg
0.01N 塩酸	適量
2回蒸留した水	2.0mlにする量

【0834】

調製：

活性物質を必要量の0.01N HClに溶解し、一般的な塩で等張にし、無菌濾過し、2mLのアンプルに移す。

【0835】

実施例H

10

活性物質50mgを含有するアンプル

組成

活性物質	50.0mg
0.01N 塩酸	適量
2回蒸留した水	10.0mlにする量

【0836】

調製：

活性物質を必要量の0.01N HClに溶解し、一般的な塩で等張にし、無菌濾過し、10mLのアンプルに移す。

【0837】

20

実施例I

活性物質5mgを含有する粉末吸入用カプセル

1カプセルは、以下を含む：

活性物質	5.0mg
吸入用乳糖	15.0mg
	20.0mg

【0838】

調製：

活性物質を吸入用乳糖と混合する。混合物をカプセル成形機（空のカプセルおよそ重量50mg）でカプセル中に充填する。

30

カプセルの重量： 70.0mg

カプセルのサイズ： 3

【0839】

実施例J

活性物質2.5mgを含有する携帯型噴霧器用吸入のための溶液

1スプレーは、以下を含む：

活性物質	2.500mg
塩化ベンザルコニウム	0.001mg
1N 塩酸	適量
エタノール／水（50／50）	15.000mgにする量

40

【0840】

調製：

活性物質及び塩化ベンザルコニウムを、エタノール／水（50／50）に溶解する。溶液のpHを、1N 塩酸で調整する。得られた溶液を濾過し、携帯型噴霧器（カートリッジ）での使用のために適切な容器へ移す。

容器の含有量：4.5g

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
<i>C 0 7 D 401/06</i>	<i>(2006.01)</i>	C 0 7 D 401/06
<i>A 6 1 K 31/496</i>	<i>(2006.01)</i>	A 6 1 K 31/496
<i>A 6 1 K 31/454</i>	<i>(2006.01)</i>	A 6 1 K 31/454
<i>A 6 1 K 31/55</i>	<i>(2006.01)</i>	A 6 1 K 31/55
<i>A 6 1 K 31/551</i>	<i>(2006.01)</i>	A 6 1 K 31/551
<i>A 6 1 K 31/5377</i>	<i>(2006.01)</i>	A 6 1 K 31/5377
<i>A 6 1 P 11/06</i>	<i>(2006.01)</i>	A 6 1 P 11/06
<i>A 6 1 P 11/00</i>	<i>(2006.01)</i>	A 6 1 P 11/00

- (72)発明者 ヴァーグナー、ホルガー
ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベ
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテント
- (72)発明者 ユング、ビルギット
ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベ
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテント
- (72)発明者 ヒンメルスバッハ、フランク
ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベ
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテント
- (72)発明者 ゲーゲル、ロルフ
ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベ
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテント
- (72)発明者 ダーマン、ゲオルク
ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベ
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテント

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 特表2008-510812 (JP, A)
国際公開第2008/057775 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- C 0 7 D 2 0 9 / 0 0 - 2 0 9 / 9 6
C 0 7 D 4 0 1 / 0 0 - 4 2 1 / 1 4
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)