

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6771491号  
(P6771491)

(45) 発行日 令和2年10月21日 (2020. 10. 21)

(24) 登録日 令和2年10月1日 (2020. 10. 1)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 405/12 (2006. 01)

C O 7 D 405/12 C S P

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 7/00 (2006. 01)

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 3/02 (2006. 01)

A 6 1 P 3/02

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 13 (全 200 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-559303 (P2017-559303)  
 (86) (22) 出願日 平成28年5月14日 (2016. 5. 14)  
 (65) 公表番号 特表2018-520096 (P2018-520096A)  
 (43) 公表日 平成30年7月26日 (2018. 7. 26)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/032574  
 (87) 国際公開番号 W02016/183534  
 (87) 国際公開日 平成28年11月17日 (2016. 11. 17)  
 審査請求日 平成31年4月23日 (2019. 4. 23)  
 (31) 優先権主張番号 62/161, 490  
 (32) 優先日 平成27年5月14日 (2015. 5. 14)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 516142001  
 ザ ウィスター インスティテュート オ  
 ブ アナトミー アンド バイオロジー  
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 フィ  
 ラデルフィア スプルース ストリート  
 3 6 0 1  
 (74) 代理人 100102978  
 弁理士 清水 初志  
 (74) 代理人 100102118  
 弁理士 春名 雅夫  
 (74) 代理人 100160923  
 弁理士 山口 裕孝  
 (74) 代理人 100119507  
 弁理士 刑部 俊

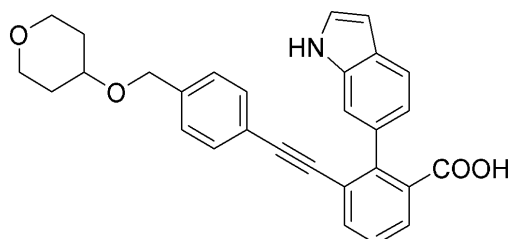
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 E B N A 1 阻害剤およびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニ  
 ルエチニル]-安息香酸:



10

またはその互変異性体、塩、および/もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニ  
 ルエチニル]-安息香酸、またはその互変異性体、塩、および/もしくは溶媒和物と、少な  
 くとも1つの薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 3】

少なくとも1つの追加の抗ウイルス剤および/または抗がん剤をさらに含む、請求項2記  
 載の薬学的組成物。

20

## 【請求項 4】

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸、またはその互変異性体、塩、および/もしくは溶媒和物の治療的有効量を含む、対象におけるEBNA1活性によって引き起こされる疾患または障害を処置および/または予防するための薬学的組成物であって、該疾患または障害が、伝染性単核球症、慢性疲労症候群、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、および関節リウマチからなる群より選択される少なくとも1つである、薬学的組成物。

## 【請求項 5】

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸、またはその互変異性体、塩、および/もしくは溶媒和物の治療的有効量を含む、対象におけるEBNA1活性によって引き起こされる疾患または障害を処置および/または予防するための薬学的組成物であって、該疾患または障害が、未分化大細胞リンパ腫、血管免疫芽球形T細胞リンパ腫、肝脾T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、細網内皮症、細網症、小膠細胞腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、節外性T/NK細胞リンパ腫/血管中心性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽球形リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、B細胞慢性リンパ球性白血病、マントル細胞リンパ腫、縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、血管免疫芽細胞性リンパ節症、平滑筋肉腫、X連鎖リンパ増殖性疾患、ホジキンリンパ腫、および乳がんからなる群より選択される少なくとも1つのがんである、薬学的組成物。

10

20

## 【請求項 6】

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸、またはその互変異性体、塩、および/もしくは溶媒和物の治療的有効量を含む、対象におけるエプスタイン・バーウイルス (EBV) 感染、および/またはEBV感染に関連する疾患もしくは障害を処置および/または予防するための薬学的組成物。

## 【請求項 7】

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸、またはその互変異性体、塩、および/もしくは溶媒和物の治療的有効量を含む、対象における溶解EBVウイルス感染および/または潜伏EBVウイルス感染を処置および/または予防するための薬学的組成物。

30

## 【請求項 8】

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸、またはその互変異性体、塩、および/もしくは溶媒和物の治療的有効量を含む、対象におけるEBNA1活性によって引き起こされる疾患または障害を処置および/または予防するための薬学的組成物であって、該疾患または障害が上咽頭癌である、薬学的組成物。

## 【請求項 9】

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸、またはその互変異性体、塩、および/もしくは溶媒和物の治療的有効量を含む、対象におけるEBNA1活性によって引き起こされる疾患または障害を処置および/または予防するための薬学的組成物であって、該疾患または障害が胃癌である、薬学的組成物。

40

## 【請求項 10】

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸、またはその互変異性体、塩、および/もしくは溶媒和物の治療的有効量を含む、対象におけるEBNA1活性によって引き起こされる疾患または障害を処置および/または予防するための薬学的組成物であって、該疾患または障害が非ホジキンリンパ腫である、薬学的組成物。

## 【請求項 11】

50

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸、またはその互変異性体、塩、および/もしくは溶媒和物の治療的有効量を含む、対象におけるEBNA1活性によって引き起こされる疾患または障害を処置および/または予防するための薬学的組成物であって、該疾患または障害が移植後リンパ増殖性障害である、薬学的組成物。

【請求項12】

経口、鼻、吸入、局所、口腔、直腸、胸膜、腹膜、膈、筋肉内、皮下、経皮、硬膜外、気管内、耳、眼内、髄腔内、および静脈内経路からなる群より選択される少なくとも1つの経路によって対象に投与されるように用いられる、請求項4~11のいずれか一項記載の薬学的組成物。

10

【請求項13】

少なくとも1つの薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項4~12のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、米国特許法第119条第(e)項の下で2015年5月14日に出願された米国仮出願第62/161,490号に基づく優先権を主張し、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

20

【0002】

連邦政府の後援による研究または開発に関する記載

本発明は、米国国立衛生研究所(NIAID)が授与した助成金番号5R43AI079928および2R44A109658803に基づく政府助成、および米国国立衛生研究所(NINDS)が授与した助成金番号1R21NS063906に基づく政府助成によってなされた。政府は本発明において一定の権利を有する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

EBVは、世界中の成人人口の90%超が感染するヒトガンマヘルペスウイルスである。EBV感染は、公知のおよび未知の補因子、特に免疫抑制との組み合わせで、高い発癌リスクとなる。EBVは、免疫抑制患者のバーキットリンパ腫、上咽頭癌、すべてのホジキンリンパ腫の約50%、胃癌、血管中心性T/NK細胞リンパ腫、およびリンパ増殖性障害と因果関係があることから、世界保健機関によってクラスIヒト発癌物質と分類されている。EBVは、世界中のすべてのヒトがんの約1%の原因である。EBVの発癌能は、インビトロでは培養液中で初代Bリンパ球を不死化する能力によって、インビボでは免疫低下宿主中で感染B細胞を中悪性度リンパ芽球性リンパ腫に転化させる能力によって、容易に示される。

30

【0004】

EBVは、他のヘルペスウイルスと同様に、潜伏複製サイクルおよび溶解複製サイクルを有する。EBV溶解サイクルは、ウイルス伝播に不可欠であり、EBV関連悪性腫瘍の危険性を増加させるものであるが、発癌性があるのは潜伏ウイルス感染である。潜伏ウイルスは、細胞の増殖および生存を刺激するウイルス遺伝子の限定的なセットを発現する。アシクロピルの変種(例えばガンシクロピル)およびホスホノ酢酸の変種(例えばホスカルネット)を含む臨床的に利用可能なヘルペスウイルスDNAポリメラーゼ阻害剤は、EBV溶解複製に対する少なくとも部分的な阻害活性を有する。しかし、利用可能なヘルペスウイルス抗ウイルス薬はいずれも、ウイルスが潜伏感染に進行することを遮断するかまたは潜伏感染を除去する上で有効ではない。EBVの一次感染は、伝染性単核球症(IM)と呼ばれる、頑強で往々にして衰弱性の、免疫応答を誘起することがある。この頑強な免疫反応にもかかわらず、ウイルスはBリンパ球中で潜伏感染を効率的に確立し、そこでウイルスは長命の記憶B細胞に滞留しうる。いくつかの状況では、潜伏感染はTリンパ球および上皮細胞中でも確立さ

40

50

れうる。潜伏期中、ウイルスは感染粒子を産生せず、ウイルス遺伝子発現は、EBV発癌の一因となる増殖形質転換機能および抗アポトーシス機能を有する転写物のサブセットに限定される。したがって、リンパ球および上皮細胞の発癌性の増殖形質転換を促す可能性を有するEBV潜伏感染の確立を遮断することができる抗ウイルス薬または免疫応答は存在しない。

#### 【 0 0 0 5 】

数多くの研究が、エプスタイン・バー核内抗原1(EBNA1)が、潜伏感染の除去およびEBV関連疾患の処置に関する理想的な標的であることを示している。ある態様では、EBNA1はすべてのEBV陽性腫瘍中で発現される。別の態様では、EBNA1は初代Bリンパ球の不活化、および潜伏感染細胞中のEBVゲノムの安定な維持に必要である。さらに別の態様では、EBNA1の遺伝子破壊によって、EBVが初代ヒトBリンパ球を不活化する能力が遮断され、既に確立されたEBV陽性細胞系における細胞生存率の低下が引き起こされる。さらに別の態様では、EBNA1のフォールディングの生化学的破壊によって、EBV潜伏感染の確立が遮断される。HSP90阻害剤は、マウスモデルにおいて、EBV<sup>+</sup> B細胞の選択的死滅を引き起こし、リンパ腫形成を遮断する。さらに別の態様では、EBNA1は、機能的および構造的に十分特徴づけられた非細胞ウイルス腫瘍性タンパク質である。同族DNA配列に結合したEBNA1の三次元構造はX線結晶構造解析によって解析されている。DNA結合ドメインの分析によって、EBNA1タンパク質がドラッグابلであることが明らかになっており、DNA結合ドメイン内のいくつかの深いポケットおよびチャネルは、小分子に結合する際にDNA結合を破壊すると予想される。さらに別の態様では、非自己ウイルスコードタンパク質を阻害のために標的化することで、固有毒性の潜在的な危険性が低減される。EBNA1は、すべての公知の細胞DNA結合タンパク質および複製タンパク質とは異なる独自の構造フォールディングを有する。さらに別の態様では、EBNA1のDNA結合機能は、ゲノム維持、DNA複製、転写制御、および宿主細胞生存を含むすべての公知のEBNA1機能に不可欠である。これらの研究は、EBNA1のDNA結合ドメインが、EBV潜伏感染の阻害およびEBV関連悪性腫瘍の処置のための実証済みの標的であることを示している。

#### 【 0 0 0 6 】

EBVは、上咽頭癌、胃癌、非ホジキンリンパ腫(未分化大細胞リンパ腫、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、肝脾T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、細網内皮症、細網症、小膠細胞腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、節外性T/NK細胞リンパ腫/血管中心性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、B細胞慢性リンパ球性白血病、マントル細胞リンパ腫、縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、血管免疫芽細胞性リンパ節症)、平滑筋肉腫、X連鎖リンパ増殖性疾患、移植後リンパ増殖性障害、ホジキンリンパ腫、および乳がんを含む多数のがんの腫瘍発生の原因としての役割を果たす。EBNA1阻害剤は、現在の臨床診療を変化させるであろうし、EBV関連疾患の治療的処置に有益であろう。現在、溶解EBV感染および溶解EBV感染に関連する病態を処置するために、ヌクレオシド類似体(アシクロビル、ガンシクロビル、ホスカルネット)が使用可能である。しかし、これらの一般的な抗ウイルス薬は、溶解EBV感染に特異性があるわけではなく、重度の有害作用の危険性を伴う。

#### 【 0 0 0 7 】

EBV感染およびEBNA1は伝染性単核球症、慢性疲労症候群(CFS)、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、および関節リウマチにも関与している。EBV感染を予防する、および/または溶解EBV感染を予防する、および/または潜伏EBV感染を予防する、および/またはEBNA1を阻害する、化合物による処置は、これらの疾患に罹患している患者に治療的救済をもたらすであろう。しかし、現在まで溶解EBV感染、および/または溶解EBV感染に関連する病態に有効な特異的治療法は存在しない。さらに、現在まで、潜伏EBV感染、および/または潜伏EBV感染に関連する病態に有効な治療法は存在しない。さらに、EBNA1に関連する疾患の処置に有効な治療法は存在しない。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 8 】

したがって、EBNA1感染および/またはEBNA1に関連する疾患の処置に有用な新規化合物、およびそれを使用する方法が長年求められている。また、そのような処置は、EBV感染に関連する疾患および状態に悩む対象、および/または伝染性単核球症、慢性疲労症候群、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、および/または関節リウマチに対する現在の処置が効果のない対象の処置に有用なはずである。本発明は、これらのニーズに対処する。

## 【発明の概要】

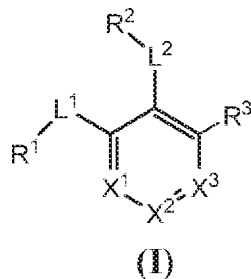
## 【 0 0 0 9 】

## 発明の簡単な概要

本発明は、式(I)の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、塩、および/もしくは溶媒和物を提供する。本発明はさらに、少なくとも1つの本発明の化合物と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物を提供する。本発明はさらに、対象におけるEBNA1活性によって引き起こされる疾患または障害を処置および/または予防する方法を提供する。本発明はさらに、対象におけるエプスタイン・バーウイルス(EBV)感染、および/またはEBV感染に関連する疾患もしくは障害を処置および/または予防する方法を提供する。本発明はさらに、対象における溶解および/または潜伏EBVウイルス感染を処置および/または予防する方法を提供する。本発明はさらに、本発明の化合物を製造する方法を提供する。

## 【 0 0 1 0 】

ある態様において、化合物は



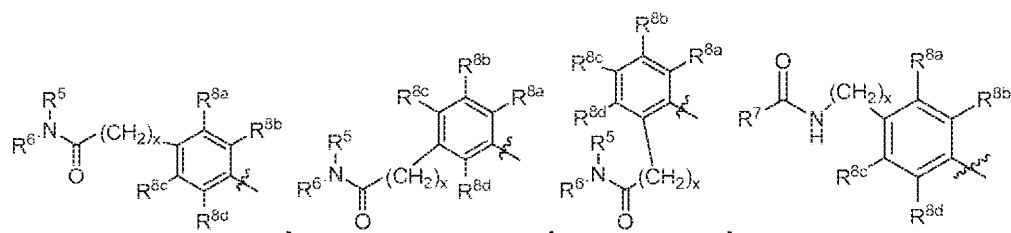
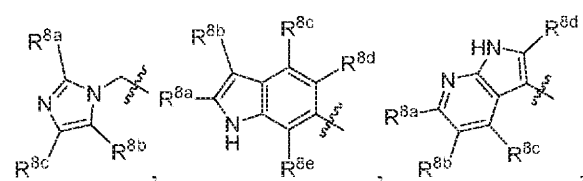
であり、式中、

$X^1$ は $CR^{4a}$ およびNからなる群より選択され；

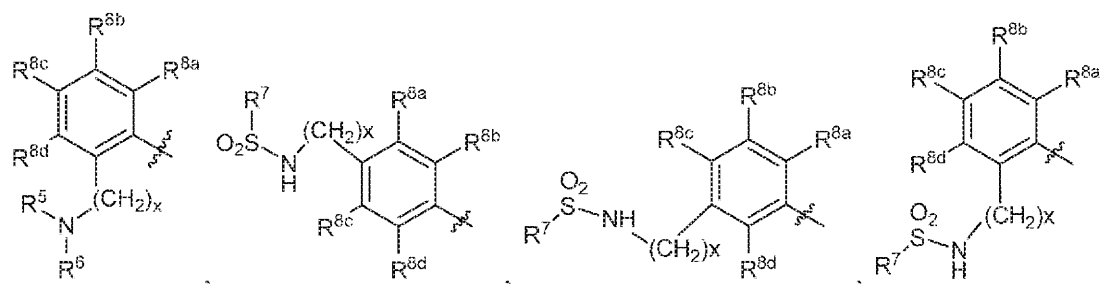
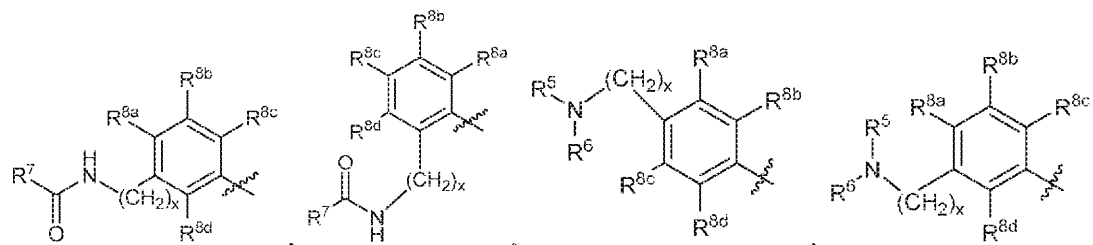
$X^2$ は $CR^{4b}$ およびNからなる群より選択され；

$X^3$ は $CR^{4c}$ およびNからなる群より選択され；

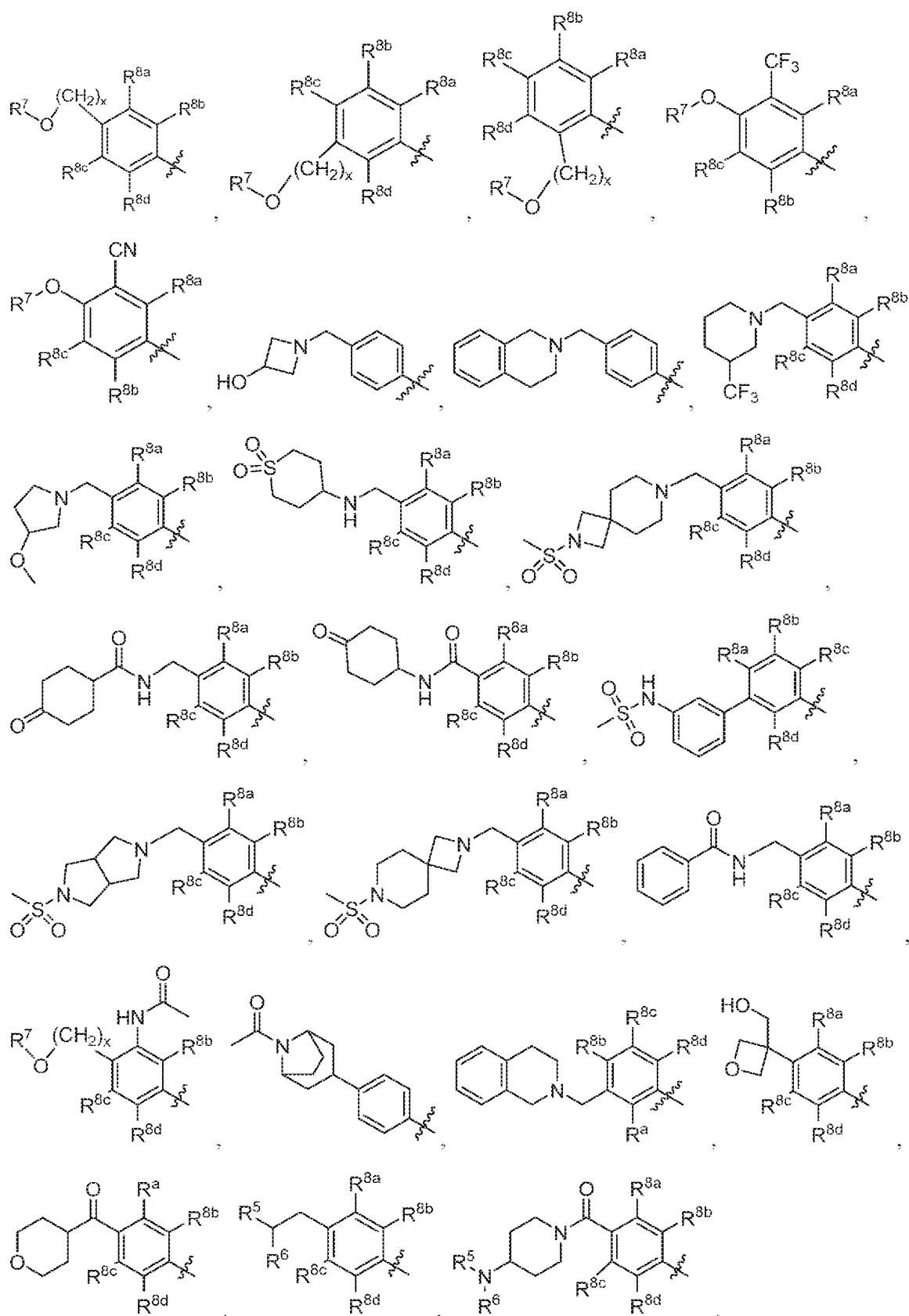
$R^1$ は



10



20

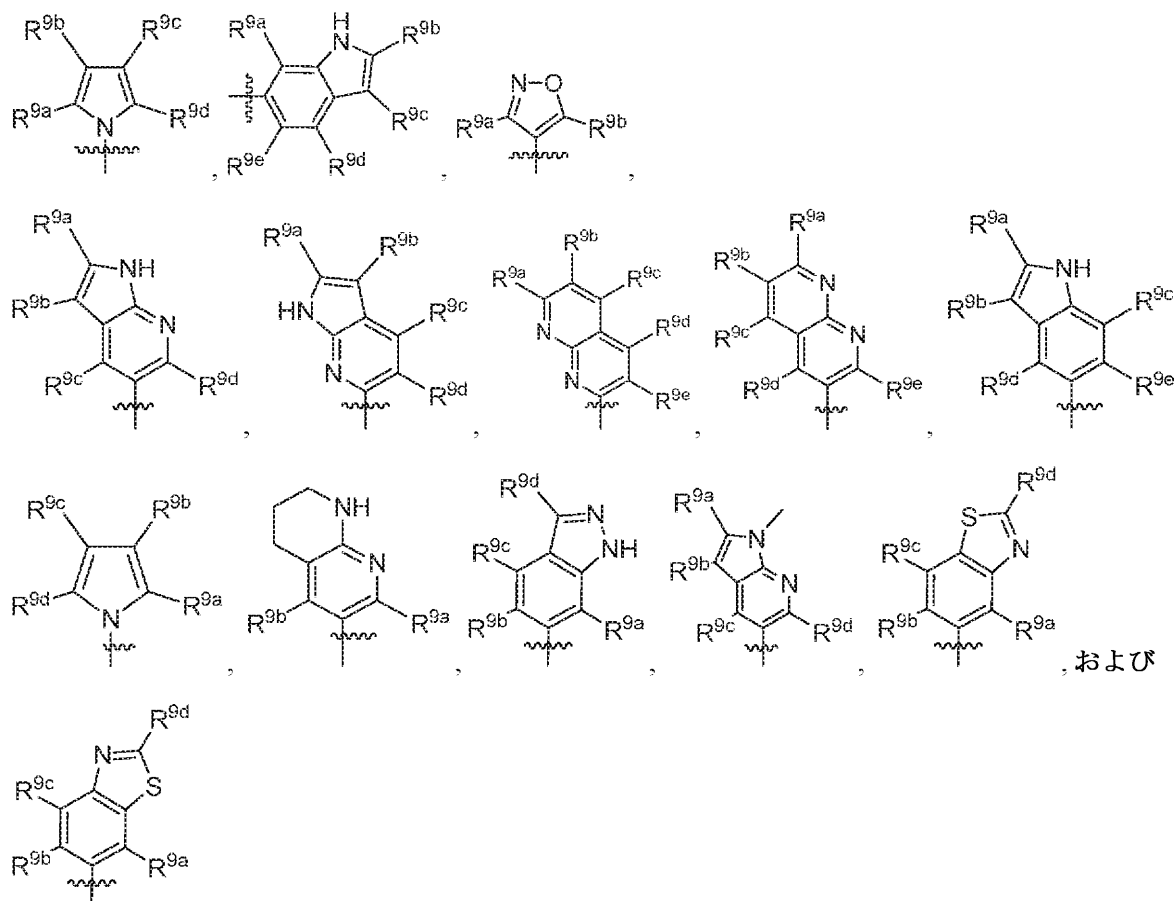








からなる群より選択され;  
 $R^2$ は



からなる群より選択され；

$R^3$ は $-\text{CO}_2R^{4d}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^5R^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})R^7$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2R^7$ 、および1H-テトラゾール-5-イルからなる群より選択され；

$R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、および $R^{4c}$ はそれぞれ独立してF、Cl、Br、I、およびHからなる群より選択され；

$R^{4d}$ はH、置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 6$ 直鎖アルキル、および置換されていてもよい $\text{C}_3 \sim 6$ 分岐アルキルからなる群より選択され；

$R^5$ はH、置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 6$ 直鎖アルキル、および置換されていてもよい $\text{C}_3 \sim 6$ 分岐アルキルからなる群より選択され；

$R^6$ はH、置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 6$ 直鎖アルキル、および置換されていてもよい $\text{C}_3 \sim 6$ 分岐アルキルからなる群より選択されるか；あるいは $R^5$ および $R^6$ はそれらが結合している原子と一緒にあって、酸素、硫黄、SO、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{CF}_2$ 、NH、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_3 \sim 7 \text{ 分岐アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_3 \sim 6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $\text{N}(\text{ヘテロアリール})$ 、 $\text{NCO}(\text{C}_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $\text{NCO}(\text{C}_1 \sim 6 \text{ 分岐アルキル})$ 、 $\text{NCO}(\text{C}_3 \sim 6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $\text{NCO}_2(\text{C}_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $\text{NCO}_2(\text{C}_1 \sim 6 \text{ 分岐アルキル})$ 、 $\text{NCO}_2(\text{C}_3 \sim 6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $\text{NCON}(\text{C}_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NSO}_2(\text{C}_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $\text{NSO}_2(\text{C}_3 \sim 6 \text{ 分岐アルキル})$ 、 $\text{NSO}_2(\text{C}_3 \sim 6 \text{ シクロアルキル})$ 、および $\text{NSO}_2$ アリールからなる群より選択される単位を含有してもよい、3-、4-、5-、または6-員の環を形成し；

$R^7$ はH、置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 6$ 直鎖アルキル、置換されていてもよい $\text{C}_3 \sim 6$ 分岐アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいピリジル、置換されていてもよいヘテロアリール、および $-\text{CH}(R^5)(R^6)$ からなる群より選択され；

$R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、および $R^{8e}$ はそれぞれ独立してH、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 6$ 直鎖アルキル、置換されていてもよい $\text{C}_3 \sim 6$ 分岐アルキル、および $\text{C}_1 \sim 6$ アルコキシからなる群より選択され；

$R^{9a}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 、 $R^{9d}$ 、および $R^{9e}$ はそれぞれ独立してH、ハロゲン、置換されていてもよ

10

20

30

40

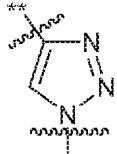
50

いC<sub>1</sub> ~ 6直鎖アルキル、C<sub>1</sub> ~ 6アルコキシ、および置換されていてもよいC<sub>3</sub> ~ 6分岐アルキルからなる群より選択され;

R<sup>10a</sup>およびR<sup>10b</sup>はそれぞれ独立してH、置換されていてもよいC<sub>1</sub> ~ 6直鎖アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub> ~ 6分岐アルキルからなる群より選択され;

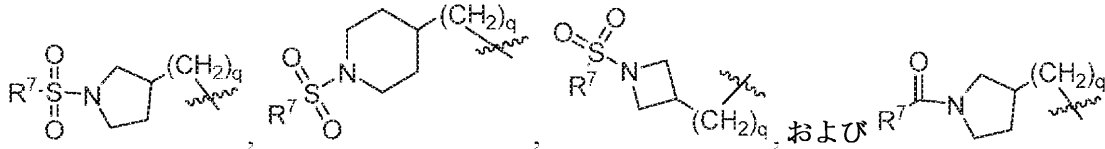
L<sup>1</sup>は-C C-、-CH=CH-および-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-からなる群より選択され;

L<sup>2</sup>はNH、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>、および



からなる群より選択され、ここで「\*\*」はR<sup>2</sup>に対する結合点を示し;

Q<sup>1</sup>は置換されていてもよいベンジル、-COR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>



からなる群より選択され;

nは0、1、2、または3であり;

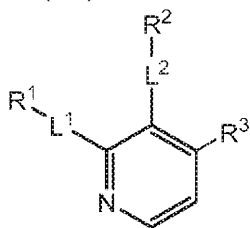
mは0、1、2、または3であり;

qは1、2、3、または4であり;および

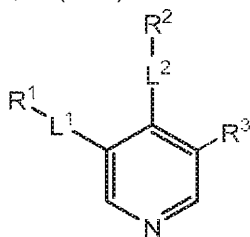
xは0、1、2、または3である。

【 0 0 1 1 】

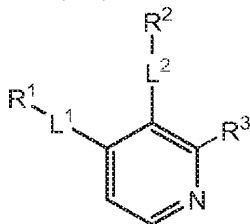
ある態様において、化合物は式(II)



;式(III)



;式(IV)



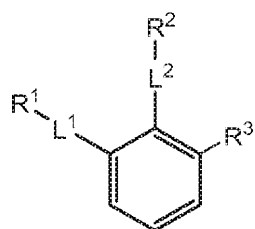
;および式(V)

10

20

30

40

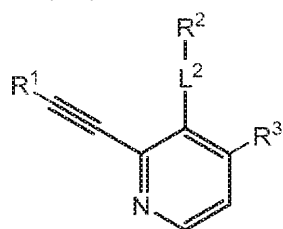


からなる群より選択される、少なくとも1つの式の化合物である。

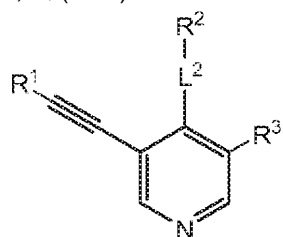
【 0 0 1 2 】

ある態様において、化合物は  
式(VI)

10

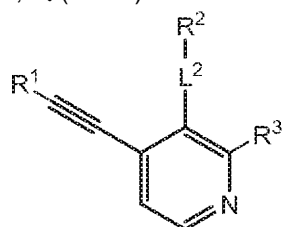


; 式(VII)



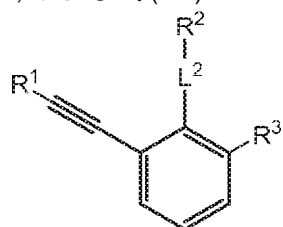
20

; 式(VIII)



30

; および式(IX)

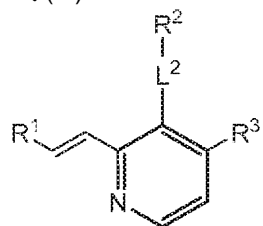


からなる群より選択される、少なくとも1つの式の化合物である。

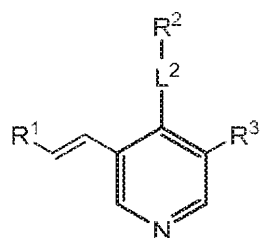
【 0 0 1 3 】

ある態様において、化合物は  
式(X)

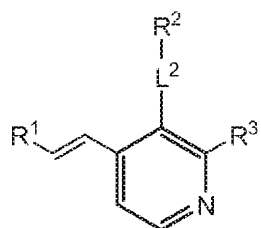
40



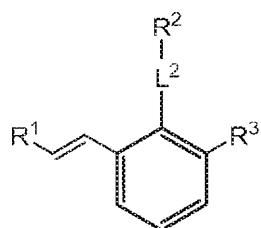
; 式(XI)



; 式 (XII)



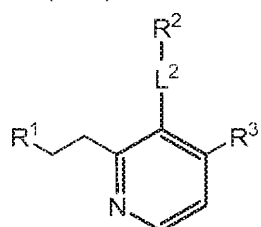
; および 式 (XIII)



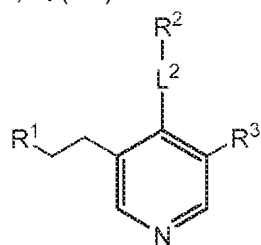
からなる群より選択される、少なくとも1つの式の化合物である。

【 0 0 1 4 】

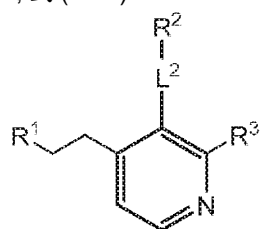
ある態様において、化合物は  
式 (XIV)



; 式 (XV)



; 式 (XVI)



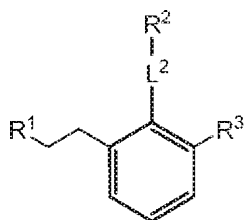
; および 式 (XVII)

10

20

30

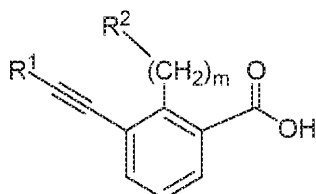
40



からなる群より選択される、少なくとも1つの式の化合物である。

【0015】

ある態様において、化合物は  
式(XVIII)



の化合物である。

【0016】

ある態様において、 $R^1$ は4-アセトアミドフェニル;4-(アミノメチル)フェニル;4-アミノフェニル;4-{8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}フェニル;3-カルバモイル-5-メトキシフェニル;4-[(2-カルボキシフェニル)ホルムアミド]メチル}フェニル;4-[(4-カルボキシフェニル)ホルムアミド]メチル}フェニル;4-(3-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホンアミド)フェニル;2,4-ジフルオロフェニル;4-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]フェニル;4-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]カルバモイル}フェニル;4-([2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ}メチル}フェニル;1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル;1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル;4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル;4-[(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チアン-4-イル)オキシ]フェニル;4-[(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イル)メチル]フェニル;4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル;4-フルオロ-3-(オキサン-4-イルオキシ)フェニル;4-フルオロフェニル;4-[(2-フルオロフェニル)ホルムアミド]メチル}フェニル;4-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル]フェニル;4-[(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)メチル]フェニル;4-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル]フェニル;4-メタンスルホンアミドフェニル;3-(3-メタンスルホンアミドフェニル)フェニル;4-(4-メトキシベンゼン-スルホンアミド)フェニル;4-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]メチル}フェニル;4-[(2-メトキシエチル)(メチル)カルバモイル]フェニル;4-メトキシフェニル;4-[(4-メトキシピペリジン-1-イル)メチル]フェニル;4-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]フェニル;4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル;2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル;3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル;4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル;1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル;1-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル;1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル;1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル;1,8-ナフチリジン-2-イル;4-(オキサン-4-イルメトキシ)フェニル;4-[2-(オキサン-4-イル)エトキシ]フェニル;4-(オキサン-4-イルオキシ)フェニル;4-(オキサン-4-イルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル;4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル;フェニル4-[(フェニルホルムアミド)メチル]フェニル;4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル;4-(ピリジン-3-アミド)フェニル;2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル);および4-(チオフェン-2-スルホンアミド)フェニルからなる群より選択される少なくとも1つである。

【0017】

ある態様において、 $R^2$ は、1,3-ベンゾチアゾール-5-イル;5-フルオロ-インドール-6-イル;7-フルオロ-インドール-6-イル;インドール-6-イル;2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-

10

20

30

40

50

5-イル;1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル;1,8-ナフチリジン-2-イル;1,8-ナフチリジン-3-イル;および1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルからなる群より選択される。

【0018】

ある態様において、化合物は、2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-安息香酸; 3-[3-アセチルアミノ-4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-[4-(8-アセチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-[1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-安息香酸; 3-{2-[3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)フェニル]エチニル}-2-(1H-ピロール-1-イル)安息香酸; 3-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-安息香酸; 3-[1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-{1-[2-(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イル)-エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-5-イルエチニル]-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-インドール-5-イルエチニル]-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-イルエチニル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イルエチニル]-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イルエチニル]-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-安息香酸; 3-[1-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1<sup>6</sup>-チオピラン-4-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-{1-[2-(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イル)-エチル]-1H-インドール-5-イル-エチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-{1-[2-(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イル)-エチル]-1H-インドール-6-イルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-{1-[3-(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イル)-プロピル]-1H-インドール-5-イル-エチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-{1-[3-(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イル)-プロピル]-1H-インドール-6-イル-エチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1<sup>6</sup>-チオピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-イソプロポキシメチル-フェニルエチニル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(1-オキソ-ヘキサヒドロ-1<sup>4</sup>-チオピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-(3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-6-イルエチニル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[3-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-安息香酸; 3-[3-(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イルメチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-(2-モルホリン-4-イルメチル-1H-イン

10

20

30

40

50

ドール-6-イルエチニル)-安息香酸; 3-[2-(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イルメ  
 チル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-[1-(4-  
 エトキシ-2-メチル-ブチル)-6-フルオロ-1H-インドール-5-イルエチニル]-2-(1H-インド  
 ール-6-イル)-安息香酸; 3-[7-フルオロ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-1H-イ  
 ンドール-6-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-[1-(1,1-ジオキソ-  
 ヘキサヒドロ-1<sup>6</sup>-チオピラン-4-イルメチル)-7-フルオロ-1H-インドール-6-イルエチニ  
 ル]-2-(1H-インドール-1)-安息香酸; 3-[1-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1<sup>6</sup>-チオピラ  
 ン-4-イルメチル)-6-フルオロ-1H-インドール-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イ  
 ル)-安息香酸; 3-(7-フルオロ-3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-6-イルエチニ  
 ル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-(6-フルオロ-3-モルホリン-4-イルメチル-1  
 H-インドール-5-イルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-((4-(2H-テトラ  
 ザール-5-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸; 3-((3-(2H-テ  
 トラザール-5-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸; 2-(1H-イ  
 ンドール-6-イル)-3-((4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)エチニル)安息香酸; 2-(1H-イ  
 ンドール-6-イル)-3-((4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)エチニル  
 )安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-((3-メトキシ-4-(モルホリノメチル)フェニル)  
 エチニル)安息香酸; 3-((3-ヒドロキシ-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)エチニ  
 ル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[3-メトキシ-4-(  
 4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸; 3-((4-(  
 4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)-3-メトキシフェニル)エチニル)-2-(1H-イン  
 ドール-6-イル)安息香酸; 3-((4-((4-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)メチル  
 )-3-メトキシフェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸; 3-((3-ヒドロキ  
 シ-4-(4-モルホリノピペリジン-1-カルボニル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-  
 イル)安息香酸; 3-((4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3-ヒドロキシフェニ  
 ル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-((  
 1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)フェニル)エチニル)安息香酸; 2-(1H-  
 インドール-6-イル)-3-((4-((1-(トリフルオロメチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)  
 メチル)フェニル)エチニル)安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-((1-(イソプロ  
 ピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)フェニル)エチニル)安息香酸; 3-((4-((1-  
 アセチルピペリジン-4-イル)メチル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息  
 香酸; 3-((2-アセチルイソインドリン-5-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息  
 香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(イソプロピルスルホニル)イソインドリン-5-イ  
 ル)エチニル)安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(1-(メチルスルホニル)ピロリ  
 ジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸; 2-(1H-イ  
 ンドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-1,2,3,4-  
 テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-((  
 2-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イ  
 ル)エチニル)安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピロ  
 リジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸;  
 2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-  
 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸; 3-((2-((1-アセチルピ  
 ロリジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)-2-(1H-  
 インドール-6-イル)安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル  
 )アゼチジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息  
 香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メ  
 チル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸; 2-(1H-インド  
 ール-6-イル)-3-((2-(3-(メチルスルホンアミド)ベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノ  
 リン-6-イル)エチニル)安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(3-(メチルスルホン  
 アミド)ベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸; 2-(1  
 H-インドール-6-イル)-3-((2-(1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)イソインドリン

10

20

30

40

50



50

エニルエチニル-安息香酸; 2-ベンゾチアゾール-6-イル-3-フェニルエチニル-安息香酸;  
 2-ベンゾチアゾール-5-イル-3-フェニルエチニル-安息香酸; 2-(2-メチル-ベンゾチアゾ  
 ール-5-イル)-3-フェニルエチニル-安息香酸; 2-(5-フルオロ-1H-インドール-6-イル)-3-  
 フェニルエチニル-安息香酸; 2-(6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)-3-フェニルエチニ  
 ル-安息香酸; 2-[1,8]ナフチリジン-3-イル-3-フェニルエチニル-安息香酸; 2-(1-メチル  
 -1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-6-イル)-3-フェニルエチニル-安息香酸; 2-[1,8]ナフチリ  
 ジン-2-イル-3-フェニルエチニル-安息香酸; 3-フェニルエチニル-2-(1H-ピロロ [2,3-b]  
 ピリジン-6-イル)-安息香酸; 2-(4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)-3-(2-フェニルエチ  
 ニル)-安息香酸; 3-(2-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-イン  
 ドール-6-イル)-安息香酸; 3-(2-(4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル)エチニル)  
 -2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-(3-スルファモイル  
 -フェニルエチニル)-安息香酸; 3-(4-アミノ-3-スルファモイル-フェニルエチニル)-2-(1  
 H-インドール-6-イル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-(スピロ[2H-1-ベンゾピ  
 ラン-2,1'-4-ピペリジン-1-t-ブチルカルボキシラート]-4(3H)-オン)エチニル)安息香  
 酸; 3-(2-(3-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)  
 -安息香酸; 3-(2-(4-(5-(メトキシカルボニル)-2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル)  
 )エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-(2-(4-(5-アミノ-1,3,4-チアジアゾ  
 ール-2-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-(2-(4-(3-ア  
 ミノ-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;  
 2-アミノ-4-{4-[3-カルボキシ-2-(1H-インドール-6-イル)-フェニルエチニル]-フェニル}  
 -チアゾール-5-カルボン酸; 3-(2-(4-(2-アミノオキサゾール-5-イル)フェニル)エチニル)  
 -2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2-メタンスル  
 ホニルアミノ-チアゾール-4-イル)-フェニルエチニル]-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-  
 イル)-3-[3-(2-メタンスルホニルアミノ-チアゾール-4-イル)-フェニルエチニル]-安息香  
 酸; 3-(2-(1,4-ジヒドロ-2-((4-メトキシピペリジン-1-イル)メチル)-4-オキソキナゾリ  
 ン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸; 3-(2-(1,4-ジヒドロ-2-((4-  
 チオモルホリン-1,1ジオキシド-1-イル)メチル)-4-オキソキナゾリン-6-イル)エチニル)-  
 2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸; 3-(2-(2-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-4-オ  
 キソキナゾリン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸; 3-(2-(3,4-ジヒ  
 ドロ-3-(2-メトキシエチル)-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)エチニル)-2-(1H  
 -インドール-6-イル)安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[3-(2-メトキシ-6-メチル-  
 フェニル カルバモイル)-フェニルエチニル]-安息香酸; 3-{3-[4-(1,1-ジオキソ-1-チオ  
 モルホリン-4-イル)-フェニル カルバモイル]-フェニルエチニル}-2-(1H-インドール-6-  
 イル)-安息香酸; 3-フェニルエチニル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸;  
 3-(4-フルオロ-フェニルエチニル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸; 3-  
 -(4-メトキシ-フェニルエチニル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸; 2-(  
 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-フェニ  
 ルエチニル]-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-{4-[2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル  
 )-エトキシ]-フェニルエチニル}-安息香酸; 3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオ  
 ピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 2-(1H-  
 インドール-6-イル)-3-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニルエチニル)-安息香酸; 3-[4-  
 -(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-  
 安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェ  
 ニルエチニル]-安息香酸; 3-[4-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-フェニ  
 ルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-(4-{[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メ  
 チル-アミノ]-メチル}-フェニル エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-{4-  
 [4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニルエチニル}-2-(1H-インド  
 ール-6-イル)-安息香酸; 3-[4-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニ  
 ルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-  
 メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸; 3-[4-(3-ヒドロ

キシ-アゼチジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸; 3-(4-ジメチルアミノメチル-フェニルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-{[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-メチル}-フェニルエチニル)-安息香酸; 3-[4-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-[4-(3,3-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-[4-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-メトキシ-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸; 3-[4-(4-シクロヘキシル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-[4-(4-シクロプロパンカルボニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-ピペラジン-1-イルメチル-フェニルエチニル)-安息香酸; 3-[4-(4-ベンゼンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-{4-[(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルアミノ)-メチル]-フェニルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-[4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-[4-(4-ジメチルカルバモイル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2,3,5,6-テトラヒドロ-[1,2']-ピピラジニル-4-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-チアゾール-2-イル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸; 3-{4-[(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-メチル]-フェニルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-{4-[(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-メチル]-フェニルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸; 3-[4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-5-イル)-3-[4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸; 2-(1H-インドール-5-イル)-3-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸; 3-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸; 3-[4-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-5-イル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-5-イル)-3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸; 3-[4-(4-エタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-5-イル)-安息香酸; 3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-チオピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-2-(1H-インダゾール-6-イル)-安息香酸; 3-[2-フルオロ-4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルオキシメチル)-2-フルオロ-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2-メタンスルホニル-2,7-ジアザ-スピロ[3.5]ノナ-7-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(5-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸; 3-[4-(4-シクロプロパンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インド

10

20

30

40

50

ール-6-イル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-{4-[4-(プロパン-2-スルホニル)-  
ピペラジン-1-イルメチル]-フェニルエチニル}-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-  
[4-(7-メタンスルホニル-2,7-ジアザ-スピロ[3.5]ノナ-2-イルメチル)-フェニルエチニル]  
]-安息香酸; 2-(1H-インドール-5-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-フ  
ェニルエチニル]-安息香酸; N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-2-(1H-インドール-6-イル)  
)-3-((4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンズ  
アミド; 2-(1H-インドール-6-イル)-N-(メチル スルホニル)-3-((4-(((テトラヒドロ-2H-  
ピラン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンズアミド; 6-[2-[4-(テトラヒド  
ロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-

6-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-1H-インドール; 3-[4-(ベンゾイルアミノ-メチル)  
)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-  
3-(4-{[(4-オキソ-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-メチル}-フェニルエチニル)-安  
息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-オキソ-シクロヘキシルカルバモイル)-フェ  
ニルエチニル]-安息香酸; 3-[4-(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-  
イルカルバモイル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 3-[4-(2-  
アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルエチニ  
ル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メチル-  
ピペラジン-1-カルボニル)-フェニルエチニル]-安息香酸; 2-(1H-インドール-6-イル)-3-  
[4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-カルボニル)-フェニルエチニル]-安息香酸; 2-(1H-インダ  
ゾール-6-イル)-3-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニ  
ル]-安息香酸; および2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-スルファモイル-ピペラジン-1  
-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸からなる群より選択される、少なくとも1つで  
ある。

#### 【0019】

ある態様において、薬学的組成物は、少なくとも1つの追加の抗ウイルス剤および/または  
抗がん剤をさらに含む。

#### 【0020】

ある態様において、方法は、本発明の少なくとも1つの化合物および/または組成物の治  
療的有効量を対象に投与する段階を含む。

#### 【0021】

ある態様において、疾患または障害は、がん、伝染性単核球症、慢性疲労症候群、多発  
性硬化症、全身性エリテマトーデス、および関節リウマチからなる群より選択される、少  
なくとも1つである。

#### 【0022】

ある態様において、がんは、上咽頭癌、胃癌、非ホジキンリンパ腫、未分化大細胞リン  
パ腫、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、肝脾T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、バーキット  
リンパ腫、細網内皮症、細網症、小膠細胞腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、節外性T  
/NK細胞リンパ腫/血管中心性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、粘膜関連  
リンパ組織リンパ腫、B細胞慢性リンパ球性白血病、マントル細胞リンパ腫、縦隔大細胞  
型B細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、脾性辺縁帯リ  
ンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、  
血管免疫芽細胞性リンパ節症、平滑筋肉腫、X連鎖リンパ増殖性疾患、移植後リンパ増殖  
性障害、ホジキンリンパ腫、および乳がんからなる群より選択される、少なくとも1つで  
ある。

#### 【0023】

ある態様において、化合物は、経口、鼻、吸入、局所、口腔、直腸、胸膜、腹膜、膈、  
筋肉内、皮下、経皮、硬膜外、気管内、耳、眼内、髄腔内、および静脈内経路からなる群  
より選択される少なくとも1つの経路によって対象に投与される。別の態様において、化  
合物は、少なくとも1つの薬学的に許容される担体をさらに含む薬学的組成物の一部とし  
て投与される。

10

20

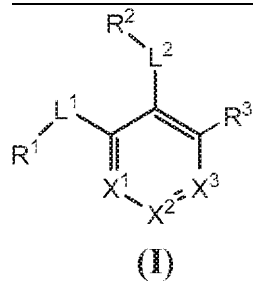
30

40

50

## [本発明1001]

式(I)の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステロマー、互変異性体、塩、および/もしくは溶媒和物



10

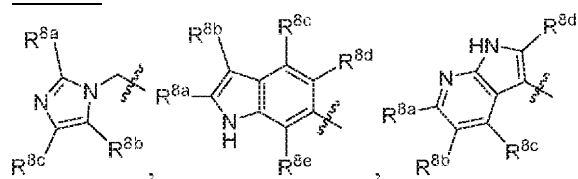
式中、

$X^1$ は $CR^{4a}$ およびNからなる群より選択され；

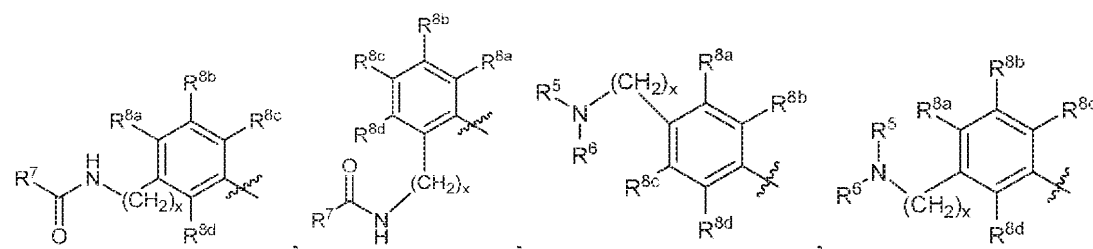
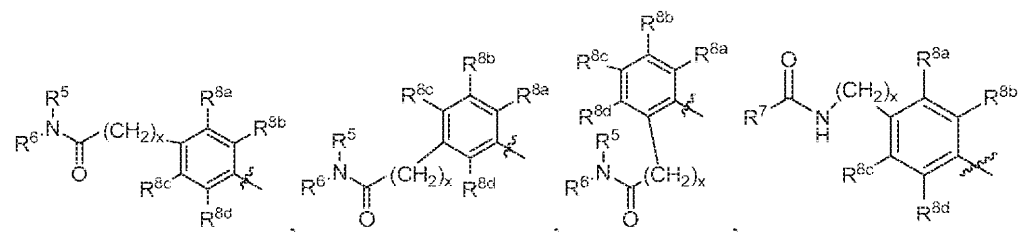
$X^2$ は $CR^{4b}$ およびNからなる群より選択され；

$X^3$ は $CR^{4c}$ およびNからなる群より選択され；

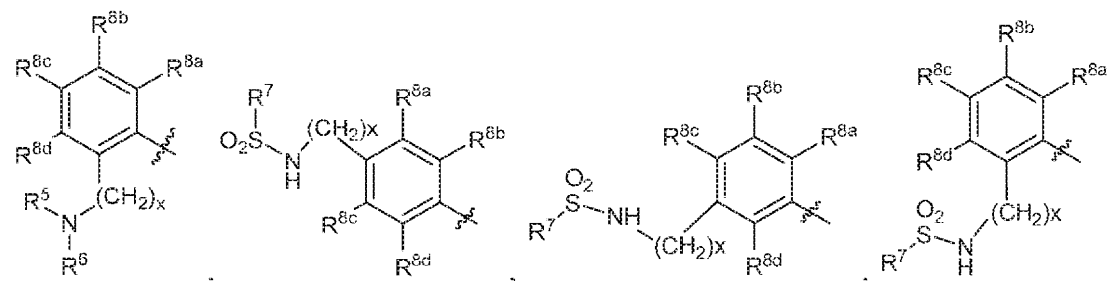
$R^1$ は



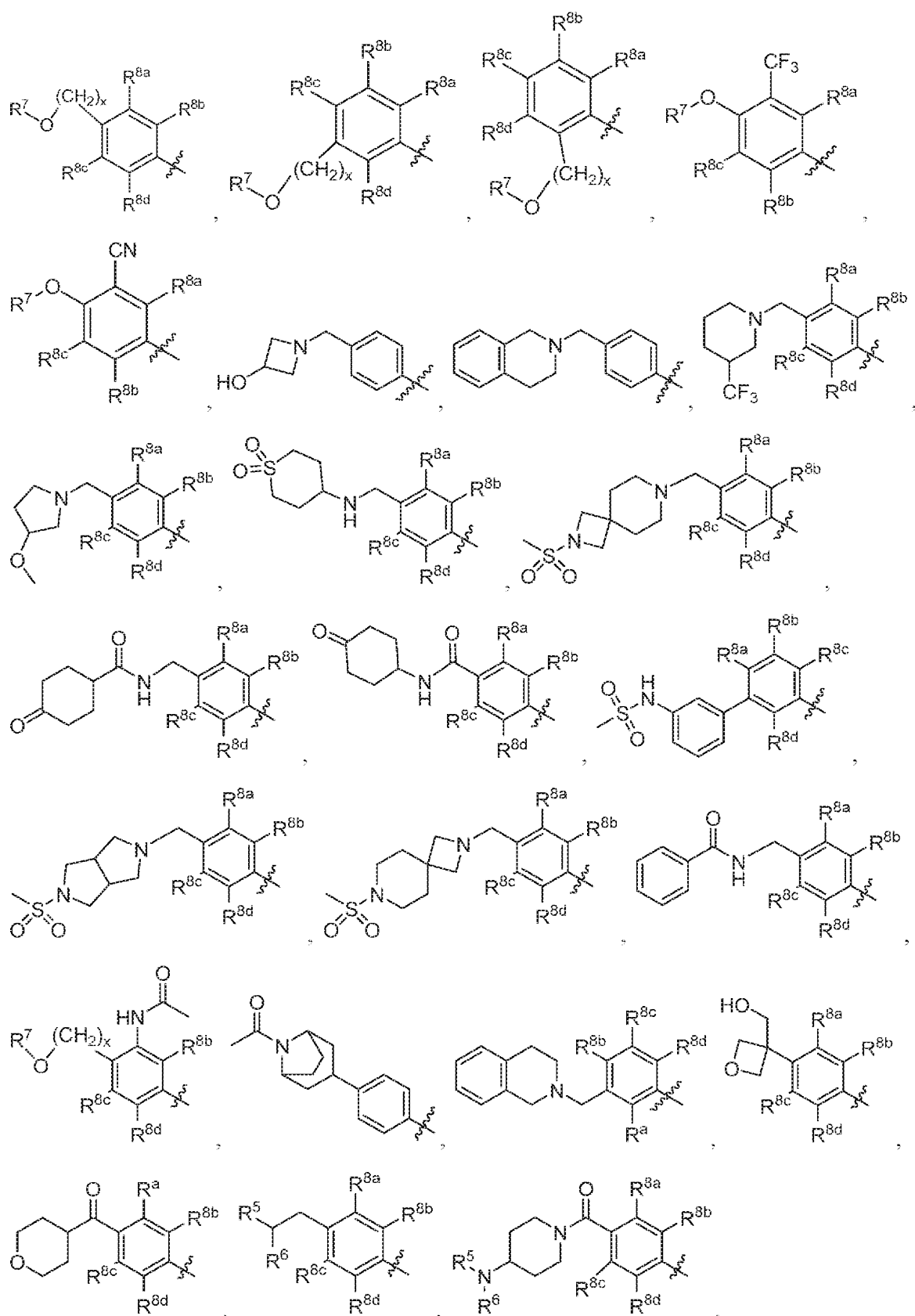
20

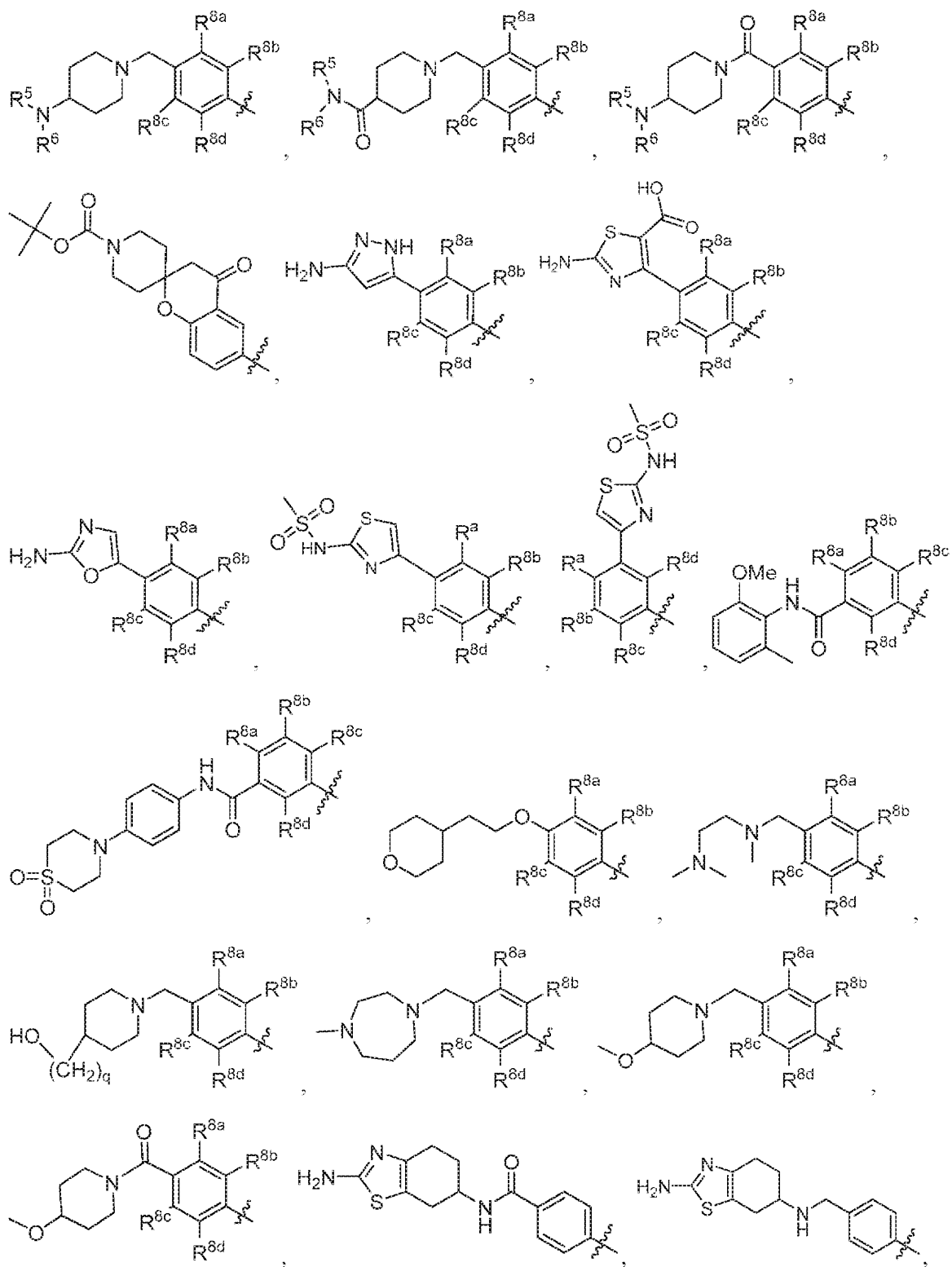


30



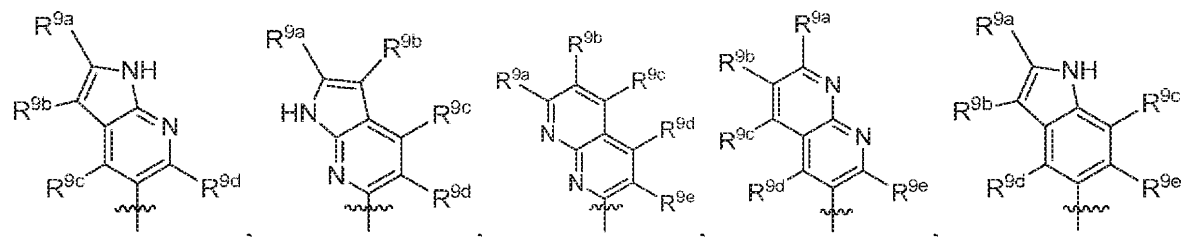
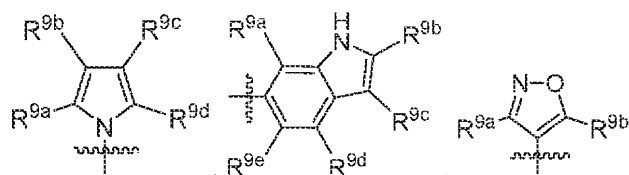
40



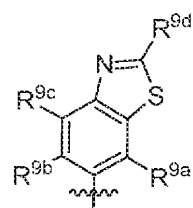
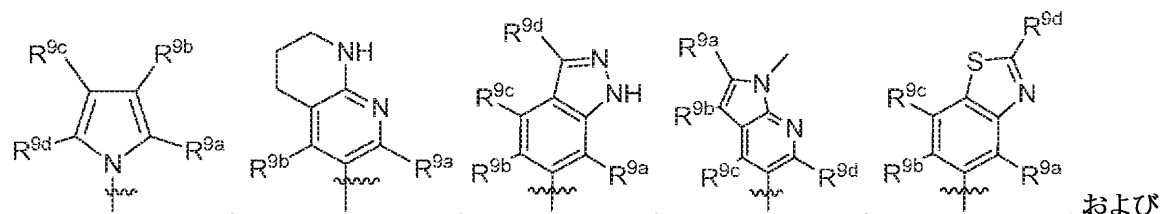


 $R^2$  は





10



20

からなる群より選択され;

$R^3$ は $-CO_2R^{4d}$ 、 $-C(=O)NH-S(=O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^7$ 、 $-NHS(=O)_2R^7$ 、および1H-テトラゾール-5-イルからなる群より選択され;

$R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、および $R^{4c}$ はそれぞれ独立してF、Cl、Br、I、およびHからなる群より選択され;

$R^{4d}$ はH、置換されていてもよい $C_{1-6}$ 直鎖アルキル、および置換されていてもよい $C_{3-6}$ 分岐アルキルからなる群より選択され;

30

$R^5$ はH、置換されていてもよい $C_{1-6}$ 直鎖アルキル、および置換されていてもよい $C_{3-6}$ 分岐アルキルからなる群より選択され;

$R^6$ はH、置換されていてもよい $C_{1-6}$ 直鎖アルキル、および置換されていてもよい $C_{3-6}$ 分岐アルキルからなる群より選択されるか;あるいは $R^5$ および $R^6$ はそれらが結合している原子と一緒に、酸素、硫黄、SO、SO<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>、NH、N( $C_{1-6}$ アルキル)、N( $C_{3-7}$ 分岐アルキル)、N( $C_{3-6}$ シクロアルキル)、N(ヘテロアリール)、NCO( $C_{1-6}$ アルキル)、NCO( $C_{1-6}$ 分岐アルキル)、NCO( $C_{3-6}$ シクロアルキル)、NCO<sub>2</sub>( $C_{1-6}$ アルキル)、NCO<sub>2</sub>( $C_{1-6}$ 分岐アルキル)、NCO<sub>2</sub>( $C_{3-6}$ シクロアルキル)、NCON( $C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NSO<sub>2</sub>( $C_{1-6}$ アルキル)、NSO<sub>2</sub>( $C_{3-6}$ 分岐アルキル)、NSO<sub>2</sub>( $C_{3-6}$ シクロアルキル)、およびNSO<sub>2</sub>アリールからなる群より選択される単位を含有してもよい、3-、4-、5-、または6-員の環を形成し;

40

$R^7$ はH、置換されていてもよい $C_{1-6}$ 直鎖アルキル、置換されていてもよい $C_{3-6}$ 分岐アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいピリジル、置換されていてもよいヘテロアリール、および $-CH(R^5)(R^6)$ からなる群より選択され;

$R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、および $R^{8e}$ はそれぞれ独立してH、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、置換されていてもよい $C_{1-6}$ 直鎖アルキル、置換されていてもよい $C_{3-6}$ 分岐アルキル、および $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選択され;

$R^{9a}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 、 $R^{9d}$ 、および $R^{9e}$ はそれぞれ独立してH、ハロゲン、置換されていてもよい $C_{1-6}$ 直鎖アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、および置換されていてもよい $C_{3-6}$ 分岐アルキル

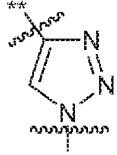
50

ルからなる群より選択され;

$R^{10a}$ および $R^{10b}$ はそれぞれ独立してH、置換されていてもよい $C_{1-6}$ 直鎖アルキル、および置換されていてもよい $C_{1-6}$ 分岐アルキルからなる群より選択され;

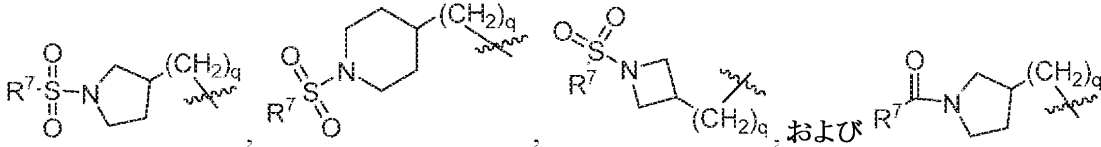
$L^1$ は-C C-、-CH=CH-および $-(CH_2)_n-$ からなる群より選択され;

$L^2$ はNH、 $(CH_2)_m$ 、および



からなる群より選択され、ここで「\*\*」は $R^2$ に対する結合点を示し;

$Q^1$ は置換されていてもよいベンジル、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$



からなる群より選択され;

$n$ は0、1、2、または3であり;

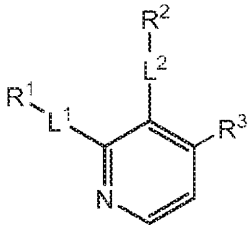
$m$ は0、1、2、または3であり;

$q$ は1、2、3、または4であり;および

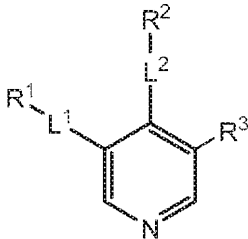
$x$ は0、1、2、または3である。

[本発明1002]

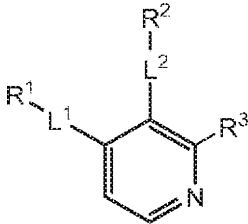
式(II)



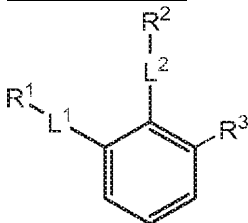
;式(III)



;式(IV)



;および式(V)



10

20

30

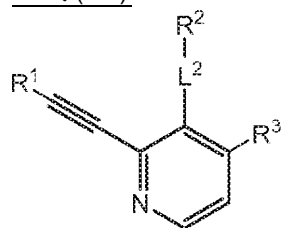
40

50

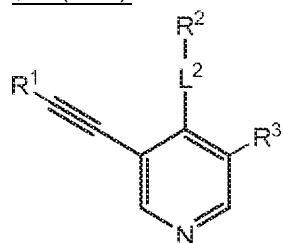
からなる群より選択される、少なくとも1つの式の化合物である、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

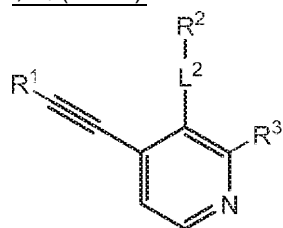
式(VI)



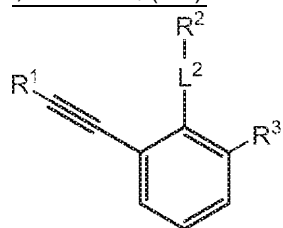
;式(VII)



;式(VIII)



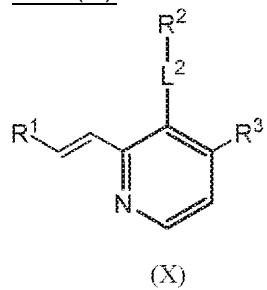
;および式(IX)



からなる群より選択される、少なくとも1つの式の化合物である、本発明1002の化合物。

[本発明1004]

式(X)



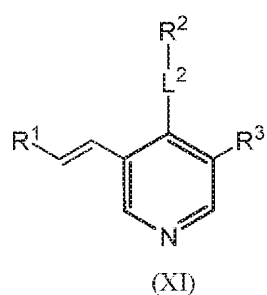
;式(XI)

10

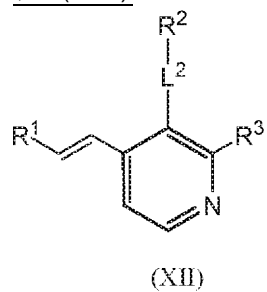
20

30

40

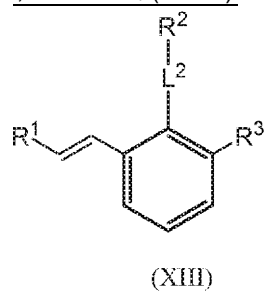


; 式 (XII)



10

; および 式 (XIII)

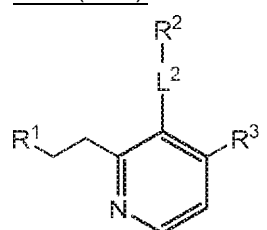


20

からなる群より選択される、少なくとも1つの式の化合物である、本発明1002の化合物。

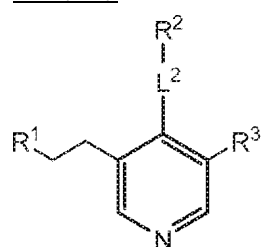
[ 本発明1005 ]

式 (XIV)



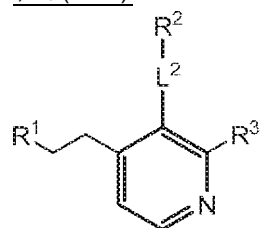
30

; 式 (XV)



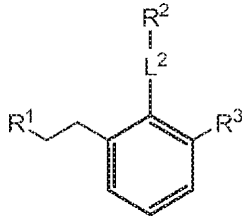
40

; 式 (XVI)



50

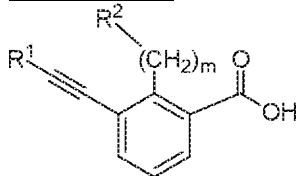
;および式(XVII)



からなる群より選択される、少なくとも1つの式の化合物である、本発明1002の化合物。

[本発明1006]

式(XVIII)



の化合物である、本発明1001の化合物。

[本発明1007]

R<sup>1</sup>が、4-アセトアミドフェニル;4-(アミノメチル)フェニル;4-アミノフェニル;4-{8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}フェニル;3-カルバモイル-5-メトキシフェニル;4-{[(2-カルボキシフェニル)ホルムアミド]メチル}フェニル;4-{[(4-カルボキシフェニル)ホルムアミド]メチル}フェニル;4-(3-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホンアミド)フェニル;2,4-ジフルオロフェニル;4-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]フェニル;4-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]カルバモイル}フェニル;4-([2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ)メチル}フェニル;1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル;1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル;4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル;4-[(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チアン-4-イル)オキシ]フェニル;4-[(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イル)メチル]フェニル;4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル;4-フルオロ-3-(オキサン-4-イルオキシ)フェニル;4-フルオロフェニル;4-{[(2-フルオロフェニル)ホルムアミド]メチル}フェニル;4-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル]フェニル;4-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]メチル]フェニル;4-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル]フェニル;4-メタンスルホンアミドフェニル;3-(3-メタンスルホンアミドフェニル)フェニル;4-(4-メトキシベンゼン-スルホンアミド)フェニル;4-{[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]メチル}フェニル;4-[(2-メトキシエチル)(メチル)カルバモイル]フェニル;4-メトキシフェニル;4-[(4-メトキシピペリジン-1-イル)メチル]フェニル;4-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]フェニル;4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル;2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル;3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル;4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル;1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル;1-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル;1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル;1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル;1,8-ナフチリジン-2-イル;4-(オキサン-4-イルメトキシ)フェニル;4-[2-(オキサン-4-イル)エトキシ]フェニル;4-(オキサン-4-イルオキシ)フェニル;4-(オキサン-4-イルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル;4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル;フェニル4-[(フェニルホルムアミド)メチル]フェニル;4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル;4-(ピリジン-3-アミド)フェニル;2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル);および4-(チオフエン-2-スルホンアミド)フェニルからなる群より選択される少なくとも1つである、本発明1001の化合物。

[本発明1008]

R<sup>2</sup>が、1,3-ベンゾチアゾール-5-イル;5-フルオロ-インドール-6-イル;7-フルオロ-インドール-6-イル;インドール-6-イル;2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル;1-メチル-1H

10

20

30

40

50

-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル;1,8-ナフチリジン-2-イル;1,8-ナフチリジン-3-イル;および1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルからなる群より選択される、本発明1001の化合物

。

[本発明1009]

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-安息香酸;

3-[3-アセチルアミノ-4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[4-(8-アセチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-安息香酸;

3-{2-[3-(3,3-ジメチル-2-オキサアゼチジン-1-イル)フェニル]エチニル}-2-(1H-ピロロ-1-イル)安息香酸;

3-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-安息香酸;

3-[1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-{1-[2-(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イル)-エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-5-イルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-インドール-5-イルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-イルエチニル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-安息香酸;

3-[1-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1<sup>6</sup>-チオピラン-4-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-{1-[2-(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イル)-エチル]-1H-インドール-5-イルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

10

20

30

40

50

3-{1-[2-(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イル)-エチル]-1H-インドール-6-イルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-{1-[3-(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イル)-プロピル]-1H-インドール-5-イルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-{1-[3-(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イル)-プロピル]-1H-インドール-6-イルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1<sup>6</sup>-チオピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-イソプロポキシメチル-フェニルエチニル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(1-オキソ-ヘキサヒドロ-1<sup>4</sup>-チオピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-(3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-6-イルエチニル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[3-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-安息香酸;

3-[3-(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イルメチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-(2-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-6-イルエチニル)-安息香酸;

3-[2-(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イルメチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[1-(4-エトキシ-2-メチル-ブチル)-6-フルオロ-1H-インドール-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[7-フルオロ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[1-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1<sup>6</sup>-チオピラン-4-イルメチル)-7-フルオロ-1H-インドール-6-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[1-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1<sup>6</sup>-チオピラン-4-イルメチル)-6-フルオロ-1H-インドール-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-(7-フルオロ-3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-6-イルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-(6-フルオロ-3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-5-イルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-((4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸;

3-((3-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((3-メトキシ-4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)安息香酸;

3-((3-ヒドロキシ-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[3-メトキシ-4-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

3-((4-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)-3-メトキシフェニル)エチニル)-2-

10

20

30

40

50

- (1H-インドール-6-イル)安息香酸;

3-((4-((4-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-メトキシフェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸;

3-((3-ヒドロキシ-4-(4-ホルホルノピペリジン-1-カルボニル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸;

3-((4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3-ヒドロキシフェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)フェニル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-((1-(トリフルオロメチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)フェニル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-((1-(イソプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)フェニル)エチニル)安息香酸;

3-((4-((1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸;

3-((2-アセチルイソインドリン-5-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(イソプロピルスルホニル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸;

3-((2-((1-アセチルピロリジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(3-(メチルスルホンアミド)ベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(3-(メチルスルホンアミド)ベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)メチル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノ

10

20

30

40

50



リン-7-イル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(イソプロピルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(イソプロピルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸;

3-((2-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸;

3-[4-(4-シアノ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[4-(3-シアノ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[4-(3-カルバモイル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メトキシ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

3-[4-(4-カルバモイル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-メトキシ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-フェノキシメチル-フェニルエチニル)-安息香酸;

3-[4-(2-フルオロ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

3-[4-(3-クロロ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[4-(3,4-ジクロロ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

3-[4-(2-シアノ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メタンスルホニル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(ピリミジン-5-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2-メタンスルホニル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-メタンスルホニル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

10

20

30

40

50

2-(1H-インドール-6-イル)-3-{2-[3-(3-メタンスルホンアミドフェニル)フェニル]エチニル}安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-{2-[6-(オキサン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル]エチニル}安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-{2-[2-(プロピルカルバモイル)-1H-インドール-6-イル]エチニル}安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-{2-[3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルメチル)フェニル]エチニル}安息香酸;

3-{2-[3-シアノ-4-(オキサン-4-イルオキシ)フェニル]エチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸;

3-{2-(3-{[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)エチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸;

3-(2-{4-[3-(ヒドロキシメチル)オキセタン-3-イル]フェニル}エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸;

3-{2-[3-(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]エチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-{2-[3-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]エチニル}安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-{2-[4-(オキサン-4-カルボニル)フェニル]エチニル}安息香酸;

2-(7-フルオロ-1H-インドール-6-イル)-3-フェニルエチニル-安息香酸;

2-ベンゾチアゾール-6-イル-3-フェニルエチニル-安息香酸;

2-ベンゾチアゾール-5-イル-3-フェニルエチニル-安息香酸;

2-(2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イル)-3-フェニルエチニル-安息香酸;

2-(5-フルオロ-1H-インドール-6-イル)-3-フェニルエチニル-安息香酸;

2-(6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)-3-フェニルエチニル-安息香酸;

2-[1,8]ナフチリジン-3-イル-3-フェニルエチニル-安息香酸;

2-(1-メチル-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-6-イル)-3-フェニルエチニル-安息香酸;

2-[1,8]ナフチリジン-2-イル-3-フェニルエチニル-安息香酸;

3-フェニルエチニル-2-(1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-6-イル)-安息香酸;

2-(4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)-3-(2-フェニルエチニル)-安息香酸;

3-(2-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-(2-(4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-(3-スルファモイル-フェニルエチニル)-安息香酸;

3-(4-アミノ-3-スルファモイル-フェニルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-(スピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-4-ピペリジン-1-t-ブチルカルボキシラート]-4(3H)-オン)エチニル)安息香酸;

3-(2-(3-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-(2-(4-(5-(メトキシカルボニル)-2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-(2-(4-(5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-(2-(4-(3-アミノ-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

2-アミノ-4-{4-[3-カルボキシ-2-(1H-インドール-6-イル)-フェニルエチニル]-フェニル}-チアゾール-5-カルボン酸;

10

20

30

40

50

3-(2-(4-(2-アミノオキサゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;  
2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2-メタンスルホニルアミノ-チアゾール-4-イル)-フェニルエチニル]-安息香酸;  
2-(1H-インドール-6-イル)-3-[3-(2-メタンスルホニルアミノ-チアゾール-4-イル)-フェニルエチニル]-安息香酸;  
3-(2-(1,4-ジヒドロ-2-((4-メトキシピペリジン-1-イル)メチル)-4-オキソキナゾリン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸;  
3-(2-(1,4-ジヒドロ-2-((4-チオモルホリン-1,1ジオキシド-1-イル)メチル)-4-オキソキナゾリン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸;  
3-(2-(2-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-4-オキソキナゾリン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸;  
3-(2-(3,4-ジヒドロ-3-(2-メトキシエチル)-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸;  
2-(1H-インドール-6-イル)-3-[3-(2-メトキシ-6-メチル-フェニルカルバモイル)-フェニルエチニル]-安息香酸;  
3-{3-[4-(1,1-ジオキソ-1-チオモルホリン-4-イル)-フェニルカルバモイル]-フェニルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;  
3-フェニルエチニル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸;  
3-(4-フルオロ-フェニルエチニル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸;  
3-(4-メトキシ-フェニルエチニル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸;  
2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-安息香酸;  
2-(1H-インドール-6-イル)-3-{4-[2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エトキシ]-フェニルエチニル}-安息香酸;  
3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;  
2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニルエチニル)-安息香酸;  
3-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;  
2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;  
3-[4-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;  
3-(4-{[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-メチル}-フェニルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;  
3-[4-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;  
3-[4-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;  
2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;  
3-[4-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;  
3-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;  
2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;  
3-(4-ジメチルアミノメチル-フェニルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

10

20

30

40

50

2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-{[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-メチル}-フェニルエチニル)-安息香酸;

3-[4-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[4-(3,3-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[4-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-メトキシ-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

3-[4-(4-シクロヘキシル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[4-(4-シクロプロパンカルボニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-ピペラジン-1-イルメチル-フェニルエチニル)-安息香酸;

3-[4-(4-ベンゼンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[4-{[(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルアミノ)-メチル]-フェニルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[4-(4-ジメチルカルバモイル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2,3,5,6-テトラヒドロ-[1,2']ビピラジニル-4-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-チアゾール-2-イル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

3-[4-{[(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-メチル]-フェニルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[4-{[(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-メチル]-フェニルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸;

3-[4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-5-イル)-3-[4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-5-イル)-3-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

3-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸;

3-[4-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-5-イル)-安息香酸;

10

20

30

40

50

2-(1H-インドール-5-イル)-3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

3-[4-(4-エタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-5-イル)-安息香酸;

3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-チオピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-2-(1H-インダゾール-6-イル)-安息香酸;

3-[2-フルオロ-4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルオキシメチル)-2-フルオロ-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2-メタンスルホニル-2,7-ジアザ-スピロ[3.5]ノナ-7-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(5-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

3-[4-(4-シクロプロパンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-{4-[4-(プロパン-2-スルホニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-フェニルエチニル}-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(7-メタンスルホニル-2,7-ジアザ-スピロ[3.5]ノナ-2-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-5-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-安息香酸;

N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンズアミド;

2-(1H-インドール-6-イル)-N-(メチルスルホニル)-3-((4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンズアミド;

6-[2-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-1H-インドール;

3-[4-(ベンゾイルアミノ-メチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-{[(4-オキソ-シクロヘキサニルカルボニル)-アミノ]-メチル}-フェニルエチニル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-オキソ-シクロヘキシルカルバモイル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

3-[4-(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

3-[4-(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-カルボニル)-フェニルエチニル]-安息香酸;

2-(1H-インダゾール-6-イル)-3-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸; および

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-スルファモイル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸

からなる群より選択される、少なくとも1つである、本発明1001の化合物。

[本発明1010]

10

20

30

40

50

本発明1001～1009のいずれかの少なくとも1つの化合物と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

[本発明1011]

少なくとも1つの追加の抗ウイルス剤および/または抗がん剤をさらに含む、本発明1010の薬学的組成物。

[本発明1012]

本発明1001～1009のいずれかの少なくとも1つの化合物の治療的有効量を対象に投与する段階を含む、対象におけるEBNA1活性によって引き起こされる疾患または障害を処置および/または予防する方法。

[本発明1013]

疾患または障害が、がん、伝染性単核球症、慢性疲労症候群、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、および関節リウマチからなる群より選択される少なくとも1つである、本発明1012の方法。

[本発明1014]

がんが、上咽頭癌、胃癌、非ホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、血管免疫芽球形T細胞リンパ腫、肝脾T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、細網内皮症、細網症、小膠細胞腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、節外性T/NK細胞リンパ腫/血管中心性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽球形リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、B細胞慢性リンパ球性白血病、マンツル細胞リンパ腫、縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、血管免疫芽細胞性リンパ節症、平滑筋肉腫、X連鎖リンパ増殖性疾患、移植後リンパ増殖性障害、ホジキンリンパ腫、および乳がんからなる群より選択される少なくとも1つである、本発明1013の方法。

[本発明1015]

本発明1001～1009のいずれかの少なくとも1つの化合物の治療的有効量を対象に投与する段階を含む、対象におけるエプスタイン・バーウイルス（EBV）感染、および/またはEBV感染に関連する疾患もしくは障害を処置および/または予防する方法。

[本発明1016]

本発明1001～1009のいずれかの少なくとも1つの化合物の治療的有効量を対象に投与する段階を含む、対象における溶解EBVウイルス感染および/または潜伏EBVウイルス感染を処置および/または予防する方法。

[本発明1017]

化合物が、経口、鼻、吸入、局所、口腔、直腸、胸膜、腹膜、膈、筋肉内、皮下、経皮、硬膜外、気管内、耳、眼内、髄腔内、および静脈内経路からなる群より選択される少なくとも1つの経路によって対象に投与される、本発明1012～1016のいずれかの方法。

[本発明1018]

化合物が、少なくとも1つの薬学的に許容される担体をさらに含む薬学的組成物の一部として投与される、本発明1012～1017のいずれかの方法。

**【発明を実施するための形態】**

**【0024】**

発明の詳細な説明

本発明は、新規なEBNA1阻害剤およびそれを含む組成物の予期せぬ発見に一部は関係する。本発明の化合物および組成物は、EBNA1活性によって引き起こされる疾患または障害、EBNA1活性に関連する疾患または障害、EBV感染、EBV感染に関連する疾患または障害、溶解EBV感染、潜伏EBV感染、溶解EBV感染に関連する疾患または障害、および潜伏EBV感染に関連する疾患または障害を処置および/または予防するのに有用である。

**【0025】**

定義

本明細書を通じて、組成物が特定の成分を有する、包含する、または含むものとして記

10

20

30

40

50

載される場合、あるいは、方法が特定の工程を有する、包含する、または含むものとして記載される場合、本教示の組成物が列挙される成分から本質的になるかまたはそれからなることもあり、本教示の方法が列挙される工程から本質的になるかまたはそれからなることもあると企図される。

【0026】

本出願において、要素または成分が、列挙される要素または成分のリストに含まれかつ/または該リストから選択されると言われる場合、該要素または成分が、列挙される要素または成分のいずれか1つであることができ、列挙される要素または成分のうち2つ以上からなる群より選択することができると理解すべきである。

【0027】

本明細書で用いる場合、全ての専門用語および科学用語は、別段の定義がない限り、本発明が属する技術分野における当業者によって一般に理解されるのと概して同じ意味を有する。概して、本明細書において用いられる命名法、および有機化学、ウイルス学、生化学、および薬学の実験法は、当技術分野において周知かつ一般に用いられるものである。

【0028】

本明細書で用いる場合、冠詞「1つの(a)」および「1つの(an)」は、その冠詞の文法的目的語の1つまたは複数(すなわち、少なくとも1つ)を意味する。一例として、「1つの要素(an element)」は、1つの要素または複数の要素を意味する。

【0029】

本明細書で用いる場合、「約」という用語は、当業者によって理解され、それが用いられる文脈によってある程度変化する。量、時間的長さなどの測定可能な値に言及する場合、本明細書において用いられる「約」は、特定された値からの $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、または $\pm 0.1\%$ の変化量を含むことを意味し、これはそのような変化量が、開示された方法を実施するのに妥当なためである。

【0030】

本発明において、「化合物」、「類似体」、および「組成物」という用語は、すべてのエナンチオ異性体、ジアステレオ異性体、塩などを含む本明細書に記載のプロドラッグ剤を同等に表し、「化合物」、「類似体」、および「組成物」という用語は、本明細書を通じて互換的に使用される。

【0031】

本明細書で用いる場合、「疾患」とは、対象が恒常性を維持できず、その疾患が改善しなければその対象の健康が悪化し続ける、対象の健康状態である。

【0032】

本明細書で用いる場合、対象における「障害」とは、その対象が恒常性を維持することはできるが、その対象の健康状態が、障害の非存在下にあるよりも好ましくない健康状態のことである。治療されないままであっても、障害は必ずしもその動物の健康状態のさらなる低下を引き起こすとは限らない。

【0033】

本明細書で用いる場合、「EBNA1阻害剤」という用語は、EBNA1を阻害する化合物を意味する。

【0034】

本明細書で用いる場合、「EBV」という用語は、エプスタイン・バーウイルスを意味する。

【0035】

本明細書で用いる場合、「ED<sub>50</sub>」あるいは「ED50」という用語は、ある製剤が投与された対象における約50%の最大効果をもたらすその製剤の有効量を意味する。

【0036】

本明細書で用いる場合、化合物の「有効量」、「治療的有效量」、または「薬学的有効量」とは、その化合物が投与される対象に有益な効果をもたらすのに十分な化合物の量である。

10

20

30

40

50

## 【0037】

「説明書 (instructional material)」は、その用語が本明細書で用いられる場合、キットにおける本発明の組成物および/または化合物の有用性を伝達するために使用され得る刊行物、記録、図、またはいずれか他の表現媒体を含む。キットの説明書は、例えば、本発明の化合物および/または組成物を含有する容器に添付してもよく、または化合物および/または組成物を含有する容器と一緒に出荷してもよい。あるいは、説明書は、受領者が説明書と化合物を協同して使用することを意図して、容器とは別に出荷してもよい。説明書の配送は、例えば、キットの有用性を伝達する刊行物または他の表現手段により物理的に配送するか、または代替的に、例えば、電子メール、またはウェブサイトからのダウンロード等のコンピュータ手段による電子送信により達成してもよい。

10

## 【0038】

細胞または組織に向けた化合物に対する「低毒性」という用語は、本明細書で用いられる場合、その細胞または組織に向けたその化合物に対する $50\mu$ 以下の $CC_{50}$  (50%の細胞に対して細胞毒性である濃度)を意味する。ある態様において、これらの特徴は、これらの化合物が患者の健康な細胞に影響せず、より効果的な処置を許容することを確認にする。

## 【0039】

本明細書で用いられる場合、「薬学的組成物」または「組成物」という用語は、本発明の範囲内にある有用な少なくとも1つの化合物と、薬学的に許容される担体との混合物を意味する。薬学的組成物は、化合物の対象への投与を促進する。

20

## 【0040】

本明細書で用いられる場合、「薬学的に許容される」という用語は、担体または希釈剤などの、本発明の範囲内にある有用な化合物の生物学的活性または特性を損なわず、かつ比較的非毒性である材料を意味し、すなわち、該材料は、望ましくない生物学的効果を引き起こしたり、組成物に含有されているいずれの成分とも有害なかたちで相互作用したりすることなく、対象に投与され得る。

## 【0041】

本明細書で用いられる場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、本発明の範囲内にある有用な化合物を、その意図される機能を果たし得るように対象内にまたは対象へ、運搬または輸送することに関与する、液体もしくは固体の充填剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、希釈剤、賦形剤、増粘剤、溶媒、またはカプセル化材料などの、薬学的に許容される材料、組成物、または担体を意味する。典型的に、そのような構築物は、身体の一部の器官または部分から、身体の一部の器官または部分へと運搬または輸送される。各担体は、本発明の範囲内にある有用な化合物を含む、製剤の他の成分と適合性である意味において「許容される」ものでなければならず、かつ対象に対して有害であってはならない。薬学的に許容される担体として作用し得る材料のいくつかの例は、以下を含む：ラクトース、グルコース、およびスクロースなどの糖類；コーンスターチおよびポテトスターチなどのデンプン；セルロース、ならびに、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、およびセルロースアセタートなどのその誘導体；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターおよび坐剤ワックスなどの賦形剤；落花生油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、および大豆油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどのポリオール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；界面活性剤；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張食塩水；リンガー溶液；エチルアルコール；リン酸緩衝溶液；ならびに薬学的製剤において使用される他の非毒性の適合性物質。

30

40

## 【0042】

本明細書で用いられる場合、「薬学的に許容される担体」はまた、本発明の範囲内にある有用な化合物の活性と適合性であり、かつ対象に生理的に許容される、任意のおよびすべてのコーティング、抗細菌剤および抗真菌剤、ならびに吸収遅延剤などを含む。補足的

50



な活性化合物がまた、組成物中に組み入れられてもよい。「薬学的に許容される担体」は、本発明の範囲内にある有用な化合物の薬学的に許容される塩をさらに含んでもよい。本発明の実施において用いられる薬学的組成物に含まれる他の追加的な成分が、当技術分野において公知であり、例えば、参照により本明細書に組み入れられるRemington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA)に記載されている。

【0043】

本明細書で用いられる場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、その無機酸、無機塩基、有機酸、有機塩基、溶媒和物、水和物、および包接化合物を含む、薬学的に許容される非毒性の酸および塩基から調製される、投与される化合物の塩を意味する。

10

【0044】

本明細書において使用される「予防する (prevent)」、「予防している (preventing)」または「予防 (prevention)」という用語は、薬剤または化合物の投与の開始時に疾患または状態に関連する症状が現れていない対象における、そのような症状の発現を防ぐことまたは遅らせることを意味する。疾患、状態、および障害は、本明細書において互換的に使用される。

【0045】

本明細書で用いられる場合、「患者」または「対象」は、ヒトまたは非ヒト哺乳動物または鳥であり得る。非ヒト哺乳動物は、例えば、ヒツジ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、およびマウス哺乳動物などの、家畜およびペットを含む。ある態様において、対象はヒトである。

20

【0046】

本明細書において使用される、「処置する (treat)」、「処置している (treating)」または「処置 (treatment)」とは、薬剤または化合物の対象への投与によって、対象が経験している疾患または状態の症状の頻度や重症度を軽減することを意味する。

【0047】

別途記載がない限り、本明細書において用いられる場合、「アルキル」および「脂肪族」は、単独で用いられても置換基の一部として用いられても、1~20個の炭素原子またはこの範囲内の任意の数、例えば1~6個の炭素原子または1~4個の炭素原子を有する直鎖状および分岐状の炭素鎖を意味する。炭素原子の指定された数 (例えば、 $C_1 \sim C_6$ ) は、独立して、アルキル部分の炭素原子数を意味するか、またはより大きなアルキル含有置換基のアルキル部分の炭素原子数を意味する。アルキル基の非限定的な例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、および *tert*-ブチルなどが挙げられる。アルキル基は置換されていてもよい。置換アルキル基の非限定的な例には、ヒドロキシメチル、クロロメチル、トリフルオロメチル、アミノメチル、1-クロロエチル、2-ヒドロキシエチル、1,2-ジフルオロエチル、3-カルボキシプロピルなどが含まれる。 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$  アミノなどの複数のアルキル基を有する置換基において、アルキル基は同一でも異なってもよい。

30

【0048】

「アルコキシ」という用語は-O-アルキル基を意味し、ここで該アルキル基は上記定義のとおりである。アルコキシ基は置換されていてもよい。 $C_3 \sim C_6$  環状アルコキシという用語は、3~6個の炭素原子および少なくとも1個の酸素原子を含有する環 (例えばテトラヒドロフラン、テトラヒドロ-2H-ピラン) を意味する。 $C_3 \sim C_6$  環状アルコキシ基は置換されていてもよい。

40

【0049】

「アリール」という用語は、単独で用いられても、別の基の一部として用いられても、6個の炭素員の不飽和芳香族単環式環、または10~14個の炭素員の不飽和芳香族多環式環として本明細書において定義される。アリール環は例えばフェニル環またはナフチル環であることができ、これは1個または複数の水素原子を置き換え可能な1個または複数の部分でそれぞれ置換されていてもよい。アリール基の非限定的な例としてはフェニル、ナフチ

50

レン-1-イル、ナフチレン-2-イル、4-フルオロフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-メチルフェニル、2-アミノ-4-フルオロフェニル、2-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル、2-シアノフェニル、2,6-ジ-tert-ブチルフェニル、3-メトキシフェニル、8-ヒドロキシナフチレン-2-イル、4,5-ジメトキシナフチレン-1-イル、および6-シアノ-ナフチレン-1-イルが挙げられる。アリール基には、例えば、1個または複数の飽和炭素環または部分飽和炭素環と縮合したフェニル環またはナフチル環(例えばビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエンル、インダニル)が含まれ、これは芳香環および/または飽和環もしくは部分飽和環の1個または複数の炭素原子において置換されていてもよい。

【0050】

「アリールアルキル」または「アラルキル」という用語は-アルキル-アリール基を意味し、ここでアルキル基およびアリール基は本明細書に定義の通りである。本発明のアラルキル基は置換されていてもよい。アリールアルキル基の例としては例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、フルオレニルメチルなどが挙げられる。

【0051】

本明細書において用いられる場合、「シクロアルキル」とは、単独で用いられても、別の基の一部として用いられても、例えば3~14個の環炭素原子、好ましくは3~7個または3~6個の環炭素原子、さらには3~4個の環炭素原子を有しており、かつ1個または複数(例えば1個、2個、または3個)の二重結合または三重結合を含有してもよい、環化アルキル基、環化アルケニル基、および環化アルキニル基を含んだ非芳香族炭素含有環を意味する。シクロアルキル基は単環式(例えばシクロヘキシル)または多環式(例えば縮合環系、架橋環系、および/もしくはスピロ環系を含有する)であることができ、ここで炭素原子は環系の内側または外側に位置する。シクロアルキル基の任意の好適な環位置が、規定の化学構造に共有結合可能である。シクロアルキル環は置換されていてもよい。シクロアルキル基の非限定的な例としてはシクロプロピル、2-メチル-シクロプロピル、シクロプロペニル、シクロブチル、2,3-ジヒドロキシシクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクタニル、デカリニル、2,5-ジメチルシクロペンチル、3,5-ジクロロシクロヘキシル、4-ヒドロキシシクロヘキシル、3,3,5-トリメチルシクロヘキサ-1-イル、オクタヒドロペンタレニル、オクタヒドロ-1H-インデニル、3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-3H-インデン-4-イル、デカヒドロアズレニル、ビシクロ[6.2.0]デカニル、デカヒドロナフタレニル、およびドデカヒドロ-1H-フルオレニルが挙げられる。「シクロアルキル」という用語は、二環式炭化水素環である炭素環式環も含み、その非限定的な例には、ビシクロ-[2.1.1]ヘキサニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、1,3-ジメチル[2.2.1]ヘプタン-2-イル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、およびビシクロ[3.3.3]ウンデカニルが含まれる。

【0052】

「ハロアルキル」は、1個または複数のハロゲンで置換された、特定の数の炭素原子を有する分岐状および直鎖状の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むように意図されている。ハロアルキル基は、アルキル基のすべての水素がハロゲンで置き換えられたパーハロアルキル基(例えば- $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ )を含む。ハロアルキル基は、ハロゲン以外に1個または複数の置換基で置換されていてもよい。ハロアルキル基の例には、フルオロメチル基、ジクロロエチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、ペンタフルオロエチル基、およびペンタクロロエチル基が含まれるが、それに限定されない。

【0053】

本明細書において用いられる場合、「ハロゲン」という用語は塩素、臭素、フッ素、およびヨウ素を意味するものとする。

【0054】

本明細書において、「ヘテロアリール」という用語は、単独で用いられても、別の基の一部として用いられても、少なくとも1個の環中の少なくとも1個の原子が窒素(N)、酸素(

10

20

30

40

50

0)、または硫黄(S)より選択されるヘテロ原子であり、かつ、ヘテロ原子を含む少なくとも1個の環が芳香族である、5~20個の原子を有する1個または複数の環として定義される。2個以上の縮合環を含むヘテロアリール基において、ヘテロ原子を有さない環は炭素環(例えば6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン)またはアリール(例えばベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル)でありうる。例示的なヘテロアリール基は、5~14個の環原子を有し、独立して窒素(N)、酸素(O)、または硫黄(S)より選択される1~5個の環ヘテロ原子を含有する。ヘテロアリール基中の1個または複数のNまたはS原子は酸化されていてもよい。ヘテロアリール基は置換されていてもよい。1個の環を含有するヘテロアリール環の非限定的な例には、1,2,3,4-テトラゾリル、[1,2,3]トリアゾリル、[1,2,4]トリアゾリル、トリアジニル、チアゾリル、1H-イミダゾリル、オキサゾリル、フラニル、チオフェニル、ピリミジニル、2-フェニルピリミジニル、ピリジニル、3-メチルピリジニル、および4-ジメチルアミノピリジニルが含まれる。2個以上の縮合環を含有するヘテロアリール環の非限定的な例には、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、シンノリニル、ナフチリジニル、フェナントリジニル、7H-プリニル、9H-プリニル、6-アミノ-9H-プリニル、5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジニル、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジニル、ピリド[2,3-d]ピリミジニル、ベンゾ[d]チアゾリル、1H-インドリル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1-H-インドリル、キノキサリニル、5-メチルキノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、8-ヒドロキシ-キノリニル、およびイソキノリニルが含まれる。

#### 【0055】

「複素環式」および/または「複素環」および/または「ヘテロシクリル」という用語は、単独で用いられても、別の基の一部として用いられても、少なくとも1個の環中の少なくとも1個の原子が窒素(N)、酸素(O)、または硫黄(S)より選択されるヘテロ原子であり、かつ、ヘテロ原子を含む環がさらに非芳香族である、3~20個の原子を有する1個または複数の環として本明細書において定義される。2個以上の縮合環を含む複素環基において、ヘテロ原子を有さない環はアリール(例えばインドリニル、テトラヒドロキノリニル、クロマニル)でありうる。例示的な複素環基は3~14個の環原子を有し、環原子のうち1~5個は、独立して窒素(N)、酸素(O)、または硫黄(S)より選択されるヘテロ原子である。複素環基中の1個または複数のNまたはS原子は酸化されていてもよい。複素環基は置換されていてもよい。

#### 【0056】

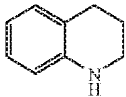
1個の環を有する複素環単位の非限定的な例には、ジアジリニル、アジリジニル、ウラゾリル(urazoly)、アゼチジニル、ピロリル、チオフェニル、フラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリニル、オキサチアゾリジノニル、オキサゾリジノニル、ヒダントイニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジン-2-オニル(バレロラクタム)、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-アゼピニル、2,3-ジヒドロ-1H-インドール、および1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリンが含まれる。2個以上の環を有する複素環単位の非限定的な例には、ヘキサヒドロ-1H-ピロリジニル、3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾリル、3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-1H-インドリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、クロマニル、イソクロマニル、インドリニル、イソインドリニル、およびデカヒドロ-1H-シクロオクタ[b]ピロリルが含まれる。

#### 【0057】

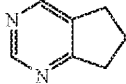
別途記載がない限り、2個の置換基が一緒になって、特定の数の環原子を有する環を形成する場合(例えば、 $R^2$ および $R^3$ が、それらが結合している窒素(N)と一緒に、3~7個の環員を有する環を形成する場合)、該環は炭素原子、および場合によっては独立して窒素(N)、酸素(O)、または硫黄(S)より選択される1個または複数(例えば1~3個)のさらなるヘテロ原子を有しうる。環は飽和していてもまたは部分飽和していてもよく、置換されていてもよい。

## 【0058】

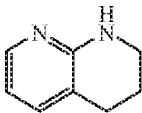
本発明において、1個のヘテロ原子を含む、縮合環単位、およびスピロ環、二環式環などは、ヘテロ原子含有環に対応する環のファミリーに属するとみなされる。例えば、本発明において、下記式：



を有する1,2,3,4-テトラヒドロキノリンは複素環単位とみなされる。本発明において、下記式：



を有する6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジンはヘテロアリール単位とみなされる。縮合環単位が飽和環およびアリール環の両方においてヘテロ原子を含有する場合は、アリール環が優越し、その環が配属されるカテゴリーの種類を決定する。例えば、本発明において、下記式：



を有する1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,8]ナフチリジンはヘテロアリール単位と見なされる。

## 【0059】

用語またはそのいずれかの接頭語語根が置換基の名称中に出現する場合は常に、該名称は、本明細書に示されるそれらの限定を含むものとして解釈されるべきである。例えば、「アルキル」もしくは「アリール」という用語またはそのいずれかの接頭語語根が置換基の名称(例えばアリールアルキル、アルキルアミノ)中に出現する場合は常に、該名称は、「アルキル」および「アリール」について上記に示されるそれらの限定を含むものとして解釈されるべきである。

## 【0060】

本明細書を通じて「置換された」という用語が使用される。本明細書において以下に定義されるとおり、「置換された」という用語は、非環状であれ環状であれ、1個の置換基またはいくつか(例えば1~10個)の置換基で置き換えられた1個または複数の水素原子を有する部分として定義される。置換基は、1個の部分の1個または2個の水素原子を一度に置き換え可能である。さらに、これらの置換基は、2個の隣接する炭素上の2個の水素原子を置き換えることで前記置換基、新たな部分、または新たな単位を形成することができる。例えば、1個の水素原子の置き換えを要件とする置換された単位には、ハロゲン、ヒドロキシルなどが含まれる。2個の水素原子の置き換えには、カルボニル、オキシイミノなどが含まれる。隣接する炭素原子からの2個の水素原子の置き換えには、エポキシなどが含まれる。本明細書を通じて、「置換された」という用語は、1つの部分が、置換基で置き換えられた1個または複数の水素原子を有しうること示すために使用される。1つの部分が「置換された」と記述される場合、任意の数の水素原子が置き換え可能である。例えば、ジフルオロメチルは置換 $C_1$ アルキルであり、トリフルオロメチルは置換 $C_1$ アルキルであり、4-ヒドロキシフェニルは置換芳香環であり、(N,N-ジメチル-5-アミノ)オクタニルは置換 $C_8$ アルキルであり、3-グアニジノプロピルは置換 $C_3$ アルキルであり、2-カルボキシピリジニルは置換ヘテロアリールである。

## 【0061】

本明細書に定義される可変の基、例えば本明細書に定義されるアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリール基、複素環基、およびヘテロアリール基は、単独で用いられても、別の基の一部として用いられても、置換されていてもよい。置換されていてもよい基は、指示されるとおりである。

## 【0062】

10

20

30

40

50

以下は、1つの部分上の水素原子を置換可能な置換基の非限定的な例である：ハロゲン(塩素(Cl)、臭素(Br)、フッ素(F)、およびヨウ素(I))、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、オキソ( $=\text{O}$ )、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{SR}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルコキシ、 $\text{C}_2 \sim 8$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 8$ アルキニル、 $\text{C}_3 \sim 14$ シクロアルキル、アリール、複素環、またはヘテロアリール。ここで、アルキル基、ハロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、およびヘテロアリール基はそれぞれ、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、オキソ、および $\text{R}^{11}$ より独立して選択される1~10個(例えば1~6個または1~4個)の基で置換されていてもよく； $\text{R}^{11}$ は出現する毎に独立して $\text{H}$ 、 $-\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2 \sim 8$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 8$ アルキニル、シクロアルキル(例えば $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル)、アリール、複素環、またはヘテロアリールであり、あるいは、2個の $\text{R}^{11}$ 単位は、それらが結合している原子と一緒に、3~7個の環原子を有する置換されていてもよい炭素環または複素環を形成し； $\text{R}^{12}$ は出現する毎に独立して $\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2 \sim 8$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 8$ アルキニル、シクロアルキル(例えば $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル)、アリール、複素環、またはヘテロアリールであり、あるいは、2個の $\text{R}^{12}$ 単位は、それらが結合している原子と一緒に、3~7個の環原子を好ましくは有する置換されていてもよい炭素環または複素環を形成する。

#### 【0063】

ある態様において、置換基は、以下から選択される： $-\text{OR}^{13}$ ；例えば、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ ；例えば、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ ；例えば $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ；例えば、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ； $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ；例えば、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ；ハロゲン： $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、および $-\text{I}$ 、 $-\text{CH}_e\text{X}_g$ ；ここで $\text{X}$ はハロゲンであり、 $m$ は0~2であり、 $e+g=3$ である；例えば $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、または $-\text{CBr}_3$ ； $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ；例えば $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ； $\text{C}_1 \sim 6$ 直鎖、分岐、または環状アルキル；シアノ；ニトロ； $\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ ；オキソ( $=\text{O}$ )；複素環；およびヘテロアリール。ここで、 $\text{R}^{13}$ はそれぞれ独立して $\text{H}$ 、置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 6$ 直鎖もしくは分岐アルキル(例えば置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 4$ 直鎖もしくは分岐アルキル)、または置換されていてもよい $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル(例えば置換されていてもよい $\text{C}_3 \sim 4$ シクロアルキル)であり；あるいは、2個の $\text{R}^{13}$ 単位は一緒に、3~7個の環原子を含む環を形成しうる。ある局面では、 $\text{R}^{13}$ はそれぞれ独立して $\text{H}$ 、ハロゲンもしくは $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキルで置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 6$ 直鎖もしくは分岐アルキル、または $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキルである。

#### 【0064】

任意の構成要素中または任意の式中で任意の変動要素が2回以上出現する場合、出現毎のその定義は他の出現毎のその定義とは無関係である(例えば、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ では、各 $\text{R}^{10}$ は他方の $\text{R}^{10}$ と同一でも異なってもよい)。置換基および/または変動要素の組み合わせは、そのような組み合わせによって安定な化合物が得られる場合にのみ許容される。

#### 【0065】

本明細書中の様々な場所で、化合物の置換基は群または範囲として開示される。記述は、そのような群および範囲のメンバーのあらゆる個々の部分的組み合わせを含むように具体的に意図されている。例えば、「 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル」という用語は、 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_6$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ 、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ 、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ 、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ 、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_3$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_4$ 、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_6$ 、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_5$ 、および $\text{C}_5 \sim \text{C}_6$ アルキルを個々に開示するように具体的に意図されている。

#### 【0066】

本開示の全体を通して、本発明の種々の側面を範囲形式で示してもよい。範囲形式での記載は単に便宜および簡略のためであることが理解されるべきであり、本発明の範囲についての柔軟性のない限定と解釈されるべきではない。したがって、範囲の記載はすべての可能な部分範囲およびその範囲内の個々の数値ならびに適切な場合にはその範囲内の数値

10

20

30

40

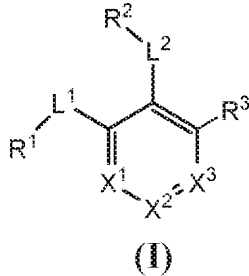
50

の一部分の整数を具体的に開示していると考えられるべきである。例えば、1～6などの範囲の記載は、1～3、1～4、1～5、2～4、2～6、3～6などの部分範囲、ならびにその範囲内の個々の数値、例えば、1、2、2.7、3、4、5、5.3、および6を具体的に開示していると考えられるべきである。これは範囲の広さに関係なく適用される。

【 0 0 6 7 】

化合物

本発明のEBNA1阻害剤は、式(I)の化合物、またはその任意のエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、塩、および/もしくは溶媒和物を含む：



10

式中、

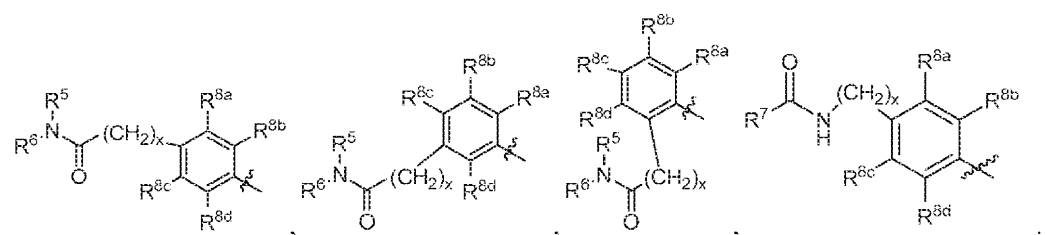
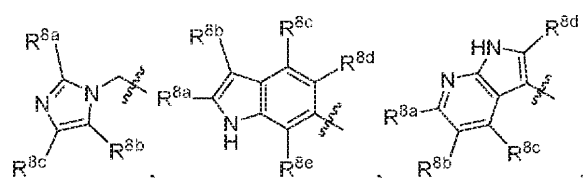
X<sup>1</sup>はCR<sup>4a</sup>およびNからなる群より選択され；

X<sup>2</sup>はCR<sup>4b</sup>およびNからなる群より選択され；

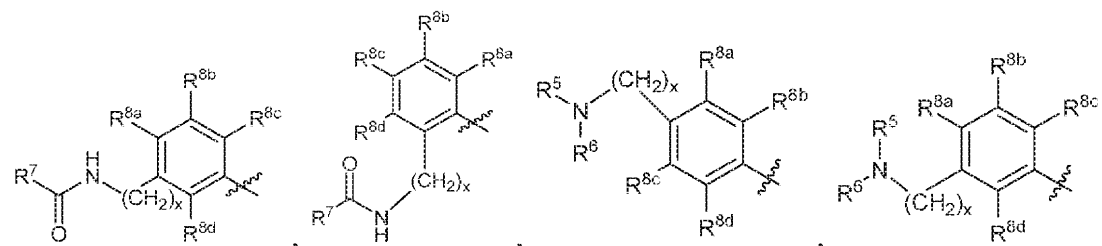
X<sup>3</sup>はCR<sup>4c</sup>およびNからなる群より選択され；

R<sup>1</sup>は

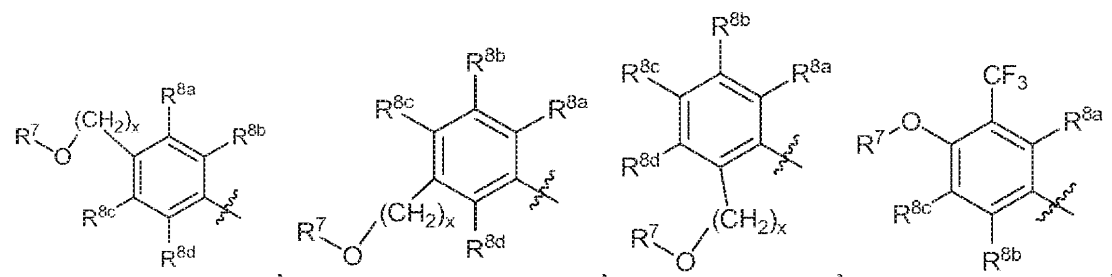
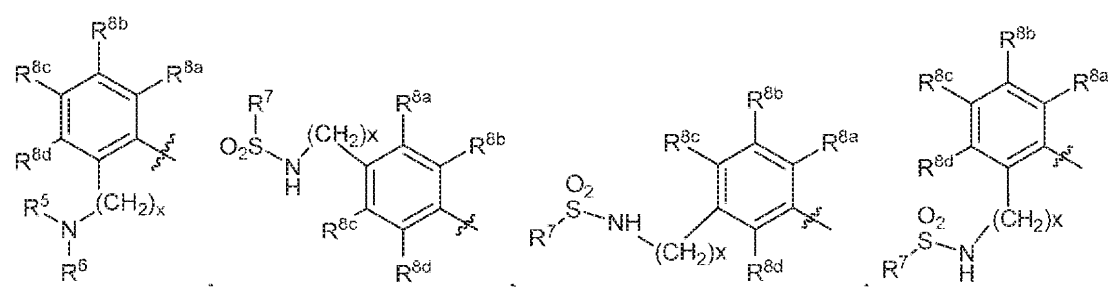
20



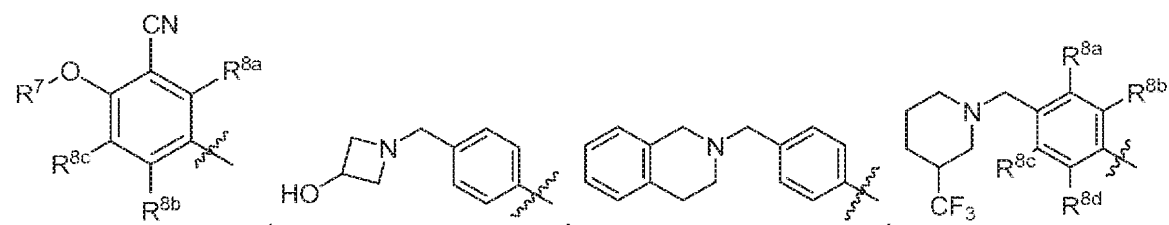
10



20



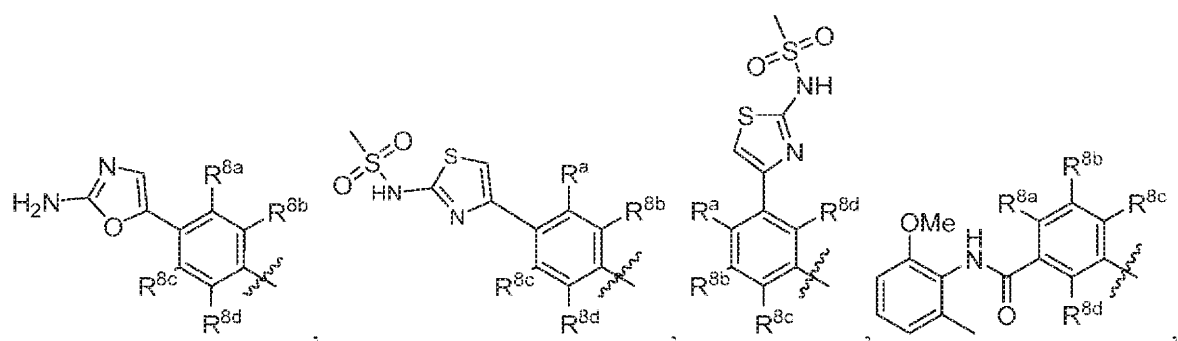
30



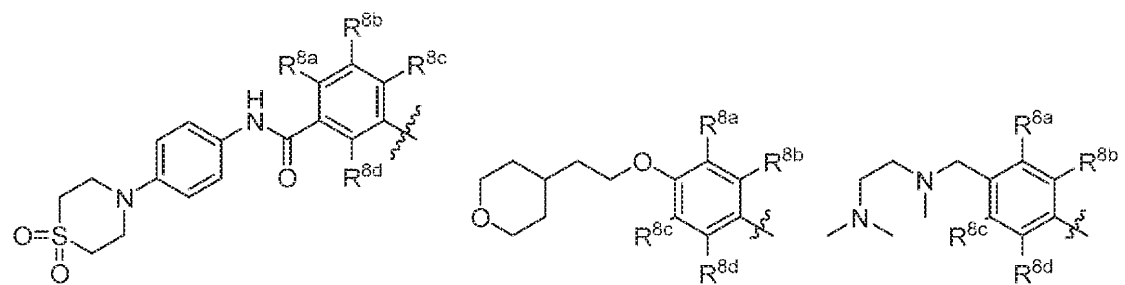
40



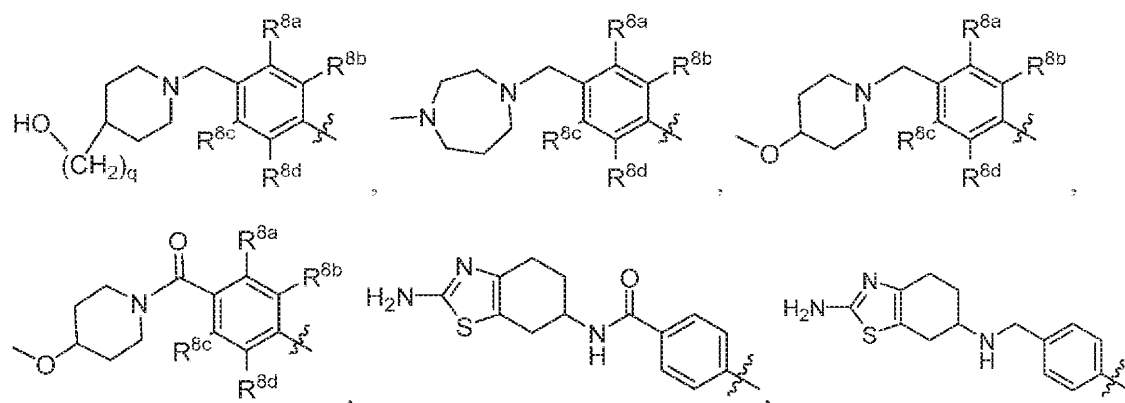




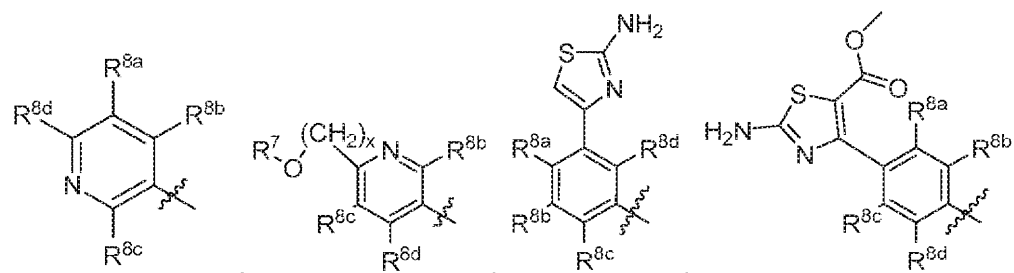
10



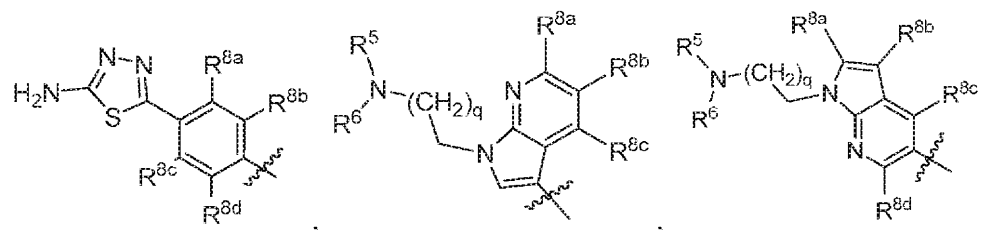
20

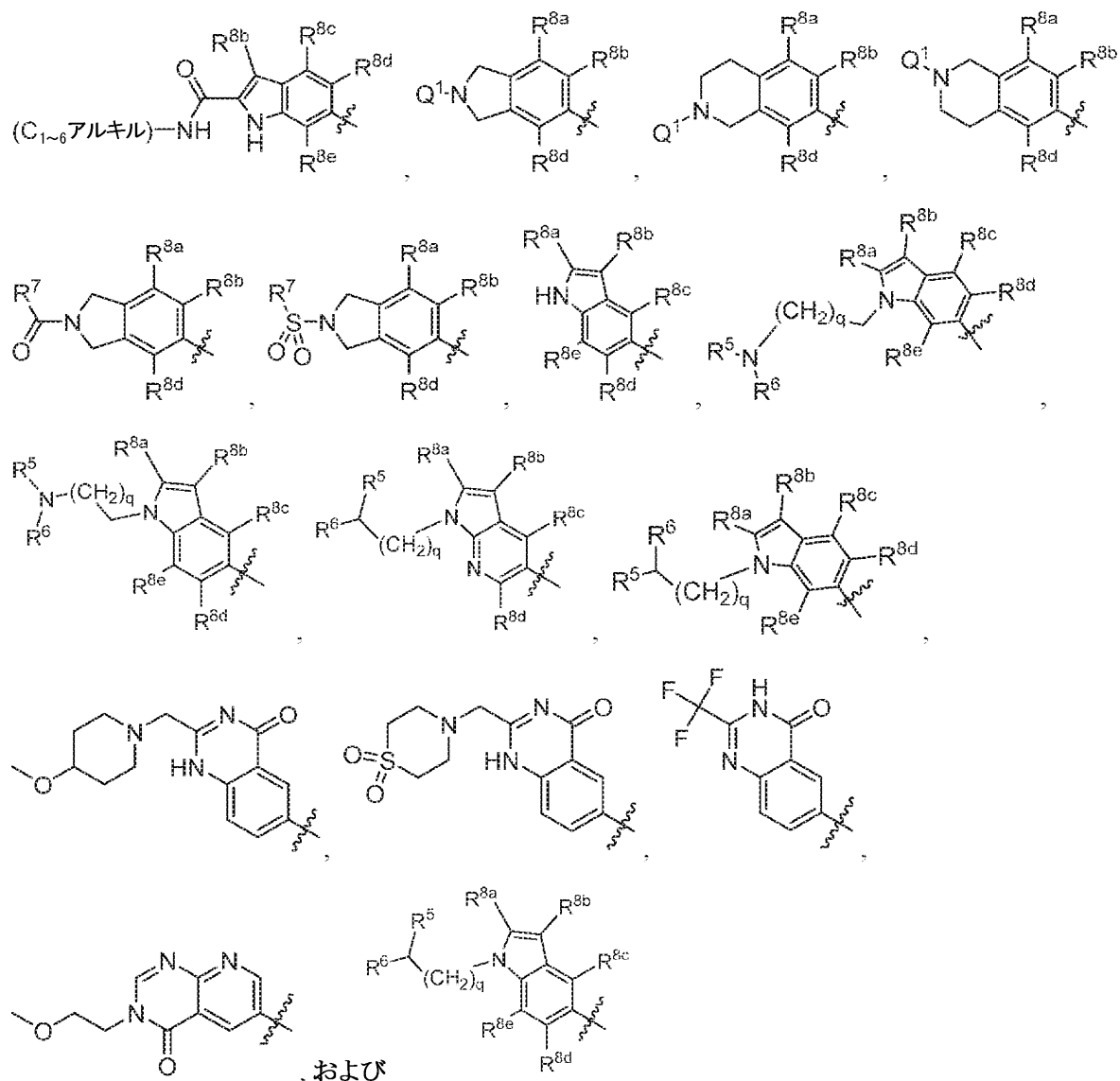


30



40



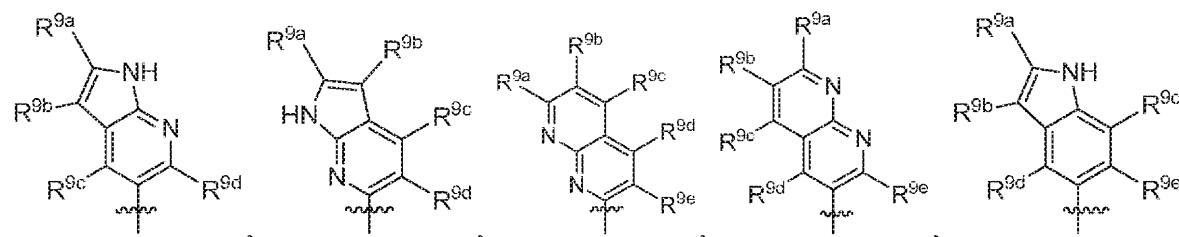
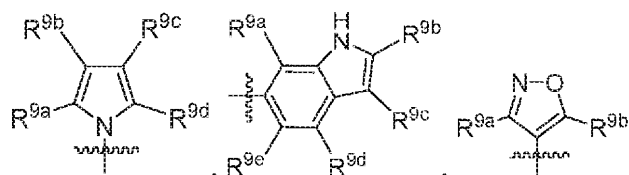


10

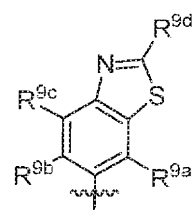
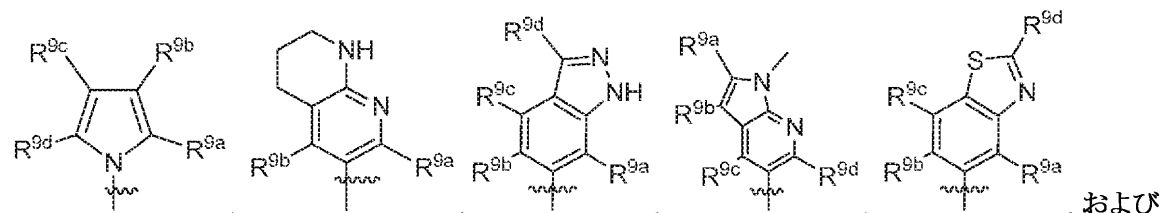
20

30

からなる群より選択され;  
 $R^2$  は



10



20

からなる群より選択され;

$R^3$ は $-CO_2R^{4d}$ 、 $-C(=O)NH-S(=O)_2NR^{5R^6}$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^7$ 、 $-NHS(=O)_2R^7$ 、および1H-テトラゾール-5-イルからなる群より選択され;

$R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、および $R^{4c}$ はそれぞれ独立してフッ素、塩素、臭素、要素、およびHからなる群より選択され;

$R^{4d}$ はH、置換されていてもよい $C_1-6$ 直鎖アルキル、および置換されていてもよい $C_3-6$ 分岐アルキルからなる群より選択され;

30

$R^5$ はH、置換されていてもよい $C_1-6$ 直鎖アルキル、および置換されていてもよい $C_3-6$ 分岐アルキルからなる群より選択され;

$R^6$ はH、置換されていてもよい $C_1-6$ 直鎖アルキル、および置換されていてもよい $C_3-6$ 分岐アルキルからなる群より選択されるか;あるいは $R^5$ および $R^6$ はそれらが結合している原子と一緒にあって、酸素、硫黄、SO、SO<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>、NH、N( $C_1-6$ アルキル)、N( $C_3-7$ 分岐アルキル)、N( $C_3-6$ シクロアルキル)、N(ヘテロアリアル)、NCO( $C_1-6$ アルキル)、NCO( $C_1-6$ 分岐アルキル)、NCO( $C_3-6$ シクロアルキル)、NCO<sub>2</sub>( $C_1-6$ アルキル)、NCO<sub>2</sub>( $C_1-6$ 分岐アルキル)、NCO<sub>2</sub>( $C_3-6$ シクロアルキル)、NCON( $C_1-6$ アルキル)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NSO<sub>2</sub>( $C_1-6$ アルキル)、NSO<sub>2</sub>( $C_3-6$ 分岐アルキル)、NSO<sub>2</sub>( $C_3-6$ シクロアルキル)、およびNSO<sub>2</sub>アリアルからなる群より選択される単位を含有してもよい、3-、4-、5-、または6-員の環を形成し;

40

$R^7$ はH、置換されていてもよい $C_1-6$ 直鎖アルキル、置換されていてもよい $C_3-6$ 分岐アルキル、 $C_1-6$ ハロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいピリジル、置換されていてもよいヘテロアリアル、および $-CH(R^5)(R^6)$ からなる群より選択され;

$R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、および $R^{8e}$ はそれぞれ独立してH、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、置換されていてもよい $C_1-6$ 直鎖アルキル、置換されていてもよい $C_3-6$ 分岐アルキル、および $C_1-6$ アルコキシからなる群より選択され;

$R^{9a}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 、 $R^{9d}$ 、および $R^{9e}$ はそれぞれ独立してH、ハロゲン、置換されていてもよい $C_1-6$ 直鎖アルキル、 $C_1-6$ アルコキシ、および置換されていてもよい $C_3-6$ 分岐アルキ

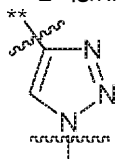
50

ルからなる群より選択され;

$R^{10a}$ および $R^{10b}$ はそれぞれ独立してH、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 直鎖アルキル、および置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 分岐アルキルからなる群より選択され;

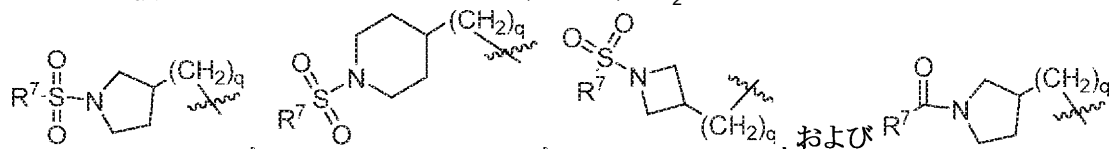
$L^1$ は-C C-、-CH=CH-および $-(CH_2)_n$ -からなる群より選択され;

$L^2$ はNH、 $(CH_2)_m$ 、および



からなる群より選択され、ここで「\*\*」は $R^2$ に対する結合点を示し;

$Q^1$ は置換されていてもよいベンジル、 $COR^7$ 、 $SO_2R^7$



からなる群より選択され;

$n$ は0、1、2、または3であり;

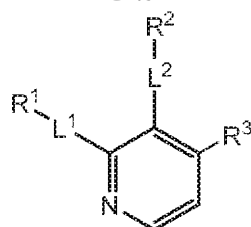
$m$ は0、1、2、または3であり;

$q$ は1、2、3、または4であり;および

$x$ は0、1、2、または3である。

【0068】

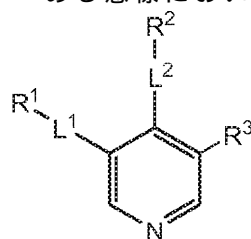
ある態様において、化合物(I)は化合物(II):



である。

【0069】

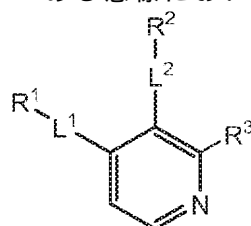
ある態様において、化合物(I)は化合物(III):



である。

【0070】

ある態様において、化合物(I)は化合物(IV):



である。

【0071】

ある態様において、化合物(I)は化合物(V):

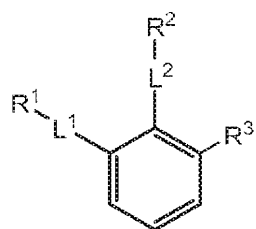
10

20

30

40

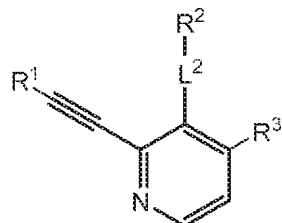
50



である。

【 0 0 7 2 】

ある態様において、化合物(I)は化合物(VI)：

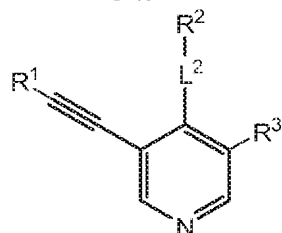


10

である。

【 0 0 7 3 】

ある態様において、化合物(I)は化合物(VII)：

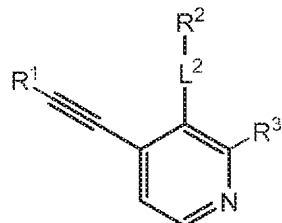


20

である。

【 0 0 7 4 】

ある態様において、化合物(I)は化合物(VIII)：

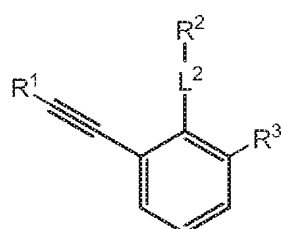


30

である。

【 0 0 7 5 】

ある態様において、化合物(I)は化合物(IX)：

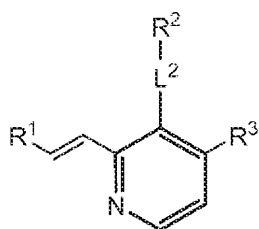


40

である。

【 0 0 7 6 】

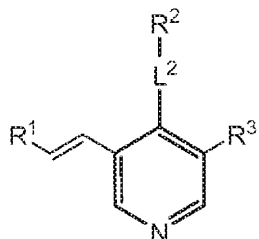
ある態様において、化合物(I)は化合物(X)：



である。

【 0 0 7 7 】

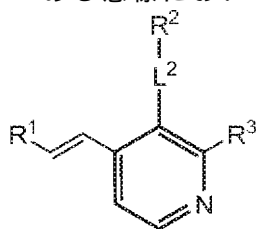
ある態様において、化合物(I)は化合物(XI)：



である。

【 0 0 7 8 】

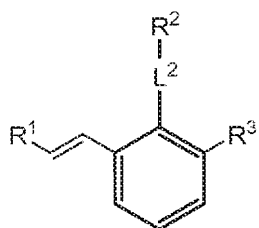
ある態様において、化合物(I)は化合物(XII)：



である。

【 0 0 7 9 】

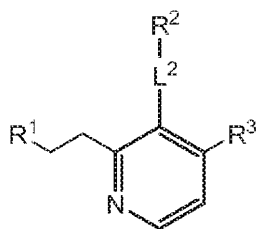
ある態様において、化合物(I)は化合物(XIII)：



である。

【 0 0 8 0 】

ある態様において、化合物(I)は化合物(XIV)：



である。

【 0 0 8 1 】

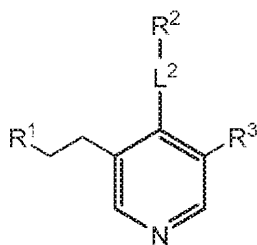
ある態様において、化合物(I)は化合物(XV)：

10

20

30

40

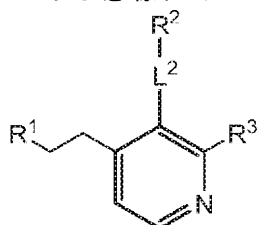


である。

【 0 0 8 2 】

ある態様において、化合物(I)は化合物(XVI)：

10

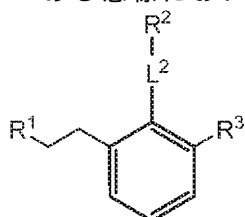


である。

【 0 0 8 3 】

ある態様において、化合物(I)は化合物(XVII)：

20



である。

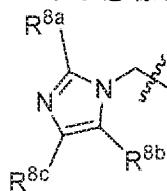
【 0 0 8 4 】

ある態様において、X<sup>1</sup>はCR<sup>4a</sup>である。ある態様において、X<sup>1</sup>はNである。ある態様において、X<sup>2</sup>はCR<sup>4a</sup>である。ある態様において、X<sup>2</sup>はNである。ある態様において、X<sup>3</sup>はCR<sup>4a</sup>である。ある態様において、X<sup>3</sup>はNである。ある態様において、R<sup>1</sup>はさらに置換されていてもよいフェニルである。ある態様において、R<sup>1</sup>はさらに置換されていてもよいヘテロアリールである。ある態様において、R<sup>1</sup>はさらに置換されていてもよいベンジルである。ある態様において、R<sup>1</sup>はさらに置換されていてもよいヘテロアリールメチルである。

30

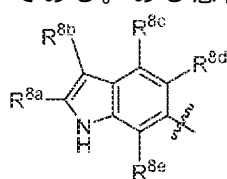
【 0 0 8 5 】

ある態様において、R<sup>1</sup>は

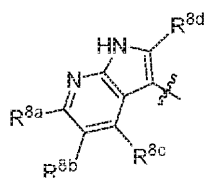


40

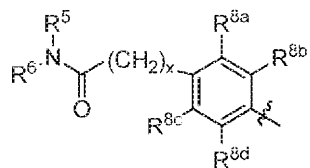
である。ある態様において、R<sup>1</sup>は



である。ある態様において、R<sup>1</sup>は

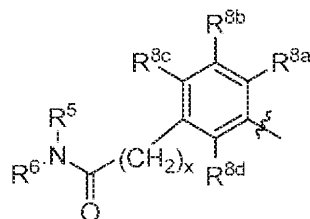


である。ある態様において、R<sup>1</sup>は

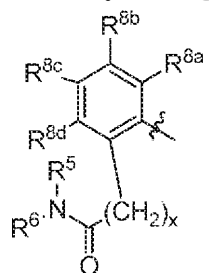


10

である。ある態様において、R<sup>1</sup>は

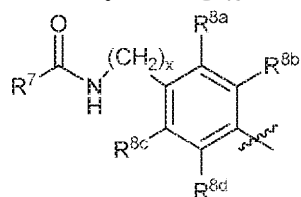


である。ある態様において、R<sup>1</sup>は



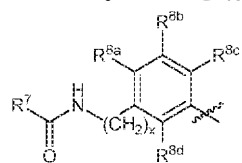
20

である。ある態様において、R<sup>1</sup>は

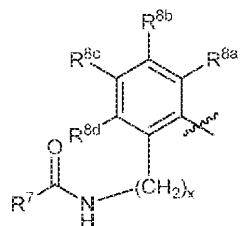


30

である。ある態様において、R<sup>1</sup>は

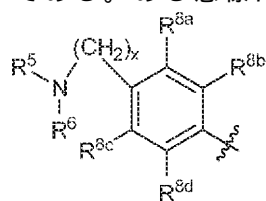


である。ある態様において、R<sup>1</sup>は



40

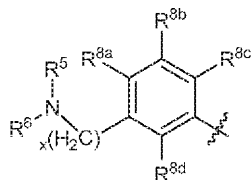
である。ある態様において、R<sup>1</sup>は



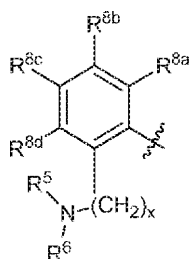
50



である。ある態様において、 $R^1$ は

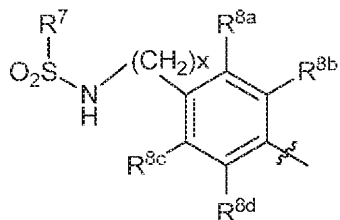


である。ある態様において、 $R^1$ は



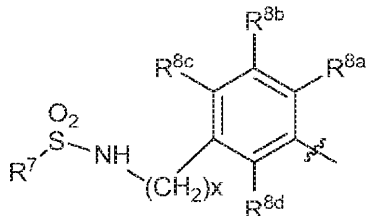
10

である。ある態様において、 $R^1$ は

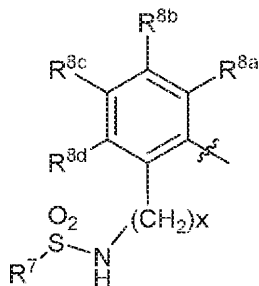


20

である。ある態様において、 $R^1$ は

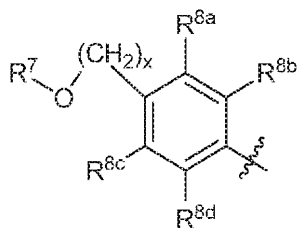


である。ある態様において、 $R^1$ は



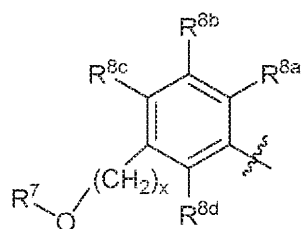
30

である。ある態様において、 $R^1$ は

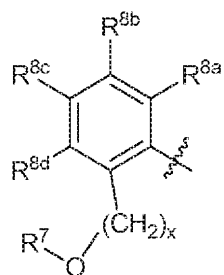


40

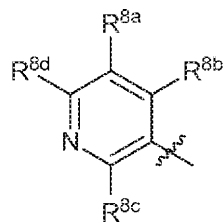
である。ある態様において、 $R^1$ は



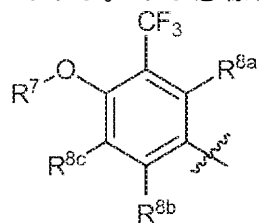
である。ある態様において、 $R^1$ は



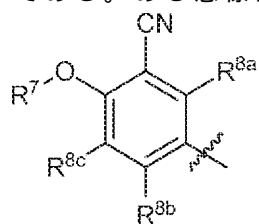
である。ある態様において、 $R^1$ は



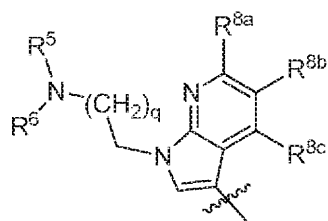
である。ある態様において、 $R^1$ は



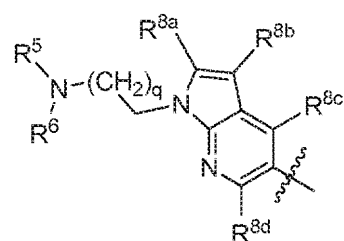
である。ある態様において、 $R^1$ は



である。ある態様において、 $R^1$ は



である。ある態様において、 $R^1$ は



10

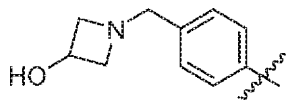
20

30

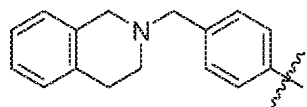
40

50

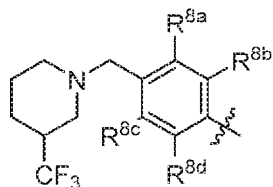
である。ある態様において、 $R^1$ は



である。ある態様において、 $R^1$ は

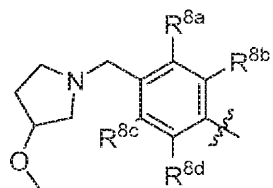


である。ある態様において、 $R^1$ は



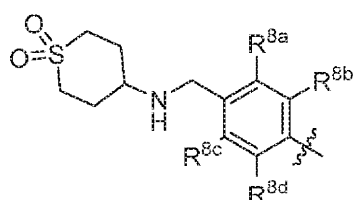
10

である。ある態様において、 $R^1$ は

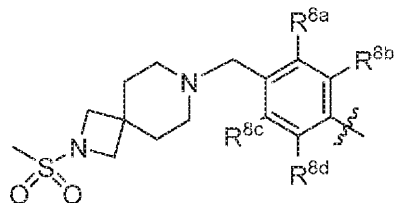


20

である。ある態様において、 $R^1$ は

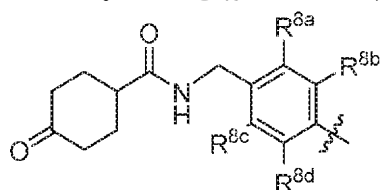


である。ある態様において、 $R^1$ は

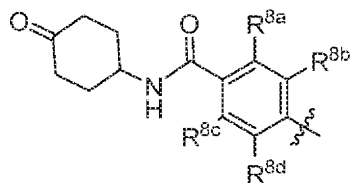


30

である。ある態様において、 $R^1$ は

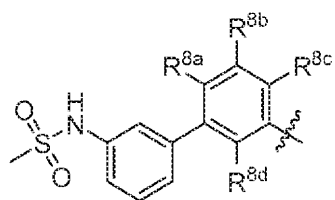


である。ある態様において、 $R^1$ は

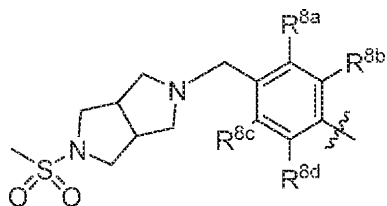


40

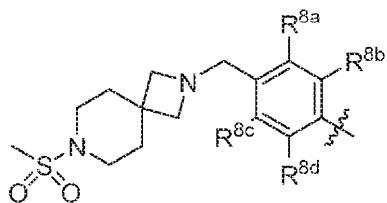
である。ある態様において、 $R^1$ は



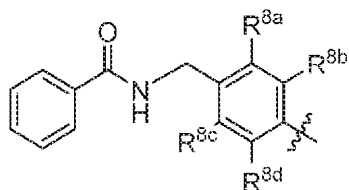
である。ある態様において、 $R^1$ は



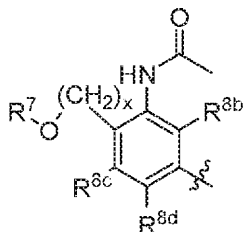
である。ある態様において、 $R^1$ は



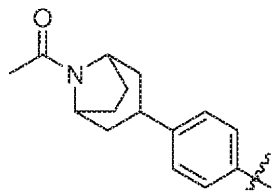
である。ある態様において、 $R^1$ は



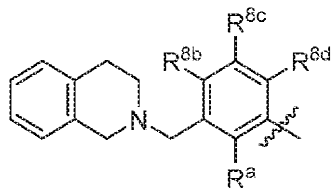
である。ある態様において、 $R^1$ は



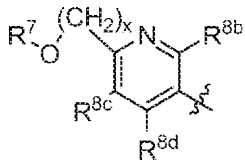
である。ある態様において、 $R^1$ は



である。ある態様において、 $R^1$ は



である。ある態様において、 $R^1$ は



である。ある態様において、 $R^1$ は

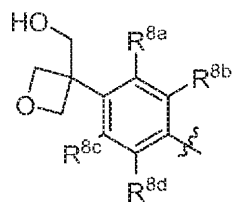
10

20

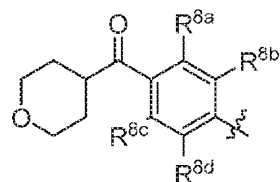
30

40

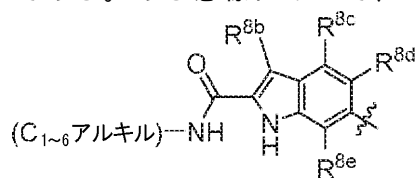
50



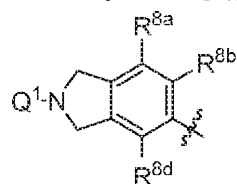
である。ある態様において、 $R^1$ は



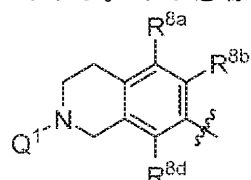
である。ある態様において、 $R^1$ は



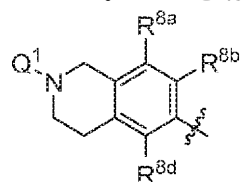
である。ある態様において、 $R^1$ は



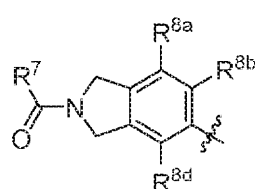
である。ある態様において、 $R^1$ は



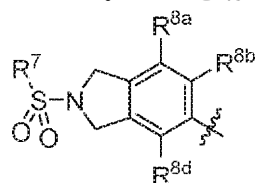
である。ある態様において、 $R^1$ は



である。ある態様において、 $R^1$ は



である。ある態様において、 $R^1$ は



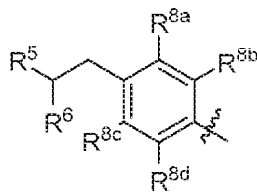
である。ある態様において、 $R^1$ は

10

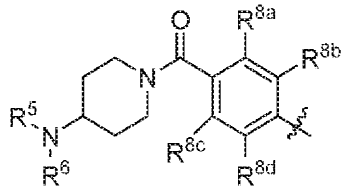
20

30

40

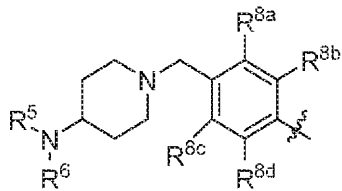


である。ある態様において、R<sup>1</sup>は

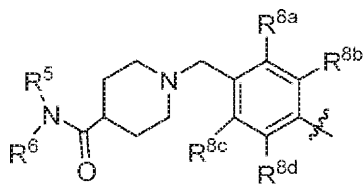


10

である。ある態様において、R<sup>1</sup>は

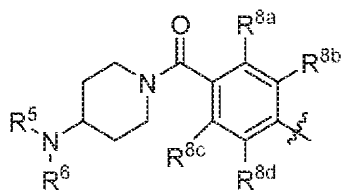


である。ある態様において、R<sup>1</sup>は



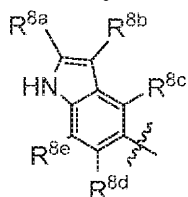
20

である。ある態様において、R<sup>1</sup>は

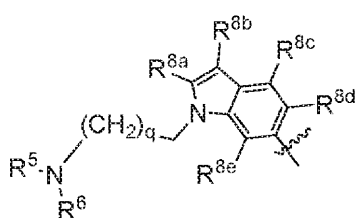


である。ある態様において、R<sup>1</sup>は

30

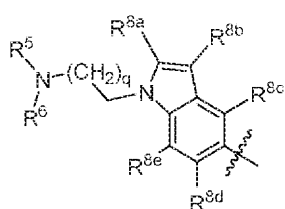


である。ある態様において、R<sup>1</sup>は



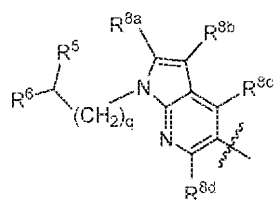
40

である。ある態様において、R<sup>1</sup>は

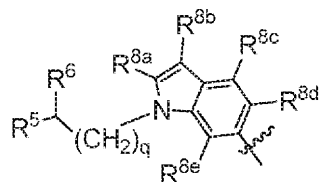


である。ある態様において、R<sup>1</sup>は

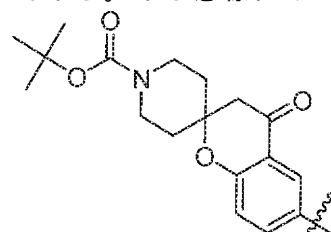
50



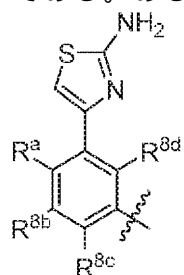
である。ある態様において、 $R^1$ は



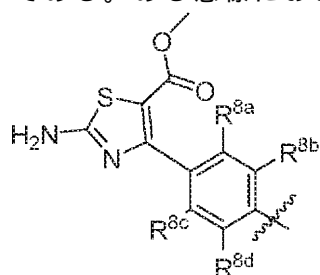
である。ある態様において、 $R^1$ は



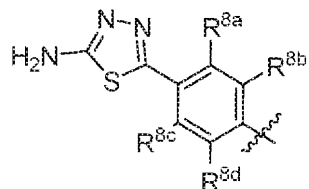
である。ある態様において、 $R^1$ は



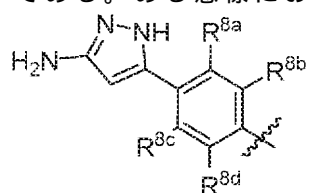
である。ある態様において、 $R^1$ は



である。ある態様において、 $R^1$ は



である。ある態様において、 $R^1$ は



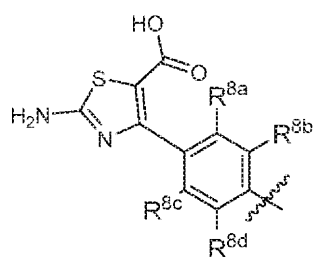
である。ある態様において、 $R^1$ は

10

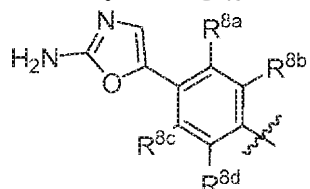
20

30

40

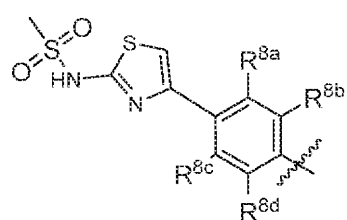


である。ある態様において、R<sup>1</sup>は



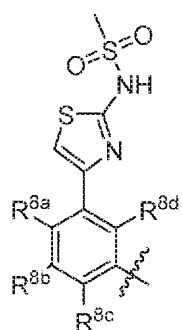
10

である。ある態様において、R<sup>1</sup>は



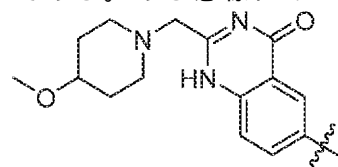
20

である。ある態様において、R<sup>1</sup>は

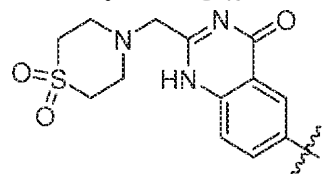


30

である。ある態様において、R<sup>1</sup>は

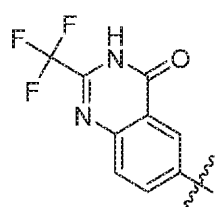


である。ある態様において、R<sup>1</sup>は



40

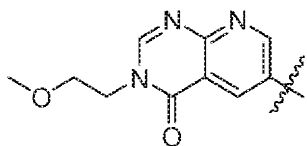
である。ある態様において、R<sup>1</sup>は



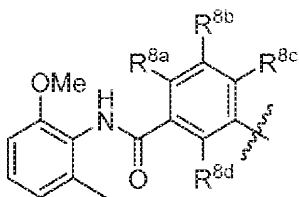
である。ある態様において、R<sup>1</sup>は

50

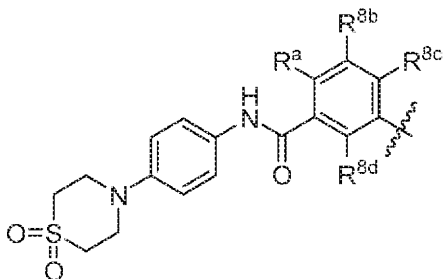




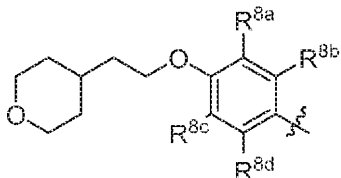
である。ある態様において、 $R^1$ は



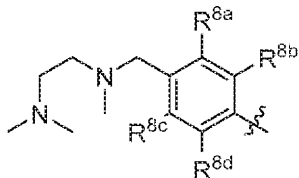
である。ある態様において、 $R^1$ は



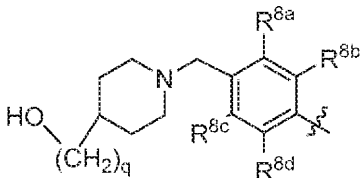
である。ある態様において、 $R^1$ は



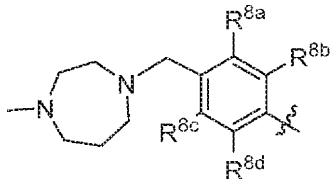
である。ある態様において、 $R^1$ は



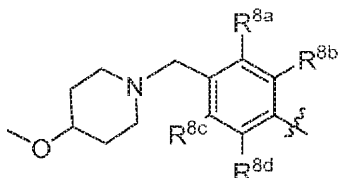
である。ある態様において、 $R^1$ は



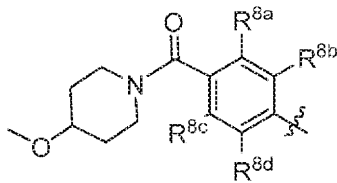
である。ある態様において、 $R^1$ は



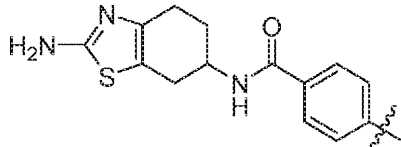
である。ある態様において、 $R^1$ は



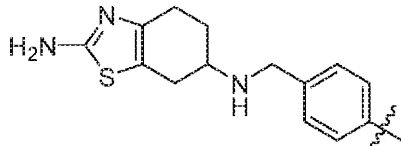
である。ある態様において、 $R^1$ は



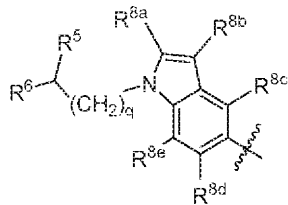
である。ある態様において、 $R^1$ は



である。ある態様において、 $R^1$ は



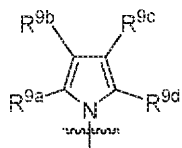
である。ある態様において、 $R^1$ は



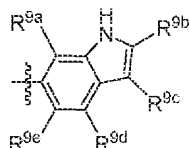
である。

#### 【0086】

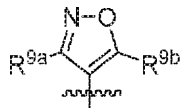
ある態様において、 $R^2$ はさらにHである。ある態様において、 $R^2$ はさらに $NR^{10a}R^{10b}$ である。ある態様において、 $R^2$ はさらにフッ素である。ある態様において、 $R^2$ はさらに置換されていてもよいフェニルである。ある態様において、 $R^2$ はさらに置換されていてもよいヘテロアリアルである。ある態様において、 $R^2$ は



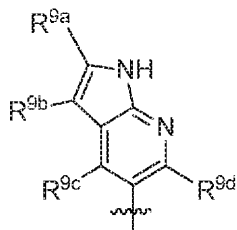
である。ある態様において、 $R^2$ は



である。ある態様において、 $R^2$ は



である。ある態様において、 $R^2$ は



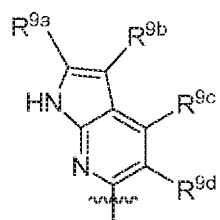
である。ある態様において、 $R^2$ は

10

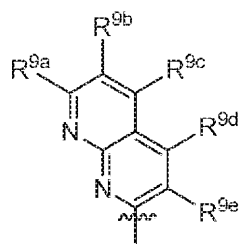
20

30

40

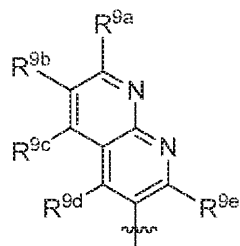


である。ある態様において、 $R^2$ は



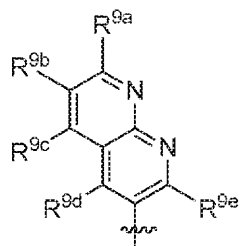
10

である。ある態様において、 $R^2$ は



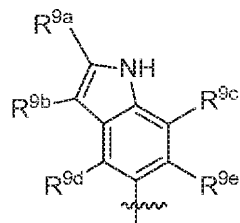
20

である。ある態様において、 $R^2$ は

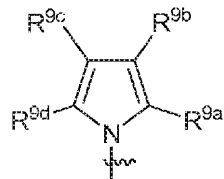


30

である。ある態様において、 $R^2$ は

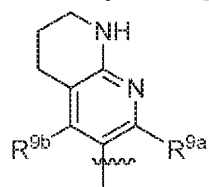


である。ある態様において、 $R^2$ は



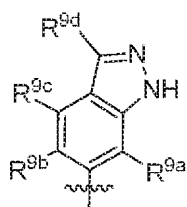
40

である。ある態様において、 $R^2$ は

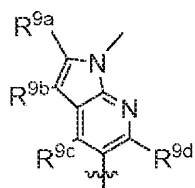


である。ある態様において、 $R^2$ は

50

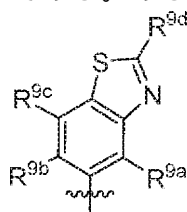


である。ある態様において、 $R^2$ は



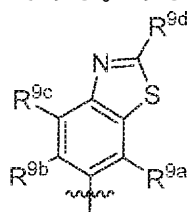
10

である。ある態様において、 $R^2$ は



である。ある態様において、 $R^2$ は

20



である。

#### 【0087】

ある態様において、 $R^3$ は $\text{CO}_2\text{R}^{4d}$ である。ある態様において、 $R^3$ は $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ である。ある態様において、 $R^3$ は $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^7$ である。ある態様において、 $R^3$ は $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^7$ である。ある態様において、 $R^3$ は1H-テトラゾール-5-イルである。

30

#### 【0088】

ある態様において、 $R^{4a}$ はHである。ある態様において、 $R^{4a}$ はフッ素である。ある態様において、 $R^{4a}$ は塩素である。ある態様において、 $R^{4a}$ は臭素である。ある態様において、 $R^{4a}$ はヨウ素である。ある態様において、 $R^{4b}$ はHである。ある態様において、 $R^{4b}$ はフッ素である。ある態様において、 $R^{4b}$ は塩素である。ある態様において、 $R^{4b}$ は臭素である。ある態様において、 $R^{4b}$ はヨウ素である。ある態様において、 $R^{4c}$ はHである。ある態様において、 $R^{4c}$ はフッ素である。ある態様において、 $R^{4c}$ は塩素である。ある態様において、 $R^{4c}$ は臭素である。ある態様において、 $R^{4c}$ はヨウ素である。ある態様において、 $R^{4d}$ はHである。ある態様において、 $R^{4d}$ は置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ 直鎖アルキルである。ある態様において、 $R^{4d}$ は置換されていてもよい $\text{C}_{3-6}$ 分岐アルキルである。

40

#### 【0089】

ある態様において、 $R^5$ はHである。ある態様において、 $R^5$ は置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ 直鎖アルキルである。ある態様において、 $R^5$ は置換されていてもよい $\text{C}_{3-6}$ 分岐アルキルである。

#### 【0090】

ある態様において、 $R^6$ はHである。ある態様において、 $R^6$ は置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ 直鎖アルキルである。ある態様において、 $R^6$ は置換されていてもよい $\text{C}_{3-6}$ 分岐アルキルである。

#### 【0091】

50

ある態様において、 $R^5$ および $R^6$ はそれらが結合している原子と一緒にあって、酸素、硫黄、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $CF_2$ 、 $NH$ 、 $N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_3 \sim 7 \text{ 分岐アルキル})$ 、 $N(C_3 \sim 6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $N(\text{ヘテロアリール})$ 、 $NCO(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $NCO(C_1 \sim 6 \text{ 分岐アルキル})$ 、 $NCO(C_3 \sim 6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $NCO_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $NCO_2(C_1 \sim 6 \text{ 分岐アルキル})$ 、 $NCO_2(C_3 \sim 6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $NCON(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $NSO_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $NSO_2(C_3 \sim 6 \text{ 分岐アルキル})$ 、 $NSO_2(C_3 \sim 6 \text{ シクロアルキル})$ 、および $NSO_2$ アリールからなる群より選択される単位を含有してもよい、3、4、5、または6員の環を形成する。

#### 【0092】

ある態様において、 $R^7$ はHである。ある態様において、 $R^7$ は置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 直鎖アルキルである。ある態様において、 $R^7$ は置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ 分岐アルキルである。ある態様において、 $R^7$ は $C_1 \sim 6$ ハロアルキルである。ある態様において、 $R^7$ は置換されていてもよいフェニルである。ある態様において、 $R^7$ は置換されていてもよいピリジルである。ある態様において、 $R^7$ は置換されていてもよいヘテロアリールである。ある態様において、 $R^7$ は $-CH(R^5)(R^6)$ である。

#### 【0093】

ある態様において、 $R^{8a}$ はHである。ある態様において、 $R^{8a}$ は置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 直鎖アルキルである。ある態様において、 $R^{8a}$ は置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ 分岐アルキルである。ある態様において、 $R^{8a}$ はハロゲンである。ある態様において、 $R^{8a}$ はヒドロキシルである。ある態様において、 $R^{8a}$ はCNである。ある態様において、 $R^{8a}$ は $C_1 \sim 6$ アルコキシである。ある態様において、 $R^{8a}$ は $-(CH_2)_qNR^5R^6$ である。ある態様において、 $R^{8b}$ はHである。ある態様において、 $R^{8b}$ は置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 直鎖アルキルである。ある態様において、 $R^{8b}$ は置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ 分岐アルキルである。ある態様において、 $R^{8b}$ はハロゲンである。ある態様において、 $R^{8b}$ はヒドロキシルである。ある態様において、 $R^{8b}$ はCNである。ある態様において、 $R^{8b}$ は $C_1 \sim 6$ アルコキシである。ある態様において、 $R^{8b}$ は $-(CH_2)_qNR^5R^6$ である。ある態様において、 $R^{8c}$ はHである。ある態様において、 $R^{8c}$ は置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 直鎖アルキルである。ある態様において、 $R^{8c}$ は置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ 分岐アルキルである。ある態様において、 $R^{8c}$ はハロゲンである。ある態様において、 $R^{8c}$ はヒドロキシルである。ある態様において、 $R^{8c}$ はCNである。ある態様において、 $R^{8c}$ は $C_1 \sim 6$ アルコキシである。ある態様において、 $R^{8d}$ はHである。ある態様において、 $R^{8d}$ は置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 直鎖アルキルである。ある態様において、 $R^{8d}$ は置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ 分岐アルキルである。

#### 【0094】

ある態様において、 $R^{9a}$ はHである。ある態様において、 $R^{9a}$ は置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 直鎖アルキルである。ある態様において、 $R^{9a}$ は置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ 分岐アルキルである。ある態様において、 $R^{9a}$ はハロゲンである。ある態様において、 $R^{9a}$ は $C_1 \sim 6$ アルコキシである。ある態様において、 $R^{9b}$ はHである。ある態様において、 $R^{9b}$ は置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 直鎖アルキルである。ある態様において、 $R^{9b}$ は置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ 分岐アルキルである。ある態様において、 $R^{9b}$ はハロゲンである。ある態様において、 $R^{9b}$ は $C_1 \sim 6$ アルコキシである。ある態様において、 $R^{9c}$ はHである。ある態様において、 $R^{9c}$ は置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 直鎖アルキルである。ある態様において、 $R^{9c}$ は置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ 分岐アルキルである。ある態様において、 $R^{9c}$ はハロゲンである。ある態様において、 $R^{9c}$ は $C_1 \sim 6$ アルコキシである。ある態様において、 $R^{9d}$ はHである。ある態様において、 $R^{9d}$ は置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 直鎖アルキルである。ある態様において、 $R^{9d}$ は置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ 分岐アルキルである。ある態様において、 $R^{9d}$ はハロゲンである。ある態様において、 $R^{9d}$ は $C_1 \sim 6$ アルコキシである。ある態様において、 $R^{9e}$ はHである。ある態様において、 $R^{9e}$ は置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 直鎖アルキルである。ある態様において、 $R^{9e}$ は置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ 分岐アルキルである。ある態様において、 $R^{9e}$ はハロゲンである。ある態様において、 $R^{9e}$ は $C_1 \sim 6$ アルコキシである。

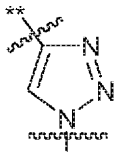
#### 【0095】

ある態様において、 $R^{10a}$ はHである。ある態様において、 $R^{10a}$ は置換されていてもよいC

$_1 - 6$  直鎖アルキルである。ある態様において、 $R^{10a}$ は置換されていてもよい $C_1 - 6$ 分岐アルキルである。ある態様において、 $R^{10b}$ はHである。ある態様において、 $R^{10b}$ は置換されていてもよい $C_1 - 6$ 直鎖アルキルである。ある態様において、 $R^{10b}$ は置換されていてもよい $C_1 - 6$ 分岐アルキルである。

【0096】

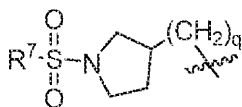
ある態様において、 $L^1$ は-C C-である。ある態様において、 $L^1$ は-CH=CH-である。ある態様において、 $L^1$ は $(CH_2)_n$ である。ある態様において、 $L^2$ はNHである。ある態様において、 $L^2$ は $(CH_2)_m$ である。ある態様において、 $L^2$ は



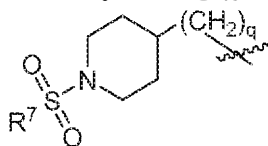
である。

【0097】

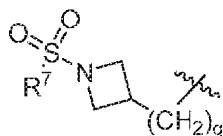
ある態様において、 $Q^1$ は



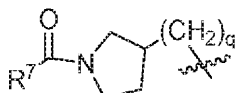
である。ある態様において、 $Q^1$ は



である。ある態様において、 $Q^1$ は



である。ある態様において、 $Q^1$ は



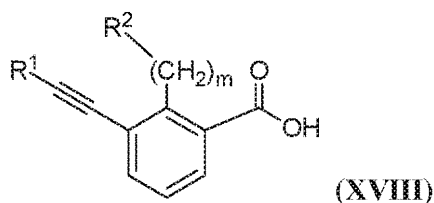
である。

【0098】

ある態様において、 $n$ は0である。ある態様において、 $n$ は1である。ある態様において、 $n$ は2である。ある態様において、 $n$ は3である。ある態様において、 $m$ は0である。ある態様において、 $m$ は1である。ある態様において、 $m$ は2である。ある態様において、 $m$ は3である。ある態様において、 $q$ は1である。ある態様において、 $q$ は2である。ある態様において、 $q$ は3である。ある態様において、 $q$ は4である。ある態様において、 $x$ は0である。ある態様において、 $x$ は1である。ある態様において、 $x$ は2である。ある態様において、 $x$ は3である。

【0099】

ある態様において、化合物(I)は、化合物(XVIII)



またはその薬学的に許容される塩形態であり、式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、および $m$ の非限定的な例は

、表 1 に定義されるとおりである。

【 0 1 0 0 】

( 表 1 )

エントリー	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m
1	フェニル	1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル	0
2	4-フルオロフェニル	1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル	0
3	4-(オキサン-4-イルオキシ)フェニル	1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル	0
4	4-メトキシフェニル	1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル	0
5	3-カルバモイル-5-メトキシフェニル	1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル	0
6	2,4-ジフルオロフェニル	1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル	0
7	4-アセトアミドフェニル	1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル	0
8	4-(4-メトキシベンゼン-スルホンアミド)フェニル	1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル	0
9	4-(チオフエン-2-スルホンアミド)フェニル	1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル	0
10	4-(ピリジン-3-アミド)フェニル	1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル	0
11	4-メタンスルホンアミドフェニル	1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル	0
12	4-アミノフェニル	1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル	0
13	4-(4-メトキシベンゼン-スルホンアミド)フェニル	インドール-6-イル	0
14	4-(チオフエン-2-スルホンアミド)フェニル	インドール-6-イル	0
15	4-(ピリジン-3-アミド)フェニル	インドール-6-イル	0
16	4-メタンスルホンアミドフェニル	インドール-6-イル	0
17	4-(3-クロロ-4-フルオロベンゼン スルホンアミド)フェニル	インドール-6-イル	0
18	3-カルバモイル-5-メトキシフェニル	インドール-6-イル	0
19	4-[(2-メトキシアチル) (メチル)カルバモイル]フェニル	インドール-6-イル	0
20	4-[[2-(ジメチルアミノ) エチル]カルバモイル]フェニル	インドール-6-イル	0
21	4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル	インドール-6-イル	0
22	4-フルオロ-3-(オキサン-4-イルオキシ)フェニル	インドール-6-イル	0

10

20

30

23	4-[[4-(カルボキシフェニル)ホルムアミド]メチル}フェニル	インドール-6-イル	0
23	4-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル]フェニル	インドール-6-イル	0
24	3-(3-メタンスルホンアミドフェニル)フェニル	インドール-6-イル	0
25	4-[(4-メトキシピペリジン-1-イル)メチル]フェニル	インドール-6-イル	0
26	4-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]フェニル	インドール-6-イル	0
27	4-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル]フェニル	インドール-6-イル	0
28	4-[(フェニルホルムアミド)メチル]フェニル	インドール-6-イル	0
29	4-(オキサソ-4-イルメトキシ)フェニル	インドール-6-イル	0
30	4-[2-(オキサソ-4-イル)エトキシ]フェニル	インドール-6-イル	0
31	4-[(2-フルオロフェニル)ホルムアミド]メチル}フェニル	インドール-6-イル	0
32	4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル	インドール-6-イル	0
33	4-(アミノメチル)フェニル	インドール-6-イル	0
34	4-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]メチル}フェニル	インドール-6-イル	0
35	4-[(2-カルボキシフェニル)ホルムアミド]メチル}フェニル	インドール-6-イル	0
36	3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	インドール-6-イル	0
37	4-[(1,1-ジオキソ-1λ <sup>6</sup> -チアソ-4-イル)オキシ]フェニル	インドール-6-イル	0
38	4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル	インドール-6-イル	0
39	2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル	インドール-6-イル	0
40	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	インドール-6-イル	0
41	4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル	インドール-6-イル	0
42	4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル	インドール-6-イル	0
43	4-[(1,1-ジオキソ-1λ <sup>6</sup> -チオモルホリン-4-イル)メチル]フェニル	インドール-6-イル	0
44	4-[(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ]メチル}フェニル	インドール-6-イル	0
45	4-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル	インドール-6-イル	0
46	4(オキサソ-4-イルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル	インドール-6-イル	0

10

20

30

40



47	4-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]フェニル	インドール-6-イル	0	10
48	フェニル	5-フルオロ-インドール-6-イル	0	
49	フェニル	7-フルオロ-インドール-6-イル	0	
50	フェニル	1,3-ベンゾチアゾール-5-イル	0	
51	フェニル	2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル	0	
52	フェニル	1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル	0	
53	フェニル	1,8-ナフチリジン-3-イル	0	
54	フェニル	1,8-ナフチリジン-2-イル	0	
55	1-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル	インドール-6-イル	0	20
56	1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル	インドール-6-イル	0	
57	1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル	インドール-6-イル	0	
58	1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル	インドール-6-イル	0	
59	1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル	インドール-6-イル	0	30
60	1,8-ナフチリジン-2-イル	インドール-6-イル	0	
61	2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)	インドール-6-イル	0	
62	1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル	インドール-6-イル	0	
63	1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル	インドール-6-イル	0	
64	4-{8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}フェニル	インドール-6-イル	0	

## 【0101】

ある態様において、R<sup>1</sup>は4-アセトアミドフェニル;4-(アミノメチル)フェニル;4-アミノフェニル;4-{8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}フェニル;3-カルバモイル-5-メトキシフェニル;4-[(2-カルボキシフェニル)ホルムアミド]メチル}フェニル;4-[(4-カルボキシフェニル)ホルムアミド]メチル}フェニル;4-(3-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホンアミド)フェニル;2,4-ジフルオロフェニル;4-[(4,4-ジフルオロペリジン-1-イル)メチル]フェニル;4-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]カルバモイル}フェニル;4-([2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ}メチル}フェニル;1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル;1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル;4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル;4-[(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チアン-4-イル)オキシ]フェニル;4-[(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イル)メチル]フェニル;4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル;4-フルオロ-3-(オキサン-4-イルオキシ

10

20

30

40

50

)フェニル;4-フルオロフェニル;4-{[(2-フルオロフェニル)ホルムアミド]メチル}フェニル;4-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル]フェニル;4-{[4-(2-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル]フェニル};4-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル]フェニル;4-メタンスルホンアミドフェニル;3-(3-メタンスルホンアミドフェニル)フェニル;4-(4-メトキシベンゼン-スルホンアミド)フェニル;4-{[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]メチル}フェニル;4-[(2-メトキシエチル)(メチル)カルバモイル]フェニル;4-メトキシフェニル;4-[(4-メトキシピペリジン-1-イル)メチル]フェニル;4-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]フェニル;4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル;2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル;3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル;4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル;1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル;1-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル;1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル;1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル;1,8-ナフチリジン-2-イル;4-(オキサン-4-イルメトキシ)フェニル;4-[2-(オキサン-4-イル)エトキシ]フェニル;4-(オキサン-4-イルオキシ)フェニル;4-(オキサン-4-イルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル;4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル;フェニル4-[(フェニルホルムアミド)メチル]フェニル;4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル;4-(ピリジン-3-アミド)フェニル;2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル;および4-(チオフェン-2-スルホンアミド)フェニルからなる群より選択される少なくとも1つである。

#### 【0102】

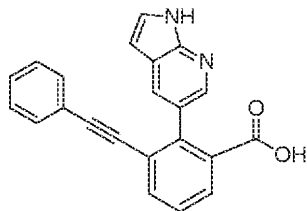
ある態様において、 $R^2$ は、1,3-ベンゾチアゾール-5-イル;5-フルオロ-インドール-6-イル;7-フルオロ-インドール-6-イル;インドール-6-イル;2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル;1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル;1,8-ナフチリジン-2-イル;1,8-ナフチリジン-3-イル;および1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルからなる群より選択される少なくとも1つである。

#### 【0103】

本明細書に定義される、ラセミ式によって表される化合物はさらに、2つのエナンチオマーのいずれかもしくはその混合物、または、第2のキラル中心が存在する場合は、生じ得るすべてのジアステレオマーを表す。

#### 【0104】

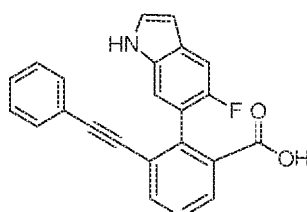
本発明の化合物が命名され、本明細書中に参照される方法を明示する目的のために、式



の化合物は、化合物名3-(2-フェニルエチニル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)安息香酸を有する。

#### 【0105】

本発明の化合物が命名され、本明細書中に参照される方法を明示する目的のために、式



の化合物は、化合物名2-(5-フルオロ-1H-インドール-6-イル)-3-(2-フェニルエチニル)安

息香酸を有する。

【0106】

本明細書に定義される、ラセミ式によって表される化合物はさらに、2つのエナンチオマーのいずれかもしくはその混合物、または、第2のキラル中心が存在する場合は、生じ得るすべてのジアステレオマーを表す。

【0107】

本明細書に記載される化合物は、酸および/または塩基と塩を形成してもよく、そのような塩は本発明に含まれる。ある態様において、塩は薬学的に許容される塩である。「塩」という用語には、本発明の方法の範囲内で有用な遊離酸および/または遊離塩基の付加塩が包含される。「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的適用における有用性を与える範囲内の毒性プロファイルを有する塩を意味する。とはいえ、薬学的に許容されない塩は、高い結晶化度といった特性を有することがあり、これは、例えば化合物の合成、精製、または製剤化の過程における有用性といった、本発明の方法の範囲内で有用な本発明の実施における有用性を有する。

10

【0108】

適切な薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸または有機酸から調製され得る。無機酸の例には、スルファート、硫酸水素(hydrogen sulfate)、ヘミスルファート(hemisulfate)、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、およびリン酸(リン酸水素およびリン酸二水素を含む)が含まれる。適した有機酸は、脂肪族クラス、脂環式クラス、芳香族クラス、芳香脂肪族クラス、複素環式クラス、カルボン酸クラス、およびスルホン酸クラスの有機酸から選択され得、その例には、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸(パモ酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルギン酸、-ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトール酸、ガラクトツロン酸、グリセロリン酸、およびサッカリン(例えば、サッカリナート(saccharinate)、サッカラート(saccharate))が含まれる。

20

30

【0109】

本発明の化合物の適切な薬学的に許容される塩基付加塩には、例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、および亜鉛塩などの、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、および遷移金属塩を含む金属塩が、例えば、含まれる。薬学的に許容される塩基付加塩には、例えば、アンモニウム、N,N'-ジベンジルエチレン-ジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)、およびプロカインなどの塩基性アミンから作られた有機塩も含まれる。

【0110】

これらの塩は、全て、例えば、適切な酸または塩基を化合物と反応させることにより、対応する化合物から調製され得る。塩は、本発明の任意の化合物に関して、1モル当量未満、1モル当量、または1モル当量を超える酸または塩基の一部から構成されてもよい。

40

【0111】

ある態様において、本発明の少なくとも1つの化合物は、少なくとも1つの薬学的に許容される担体をさらに含む薬学的組成物の成分である。

【0112】

本明細書の化合物は1個または複数の立体中心を有し、各立体中心は、独立して(R)配置または(S)配置のいずれかで存在してもよい。ある態様において、本明細書に記載される化合物は光学活性体またはラセミ体で存在する。本明細書に記載される化合物は、本明細書に記載の治療上有用な特性を有するラセミ体、光学活性体、位置異性体および立体異性体、またはその組み合わせを包含する。光学活性体の調製は、再結晶技術を用いたラセミ

50

体の分割、光学活性出発原料からの合成、キラル合成、またはキラル固定相を使用するクロマトグラフィー分離を、非限定的な例として含む、任意の適した様式で実現される。ある態様において、1つまたは複数の異性体の混合物が、本明細書に記載の治療用化合物として利用される。別の態様において、本明細書に記載の化合物は1個または複数のキラル中心を含有する。これらの化合物は、エナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物の立体選択的合成、エナンチオ選択的合成および/または分離を含む任意の手段によって調製される。化合物およびその異性体の分割は、化学的プロセス、酵素的プロセス、分別結晶化、蒸留、クロマトグラフィーを非限定的な例として含む任意の手段によって実現される。

#### 【0113】

10

本明細書中に記載される方法及び製剤は、本発明の任意の化合物の構造を有する化合物の、N-オキシド（適切な場合）、結晶形（多形体としても知られる）、溶媒和物、非晶相、および/または薬学的に許容される塩、ならびに同種の活性を有するこれら化合物の代謝物および活性代謝物の使用を含む。溶媒和物は、水、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル）、またはアルコール（例えば、エタノール）の溶媒和物、アセタートなどを含む。ある態様において、本明細書に記載される化合物は、水、およびエタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和形態で存在する。別の態様において、本明細書に記載の化合物は、非溶媒和形態で存在する。

#### 【0114】

ある態様において、本発明の化合物は互変異性体として存在する。全ての互変異性体が、本明細書に記載の化合物の範囲内に含まれる。

20

#### 【0115】

ある態様において、本明細書に記載されている化合物は、プロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」は、インビボで親薬物に変換される物質である。ある態様において、インビボで投与すると、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態へと化学的に変換される。別の態様において、プロドラッグは、一以上の工程またはプロセスによって、化合物の生物学的に、薬学的に、または治療的に活性な形態へと酵素的に代謝される。

#### 【0116】

ある態様において、本発明の化合物の例えば芳香族環部分の部位は、様々な代謝反応の影響を受けやすい。芳香族環構造上の適切な置換基の導入は、この代謝経路を低減、最小化、または除外することができる。ある態様において、芳香環の代謝反応への感受性を低減または除外するのに適切な置換基は、単なる例として、重水素、ハロゲン、またはアルキル基である。

30

#### 【0117】

本明細書に記載される化合物には、同じ原子番号を有するが、自然界で通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって1つ以上の原子が置き換えられた、同位体で標識された化合物も含まれる。本明細書に記載される化合物に含まれるのに適した同位体の例には、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、および $^{35}\text{S}$ が含まれるが、これらに限定されない。

40

ある態様において、同位体で標識された化合物は、薬および/または基質組織分布調査に有用である。別の態様において、重水素などのより重い同位体との置換は、より高い代謝安定性（例えば、インビボ半減期の増加、または必要用量の減少）をもたらす。さらに別の態様において、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$  および $^{13}\text{N}$ などの陽子放出同位体との置換は、基質受容体占有を調べるための陽電子放出断層撮影（PET）試験に有用である。同位体で標識された化合物は、任意の適切な方法によって、または別の方法で用いられる同位体標識されていない試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を用いたプロセスによって、調製される。

#### 【0118】

ある態様において、本明細書に記載される化合物は、発色団部分または蛍光性部分、生

50

物発光標識または化学発光標識の使用を含むが、これらに限定されない他の手段によって標識される。

#### 【0119】

##### 製造方法

本明細書に記載される化合物、および異なる置換基を有する他の関連する化合物は、本明細書に記載される技術および物質を用いて、並びに例えばFieser & Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Vol. 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Vol. 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Vol. 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed., (Wiley 1992); Carey & Sundberg, Advanced Organic Chemistry, 4<sup>th</sup> Ed., Vols. A and B (Plenum 2000,2001), およびGreen & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) (これらの全てがそのような開示に関して参照により本明細書に組み入れられる)に記載されるとおりに合成される。本明細書に開示される化合物の調製に関する一般的な方法は、本明細書に提供される式に見られる様々な部分の導入のために、適切な試薬および条件の使用によって改変される。

#### 【0120】

本明細書に記載のプロセスは、当技術分野において公知である任意の適した方法に従ってモニタリングすることができる。例えば、生成物形成を、核磁気共鳴分光法(例えば<sup>1</sup>Hもしくは<sup>13</sup>C)、赤外分光法、分光光度法(例えば紫外可視)、質量分析などの分光学的手段によって、または高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)、ガスクロマトグラフィー(GC)、ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)、もしくは薄層クロマトグラフィー(TLC)などのクロマトグラフィーによってモニタリングすることができる。

#### 【0121】

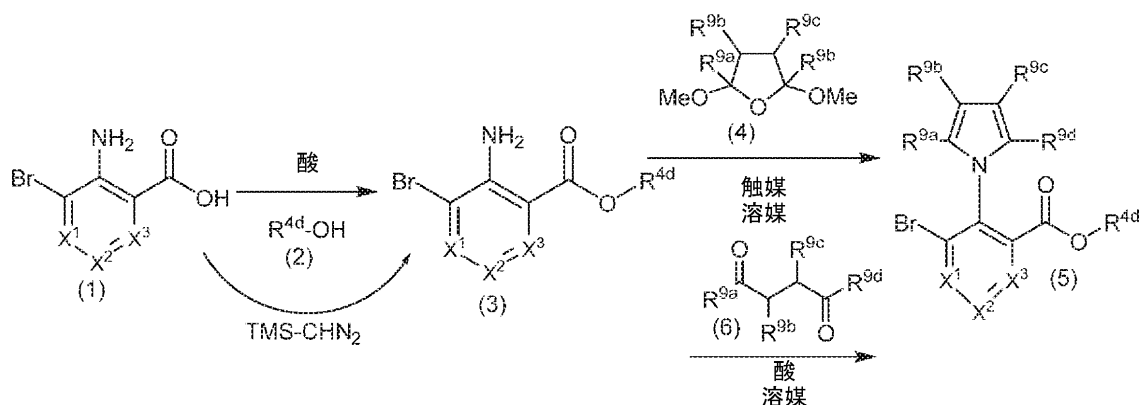
本明細書に記載の反応またはプロセスは、有機合成分野の当業者によって容易に選択できる適切な溶媒中で行うことができる。通常、適切な溶媒は、反応が行われる温度で、すなわち溶媒の凍結温度から溶媒の沸点までの範囲でありうる温度で、反応物、中間体、および/または生成物と実質的に非反応性である。所与の反応は1つの溶媒中または2つ以上の溶媒の混合物中で行うことができる。特定の反応工程に応じて、特定の反応工程に適した溶媒を選択することができる。

#### 【0122】

本発明の化合物の調製に使用される試薬は、商業的に入手することができるか、または文献記載の標準の手順によって調製することができる。非限定的な例において、本発明の化合物は、以下の反応スキームの1つにより生成することができる。

#### 【0123】

スキーム1.



#### 【0124】

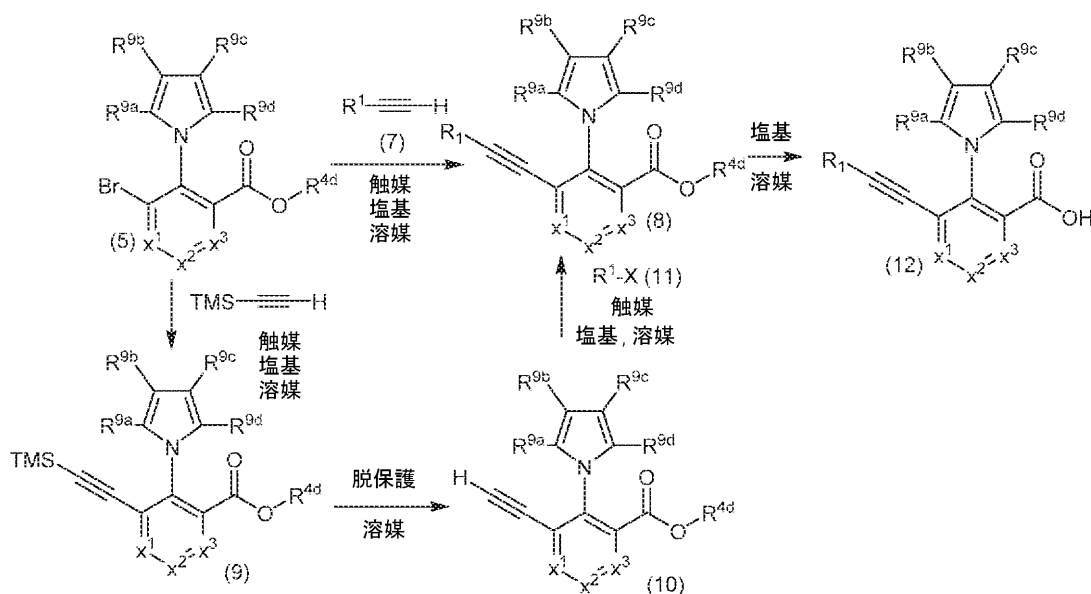
好適に置換された化合物(1)と、好適に置換された化合物(2)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルム

アミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレンなどの有機溶媒中、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下で反応させることで、化合物(3)を得る。あるいは、化合物(1)とトリメチルシリルジアゾメタンとを塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(3)を得ることができる。次に、化合物(3)と、化合物(4)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよい塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、4-クロロピリジン塩酸塩などの触媒の存在下で反応させることで、化合物(5)を得る。あるいは、化合物(3)と、化合物(6)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラ

10

【0125】

スキーム2.



20

30

【0126】

化合物(5)と、化合物(7)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(8)を得る。あるいは、化合物(5)とトリメチルシリルアセチレンとを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、式(9)の化合物を得る。次に、化合物(9)とフッ化テトラブチルアンモニウムなどのフッ化物源とをテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中で反応させてトリメチルシリル部分を除去することで化合物(9)を脱保護することによって、化合物(10)を得る。化合物(10)と、Xが塩化物、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホネート、トリフルオロメタン

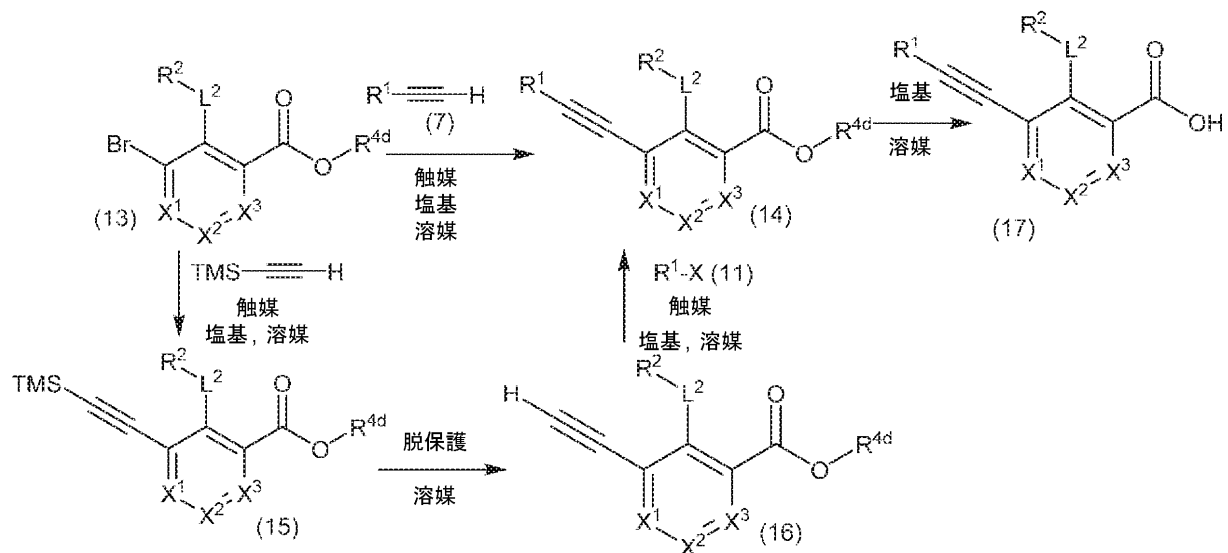
40

50

スルホナート、トシラートなどである、化合物(11)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(8)を得る。化合物(8)と、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(12)を得る。

【0127】

スキーム3.



【0128】

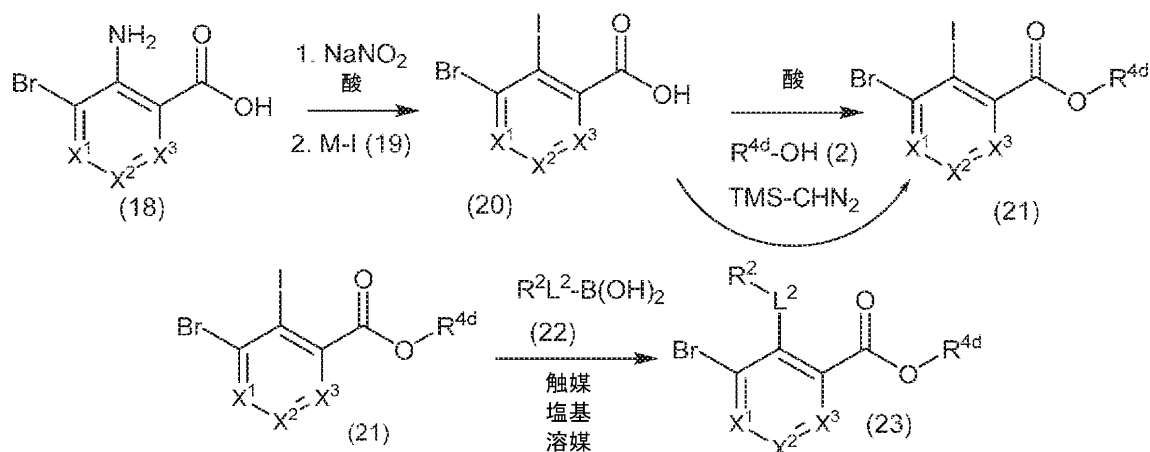
化合物(13)と、化合物(7)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(14)を得る。あるいは、化合物(13)とトリメチルシリルアセチレンとを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(15)を得る。次に、化合物(15)を、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、フッ化テトラブチルアンモニウムなどのフッ化物源を用いてトリメチルシリル部分を除去することによって脱保護し、化合物(16)を得る。化合物(16)と、Xが塩化物、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホナート、トリフルオロメタンスルホナート、トシラートなどである、化合物(11)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミ

ン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(14)を得る。化合物(14)と、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(17)を得る。

【0129】

スキーム 4.

10



20

【0130】

化合物(18)と亜硝酸ナトリウムとを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下で反応させる。Mがナトリウム、カリウムなどの金属である化合物(19)とのさらなる反応を、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中で行うことで、化合物(20)を得る。化合物(20)と、好適に置換された化合物(2)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレンなどの有機溶媒中、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下で反応させることで、化合物(21)を得る。あるいは、化合物(20)とトリメチルシリルジアゾメタンとを塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(21)を得ることができる。化合物(21)と、化合物(22)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(23)を得る。

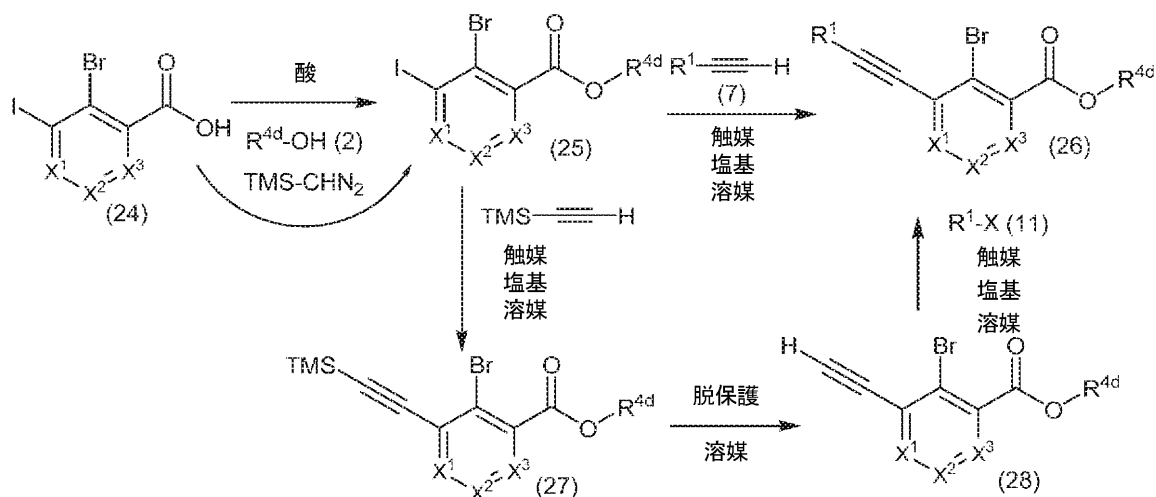
30

40

【0131】



## スキーム5.

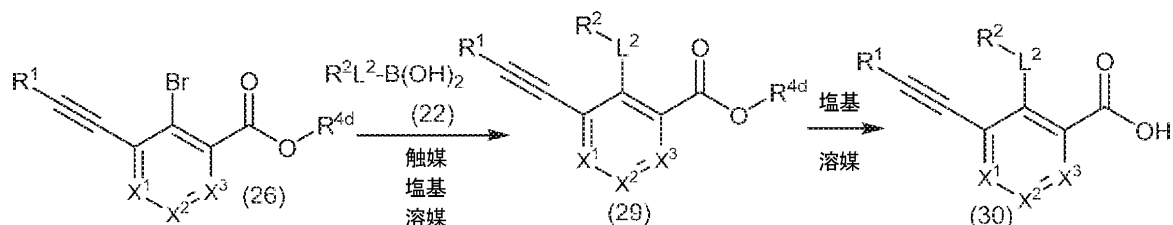


## 【0132】

化合物(24)と、好適に置換された化合物(2)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレンなどの有機溶媒中、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下で反応させることで、化合物(25)を得る。あるいは、化合物(24)とトリメチルシリルジアゾメタンとを塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(25)を得ることができる。化合物(25)と、化合物(7)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(26)を得る。あるいは、化合物(25)とトリメチルシリルアセチレンとを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(27)を得る。次に、化合物(27)を、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、フッ化テトラブチルアンモニウムなどのフッ化物源を用いてトリメチルシリル部分を除去することによって脱保護し、化合物(28)を得る。化合物(28)と、Xが塩化物、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホナート、トリフルオロメタンスルホナート、トシラートなどである、化合物(11)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(26)を得る。

## 【0133】

スキーム 6.

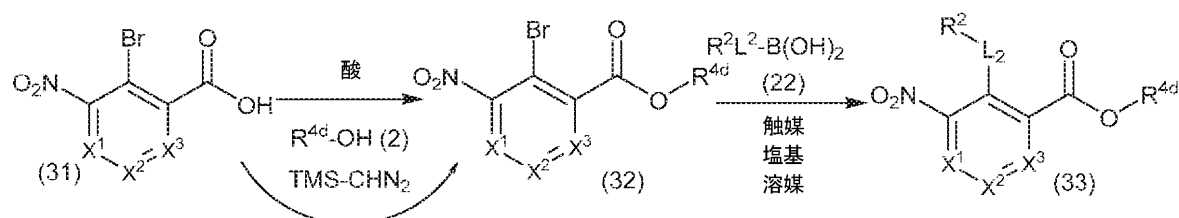


## 【0134】

化合物(26)と、化合物(22)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(29)を得る。化合物(29)と、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(30)を得る。

## 【0135】

スキーム 7.

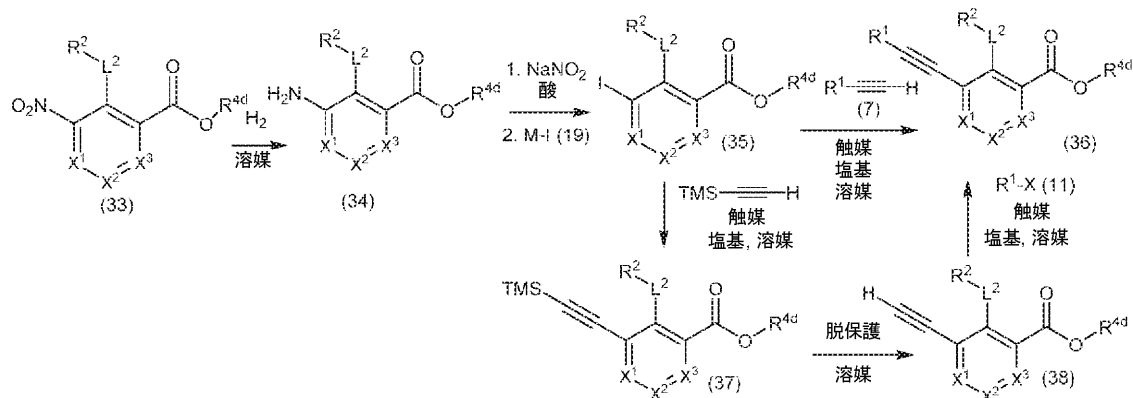


## 【0136】

化合物(31)と、好適に置換された化合物(2)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレンなどの有機溶媒中、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下で反応させることで、化合物(32)を得る。あるいは、化合物(31)とトリメチルシリルジアゾメタンとを塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(32)を得ることができる。化合物(32)と、化合物(22)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(33)を得る。

## 【0137】

スキーム 8.



10

## 【 0 1 3 8 】

化合物(33)と水素とを、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などの触媒の存在下で反応させることで、化合物(34)を得る。化合物(34)と亜硝酸ナトリウムとを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下で反応させる。Mがナトリウム、カリウムなどの金属である化合物(19)とのさらなる反応を、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中で行うことで、化合物(35)を得る。化合物(35)と、化合物(7)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(36)を得る。あるいは、化合物(35)とトリメチルシリルアセチレンとを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(37)を得る。次に、化合物(37)を、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、フッ化テトラブチルアンモニウムなどのフッ化物源を用いてトリメチルシリル部分を除去することによって脱保護し、化合物(38)を得る。化合物(38)と、Xが塩化物、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホナート、トリフルオロメタンスルホナート、トシラートなどである、化合物(11)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(36)を得る。

20

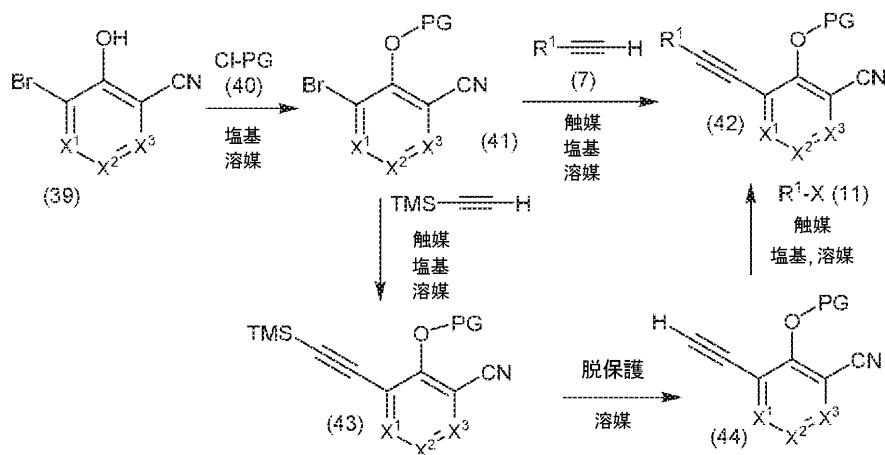
30

40

## 【 0 1 3 9 】

50

## スキーム 9.



10

## 【 0 1 4 0 】

化合物(39)と、PGがtert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、アセチル、ベンゾイルなどである化合物(40)とを、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下で反応させることで、化合物(41)を得る。化合物(41)と、化合物(7)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(42)を得る。あるいは、化合物(41)とトリメチルシリルアセチレンとを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(43)を得る。次に、化合物(43)をテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、フッ化テトラブチルアンモニウムなどのフッ化物源を用いてトリメチルシリル部分を除去することに脱保護し、化合物(44)を得る。化合物(44)と、Xが塩化物、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホナート、トリフルオロメタンスルホナート、トシラートなどである、化合物(11)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(42)を得る。

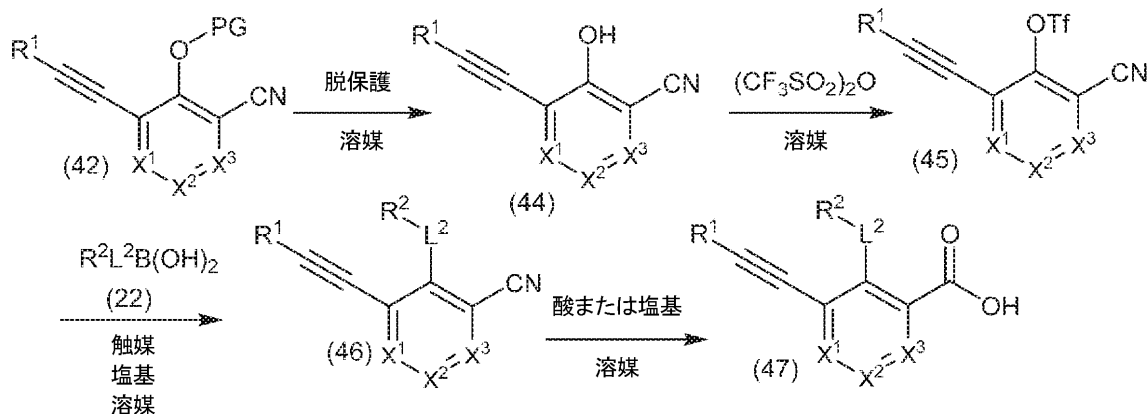
20

30

40

## 【 0 1 4 1 】

スキーム 10.

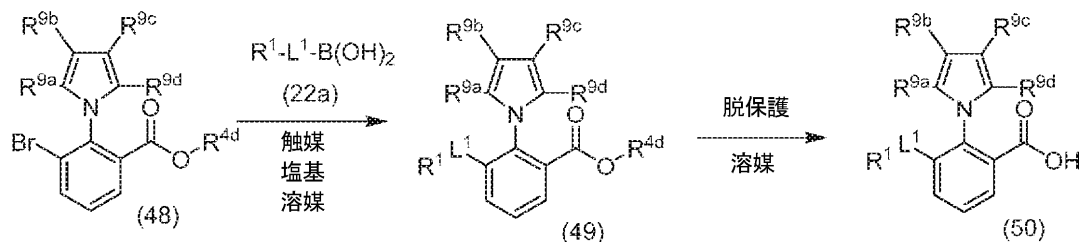


## 【 0 1 4 2 】

化合物(42)を、メタノール、エタノールなどの有機溶媒中、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中でフッ化テトラブチルアンモニウムなどのフッ化物源、または炭酸ナトリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液、炭酸セシウム水溶液などの塩基によって脱保護することで、化合物(44)を得る。化合物(44)と無水トリフルオロメタンスルホン酸とを、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中で、場合によってはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下で反応させることで、化合物(45)を得る。化合物(45)と、化合物(22)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(46)を得る。次に、化合物(46)と、塩酸、硫酸などの酸とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよい水、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの溶媒中で反応させることで、化合物(47)を得る。あるいは、化合物(46)と、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウムなどの塩基とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよい水、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの溶媒中で反応させることで、化合物(47)を得る。

## 【 0 1 4 3 】

スキーム 11.



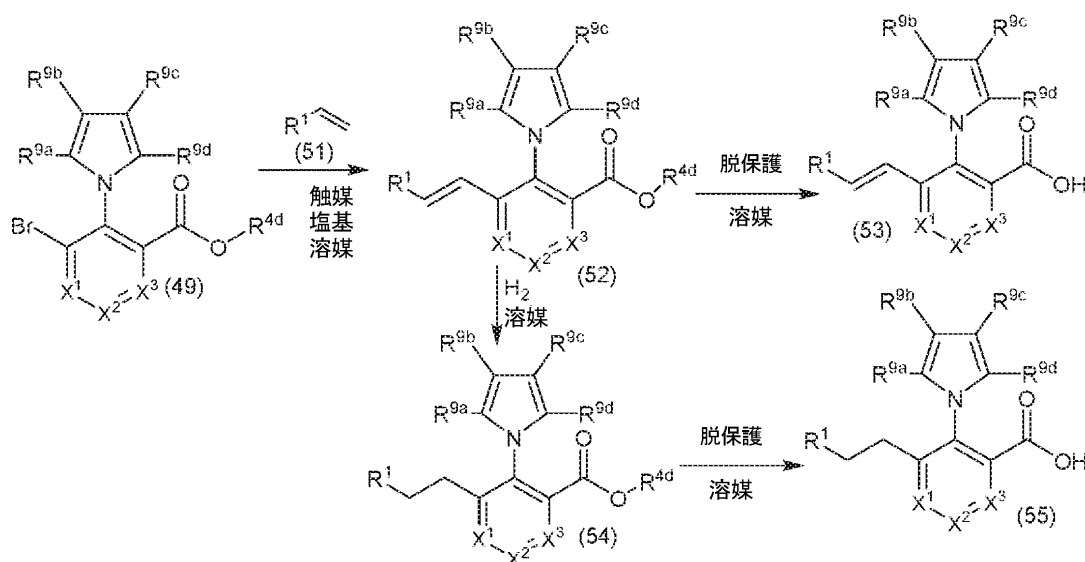
## 【 0 1 4 4 】

化合物(48)と、化合物(22a)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)

、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(49)を得る。化合物(49)と、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(50)を得る。

【0145】

スキーム 12.

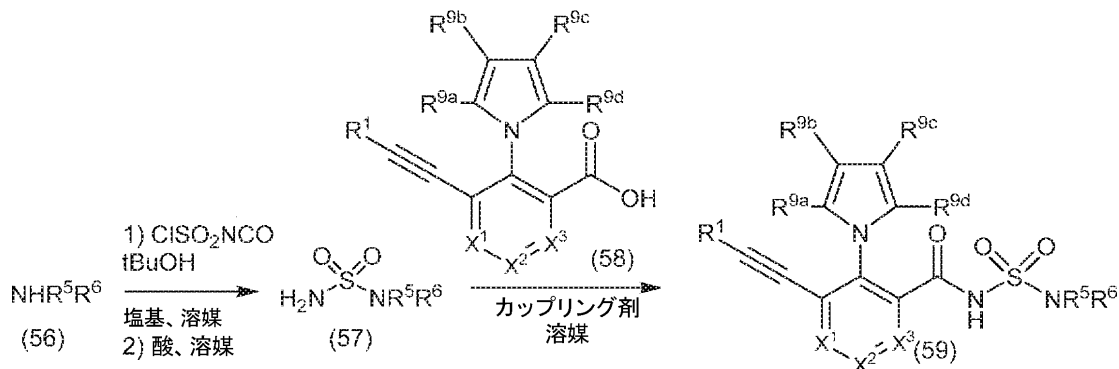


【0146】

化合物(49)と、化合物(51)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(52)を得る。化合物(52)と、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(53)を得る。あるいは、化合物(52)と水素とを、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などの触媒の存在下で反応させることで、化合物(54)を得る。化合物(54)と、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(55)を得る。

【0147】

スキーム13.



10

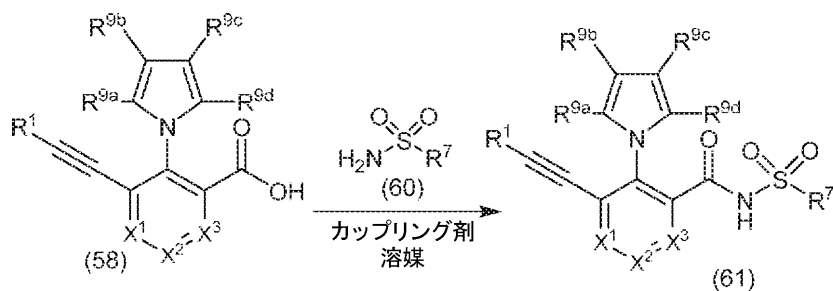
## 【0148】

化合物(56)を、クロロスルホニルイソシアネートおよびtert-ブタノールと、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下で反応させ、次いで、酢酸エチル、塩化メチレンなどの有機溶媒中での塩化水素、トリフルオロ酢酸などの酸による処理によって脱保護することで、化合物(57)を得る。化合物(57)と化合物(58)とを、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、ジクロロエタン、メタノール、エタノールなどの有機溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、0-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウム-ヘキサフルオロ-ホスフェート、0-(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ェート、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ェート、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ェートなどのカップリング剤の存在下、場合によってはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジンなどの塩基の存在下、場合によっては4-N,N-ジメチルアミノピリジンの存在下で反応させることで、化合物(59)を得る。

20

## 【0149】

スキーム14.



30

## 【0150】

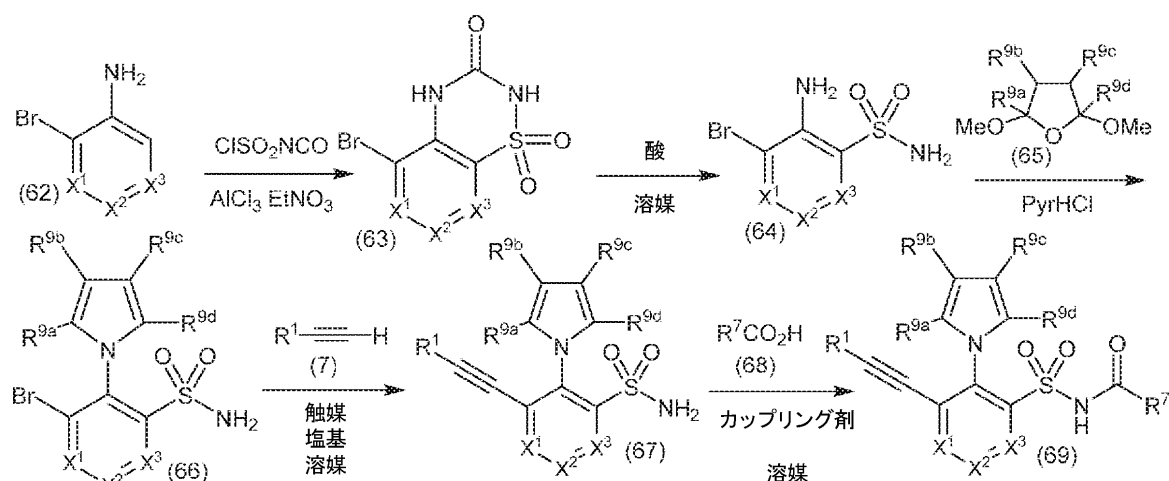
あるいは、化合物(58)と化合物(60)とを、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、ジクロロエタン、メタノール、エタノールなどの有機溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、0-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウム-ヘキサフルオロ-ホスフェート、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、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ェートなどのカップリング剤の存在下、場合によってはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジンなどの塩基の存在下、場合によっては4-N,N-ジメチルアミノピリジンの存在下で反応させることで、化合物(61)を得る。

40

50

【 0 1 5 1 】

スキーム 15.

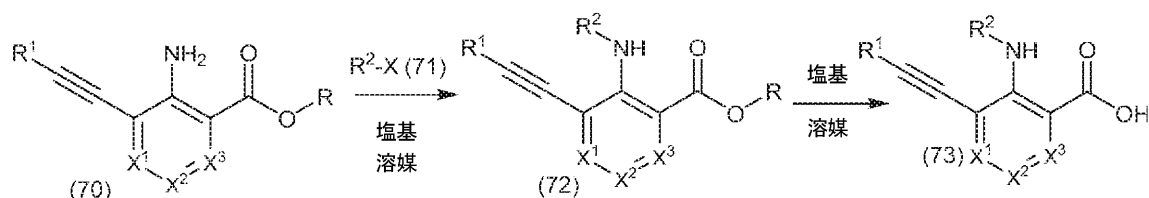


【 0 1 5 2 】

化合物(62)とクロロスルホニルイソシアネートとを、ニトロエタン中、三塩化アルミニウムの存在下で反応させることで、化合物(63)を得る。化合物(63)と、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、酢酸などの酸とを、場合によってはテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、ジクロロエタン、メタノール、エタノールなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(64)を得る。化合物(64)と化合物(65)とを、ピリジン塩酸塩の存在下、場合によっては、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、メタノール、エタノールなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(66)を得る。化合物(66)と、化合物(7)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(67)を得る。化合物(67)と、化合物(68)とを、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、ジクロロエタン、メタノール、エタノールなどの有機溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、0-ベンゾトリアゾール-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ェート、0-(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ェート、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ェート、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ェートなどのカップリング剤の存在下、場合によってはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジンなどの塩基の存在下、場合によっては4-N,N-ジメチルアミノピリジンの存在下で反応させることで、化合物(69)を得る。

【 0 1 5 3 】

スキーム 16.



10

20

30

40

50



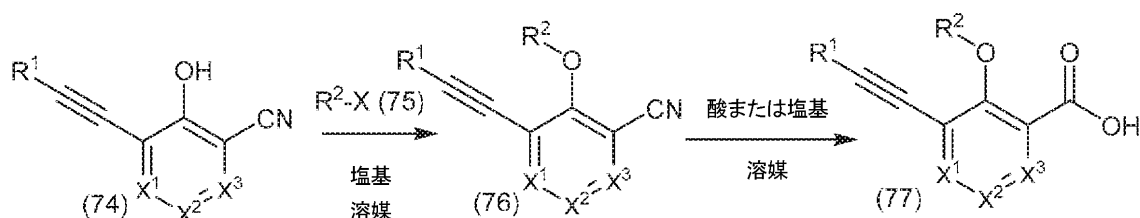
## 【0154】

化合物(70)と、Xが塩化物、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホナート、トリフルオロメタンスルホナート、トシラートなどである、化合物(71)とを、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下で反応させることで、化合物(72)を得る。化合物(72)と、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(73)を得る。

10

## 【0155】

スキーム17.



## 【0156】

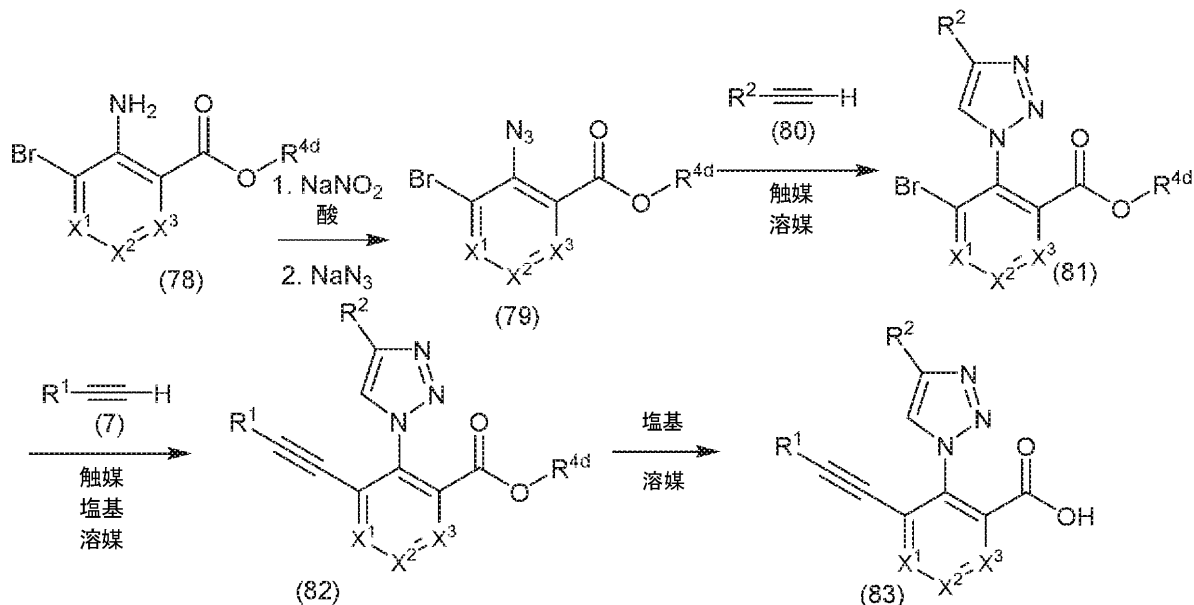
化合物(74)と、Xが塩化物、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホナート、トリフルオロメタンスルホナート、トシラートなどである、化合物(75)とを、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下で反応させることで、化合物(76)を得る。次に、化合物(76)と、塩酸、硫酸などの酸とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよい水、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの溶媒中で反応させることで、化合物(77)を得る。あるいは、化合物(76)と、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウムなどの塩基とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよい水、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの溶媒中で反応させることで、化合物(77)を得る。

20

30

## 【0157】

スキーム18.



40

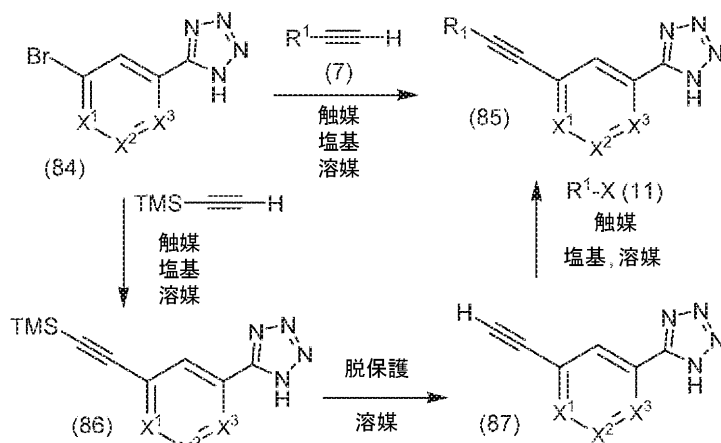
## 【0158】

50

化合物(78)と亜硝酸ナトリウムとを塩酸、硫酸、テトラフルオロホウ酸などの酸の存在下、場合によっては水、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの溶媒中で反応させた後、水、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの溶媒中でアジ化ナトリウムとの反応を行うことで、化合物(79)を得る。化合物(79)と、化合物(80)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中、アスコルビン酸ナトリウムおよび硫酸銅などの触媒の存在下で反応させることで、化合物(81)を得る。化合物(81)と、化合物(7)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(82)を得る。化合物(82)と、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(83)を得る。

【 0 1 5 9 】

スキーム 19.



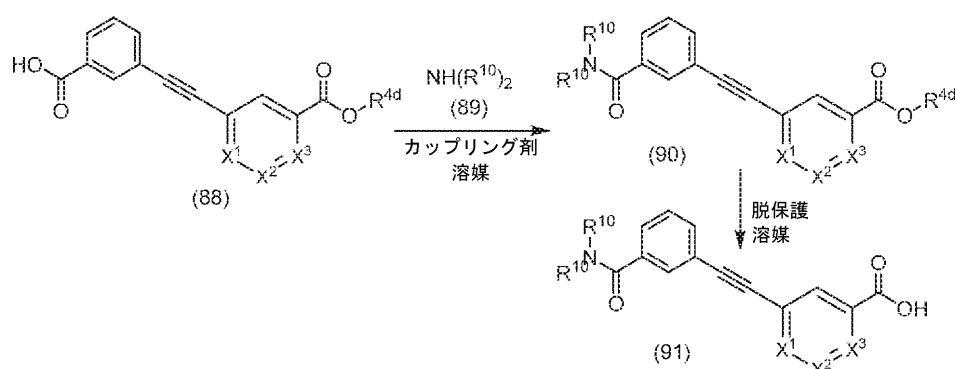
【 0 1 6 0 】

化合物(84)と、化合物(7)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(85)を得る。あるいは、化合物(84)とトリメチルシリルアセチレンとを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(86)を得る。次に、化合物(86)をテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、フッ化テトラブチルアンモニウムなどのフッ化物

源を用いてトリメチルシリル部分を除去することにより脱保護して、化合物(87)を得る。あるいは、化合物(86)とフッ化水素とを、ピリジン、2,6-ジメチルピリジン、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、場合によってはテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で反応させることで、化合物(87)を得る。あるいは、化合物(86)と水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で反応させることで化合物(87)を得る。化合物(87)と、Xが塩化物、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホナート、トリフルオロメタンスルホナート、トシラートなどの脱離基である、化合物(11)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(85)を得る。

【0161】

スキーム20.

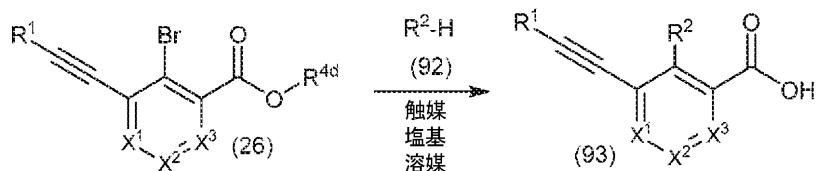


【0162】

化合物(88)と、化合物(89)とを、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、ジクロロエタン、メタノール、エタノールなどの有機溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、0-ベンゾトリアゾール-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ェート、0-(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ェート、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ェート、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ェートなどのカップリング剤の存在下、場合によってはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジンなどの塩基の存在下、場合によっては4-N,N-ジメチルアミノピリジンの存在下で反応させることで、化合物(90)を得る。化合物(90)と、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(91)を得る。あるいは、化合物(90)とトリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸などの酸とを、場合によっては、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレンなどの溶媒の存在下で反応させることで、化合物(91)を得る。

【0163】

## スキーム 21.

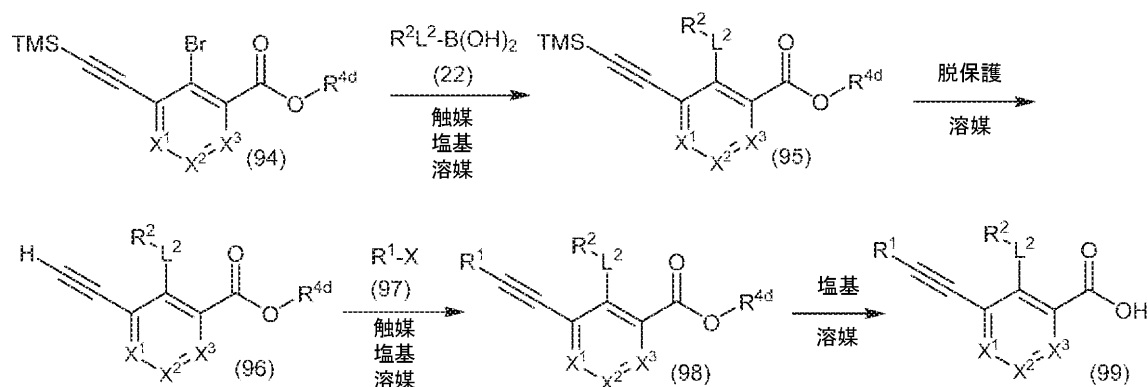


【 0 1 6 4 】

化合物(26)と、化合物(92)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、リン酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムtert-ブトキシドなどの塩基の存在下、ヨウ化銅などの銅(I)触媒、または酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(93)を得る。

【 0 1 6 5 】

## スキーム 22.



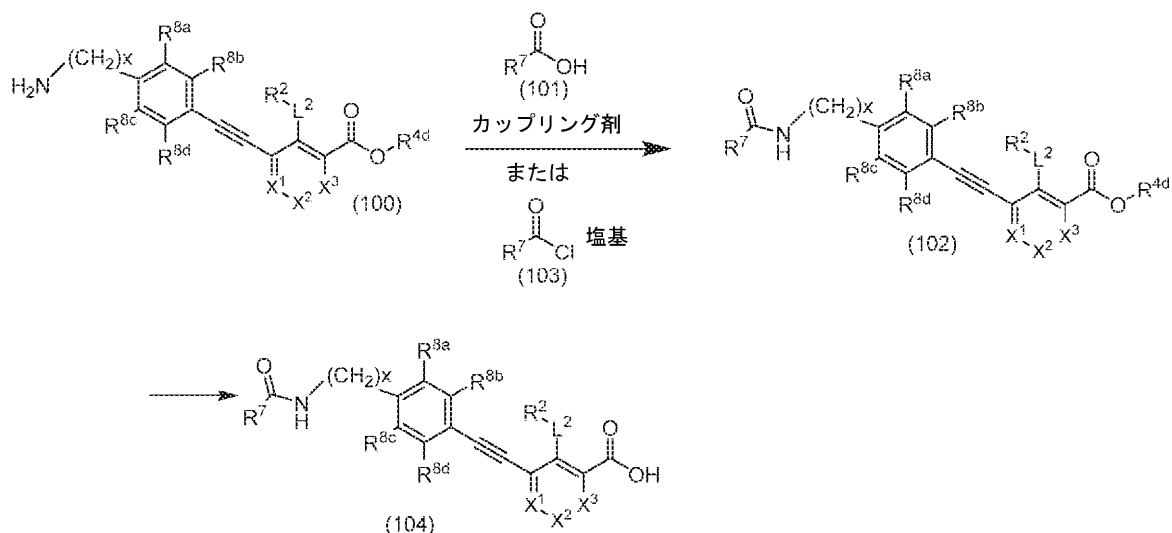
【 0 1 6 6 】

化合物(94)と化合物(22)を、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(95)を得る。次に、化合物(95)を、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、フッ化テトラブチルアンモニウムなどのフッ化物源を用いてトリメチルシリル部分を除去することによって脱保護し、化合物(96)を得る。化合物(96)と、Xが塩化物、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホナート、トリフルオロメタンスルホナート、トシラートなどである、化合物(97)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(98)を得る。化合物(98)と、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱

されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(99)を得る。

【0167】

スキーム23.



10

【0168】

化合物(100)と化合物(101)とを、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、ジクロロエタン、メタノール、エタノールなどの有機溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、0-ベンゾトリアゾール-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ェート、0-(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ェート、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ェート、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ェートなどのカップリング剤の存在下、場合によってはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジンなどの塩基の存在下、場合によっては4-N,N-ジメチルアミノピリジンの存在下で反応させることで、化合物(102)を得る。あるいは、式(100)の化合物と塩化アシル(103)とを、ジクロロエタン、テトラヒドロフランなどの溶媒中、トリメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの塩基の存在下で反応させることで、化合物(102)を得る。化合物(102)と、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(104)を得る。あるいは、化合物(102)とトリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸などの酸とを、場合によっては、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレンなどの溶媒の存在下で反応させることで、化合物(104)を得る。

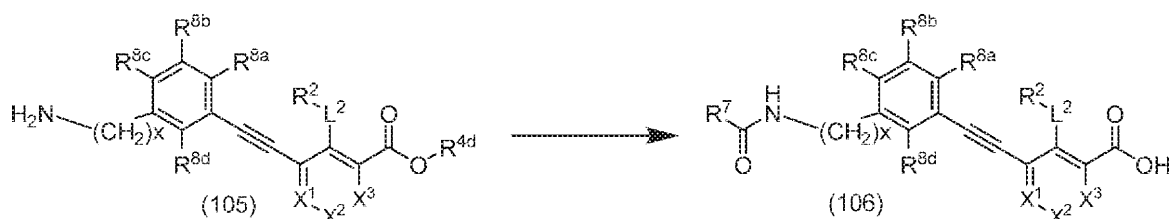
20

30

40

【0169】

スキーム24.



【0170】

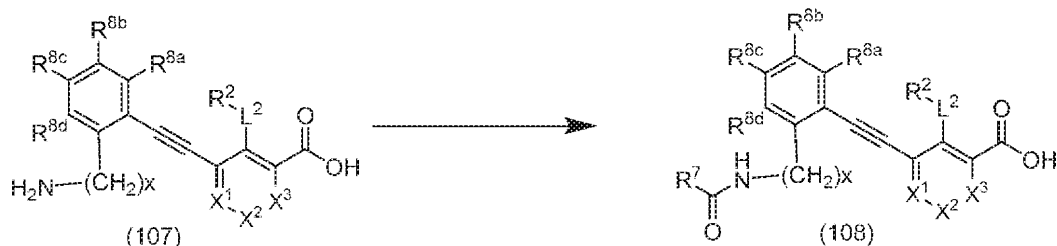
化合物(105)は、当業者に公知の適切な試薬、出発物質、および精製方法を用いて、ス

50

キーム24に従って化合物(106)に変換される。

【0171】

スキーム 25.



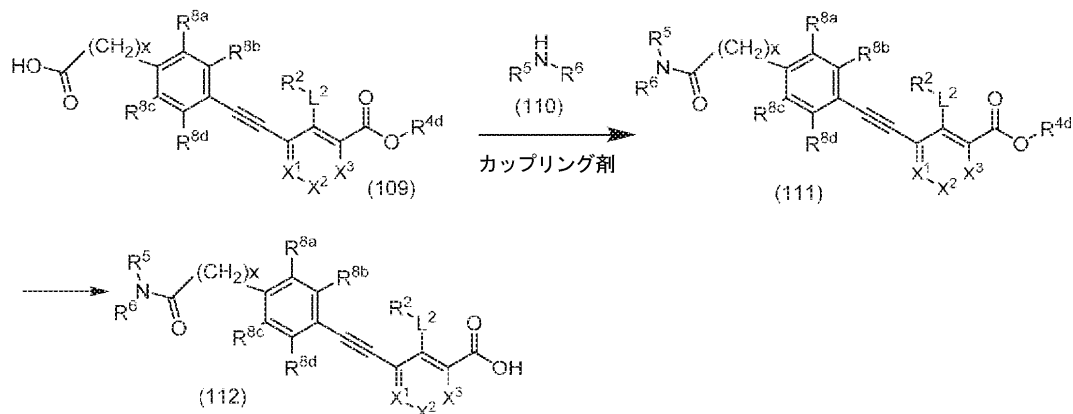
10

【0172】

化合物(107)は、当業者に公知の適切な試薬、出発物質、および精製方法を用いて、スキーム25に従って化合物(108)に変換される。

【0173】

スキーム 26.



20

【0174】

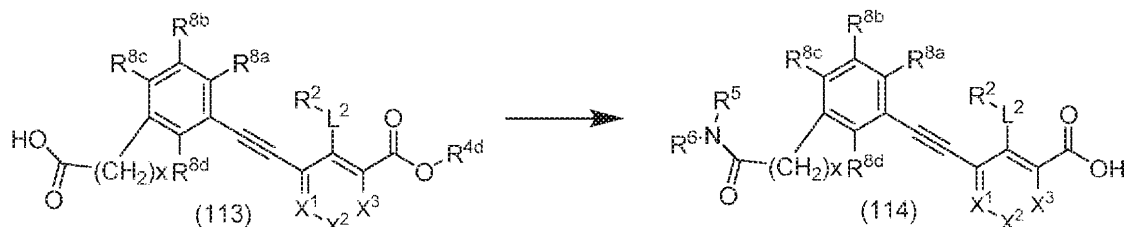
化合物(109)と化合物(110)とを、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、ジクロロエタン、メタノール、エタノールなどの有機溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、0-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウム-ヘキサフルオロホスフェート、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-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ェートなどのカップリング剤の存在下、場合によってはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジンなどの塩基の存在下、場合によっては4-N,N-ジメチルアミノピリジンの存在下で反応させることで、化合物(111)を得る。化合物(111)と、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(112)を得る。あるいは、化合物(111)とトリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸などの酸とを、場合によっては、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレンなどの溶媒の存在下で反応させることで、化合物(112)を得る。

30

40

【0175】

## スキーム27.



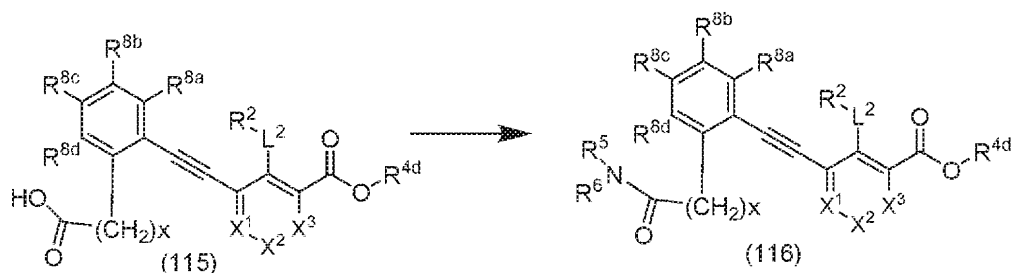
## 【0176】

化合物(113)は、当業者に公知の適切な試薬、出発物質、および精製方法を用いて、スキーム27に従って化合物(114)に変換される。

10

## 【0177】

## スキーム28.



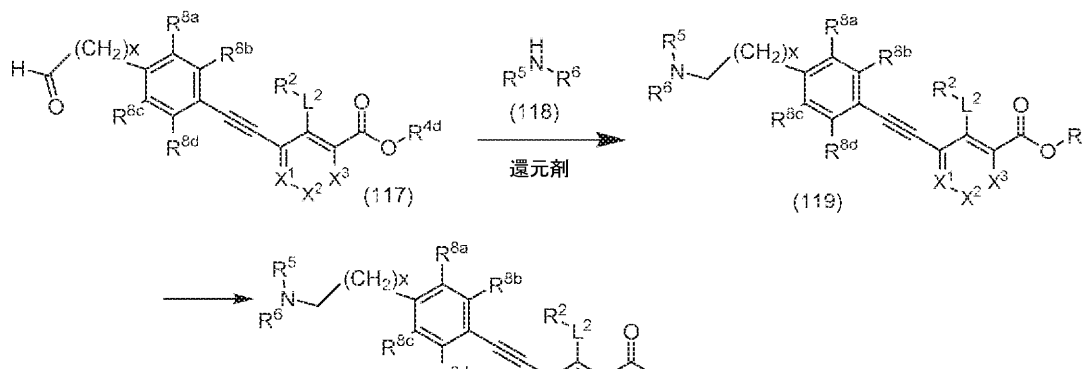
20

## 【0178】

化合物(115)は、当業者に公知の適切な試薬、出発物質、および精製方法を用いて、スキーム28に従って化合物(116)に変換される。

## 【0179】

## スキーム29.



30

## 【0180】

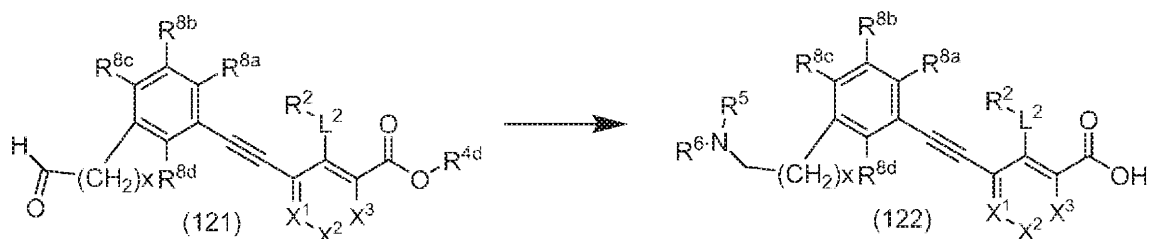
化合物(117)と、化合物(118)とを、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノールなどの有機溶媒中、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドなどの還元剤の存在下で反応させることで、化合物(119)を得る。化合物(119)と、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの溶媒中で反応させることで化合物(120)を得る。あるいは、化合物(119)とトリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸などの酸とを、場合によっては、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレンなどの溶媒の存在下で反応させることで、化合物(120)を得る。

40

50

【 0 1 8 1 】

スキーム 30.



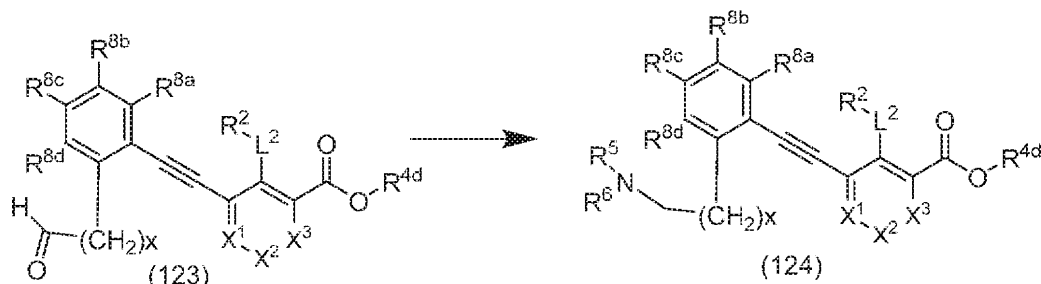
【 0 1 8 2 】

10

化合物(121)は、当業者に公知の適切な試薬、出発物質、および精製方法を用いて、スキーム30に従って化合物(122)に変換される。

【 0 1 8 3 】

スキーム 31.



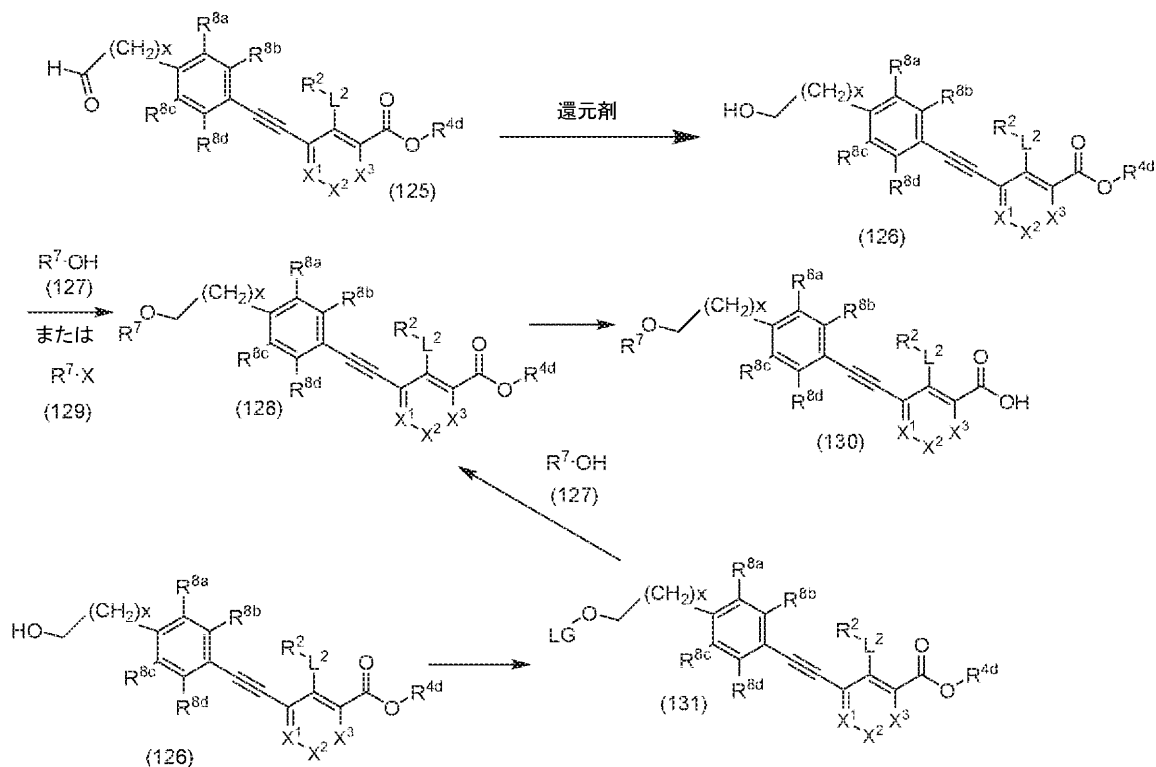
20

【 0 1 8 4 】

化合物(123)は、当業者に公知の適切な試薬、出発物質、および精製方法を用いて、スキーム31に従って化合物(124)に変換される。

【 0 1 8 5 】

スキーム 32.



30

40

【 0 1 8 6 】

化合物(125)と、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムなどの還元剤とを、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノールなどの有機溶媒中

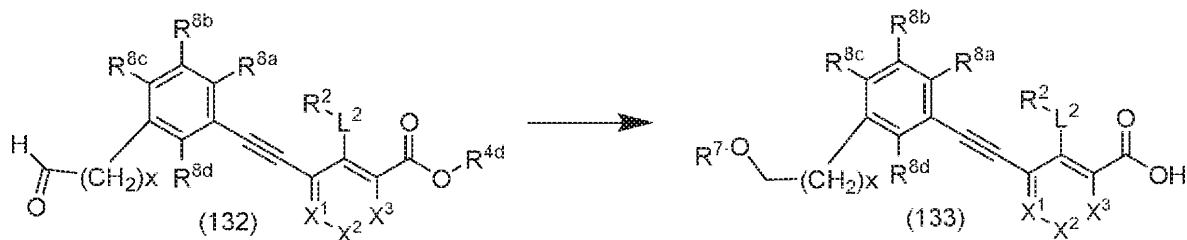
50



で反応させることで、化合物(126)を得る。化合物(126)と、化合物(127)とを、光延条件の下、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピルなどの物質、およびトリフェニルホスフィンなどのホスフィンの存在下、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジクロロメタンなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(128)を得る。あるいは、化合物(126)と、Xがハロゲン、メシラート、トシラートなどの脱離基である、化合物(129)とを、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下で反応させることで、化合物(128)を得る。あるいは、化合物(126)を、メタンスルホニルクロリド、トシルクロリドなどの水酸基を脱離基に変換する活性化基と、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で反応させることで、化合物(131)を得、次いで、これをトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、化合物(127)で処理して、化合物(128)を得る。化合物(128)と、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(130)を得る。あるいは、化合物(128)と、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸などの酸とを、場合によっては、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレンなどの溶媒の存在下で反応させることで、化合物(130)を得る。

【 0 1 8 7 】

スキーム 33.

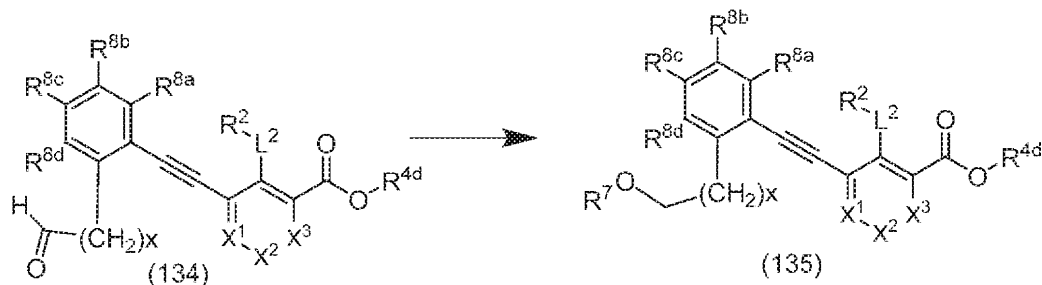


【 0 1 8 8 】

化合物(132)は、当業者に公知の適切な試薬、出発物質、および精製方法を用いて、スキーム33に従って化合物(133)に変換される。

【 0 1 8 9 】

スキーム 34.

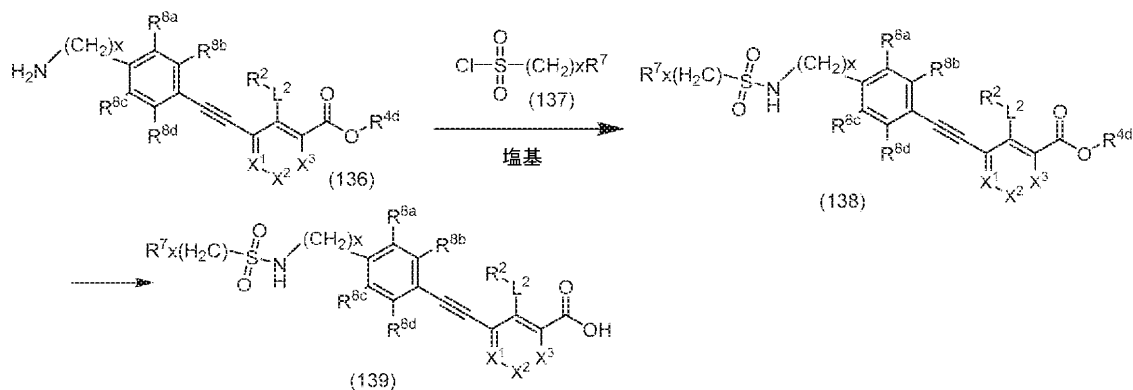


【 0 1 9 0 】

化合物(134)は、当業者に公知の適切な試薬、出発物質、および精製方法を用いて、スキーム34に従って化合物(135)に変換される。

【 0 1 9 1 】

## スキーム 35.



10

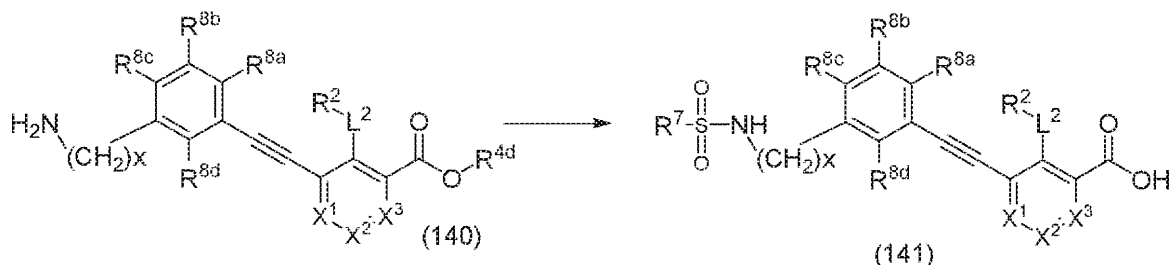
## 【 0 1 9 2 】

化合物(136)と、式(137)のスルホニルクロリドとを、トリエチルアミン、ジソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で反応させることで、化合物(128)を得る。式(138)の化合物を、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基と、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの溶媒中で反応させることで化合物(139)を得る。

20

## 【 0 1 9 3 】

## スキーム 36.



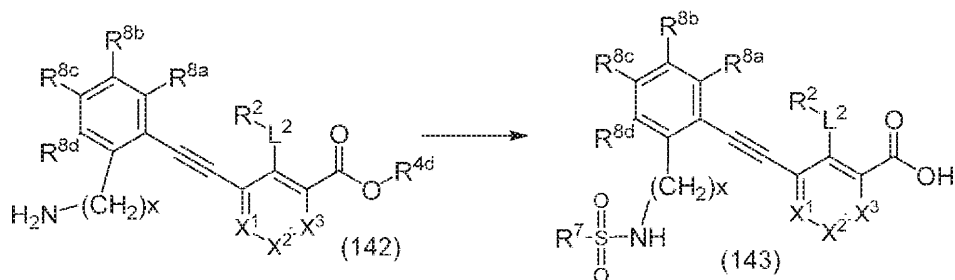
30

## 【 0 1 9 4 】

化合物(140)は、当業者に公知の適切な試薬、出発物質、および精製方法を用いて、スキーム36に従って化合物(141)に変換される。

## 【 0 1 9 5 】

## スキーム 37.



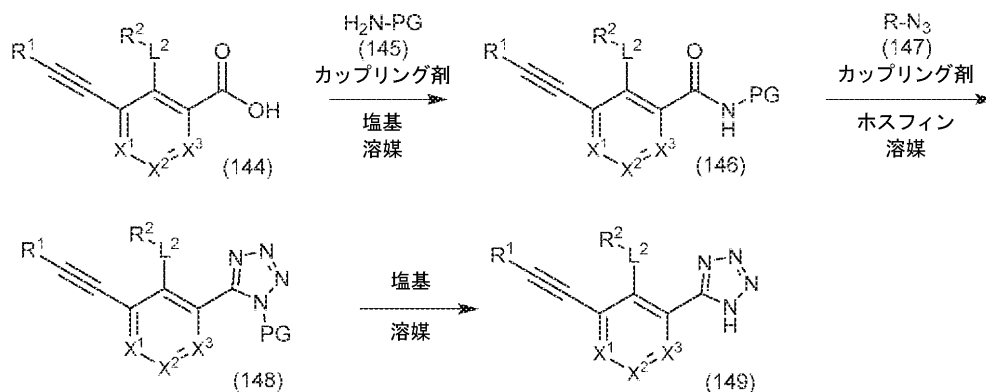
40

## 【 0 1 9 6 】

化合物(142)は、当業者に公知の適切な試薬、出発物質、および精製方法を用いて、スキーム36に従って化合物(143)に変換される。

## 【 0 1 9 7 】

## スキーム 38.



10

## 【0198】

化合物(144)と、PGがカルボキシルベンジル(Cbz)、tert-ブチルオキシカルボニル(Boc)、フルオレニルメチルオキシカルボニル(FMoc)などの保護基である化合物(145)とを、場合によっては、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよい、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、ジクロロエタン、メタノール、エタノールなどの有機溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、0-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウム-ヘキサフルオロ-ホスフェート、0-(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ェート、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ェート、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ェートなどのカップリング剤の存在下、場合によってはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジンなどの塩基の存在下で反応させることで、化合物(146)を得る。化合物(146)と、ジエチルアゾジカルボキシラート、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート、ジ-tert-ブチルジカルボキシラートなどのカップリング剤、およびトリフェニルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィンなどのホスフィンとを、場合によっては、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、ジクロロエタンなどの有機溶媒中、トリメチルシリルアジドなどの好適に保護されたシリルアジドである化合物(147)の存在下で反応させることで、化合物(148)を得る。化合物(148)と、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピロリジン(NMP)、2,6-ルチジン、ピリジンなどの塩基とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(149)を得る。あるいは、化合物(148)と、トリフルオロ酢酸、酢酸、ギ酸、臭化水素酸などの酸とを、場合によっては、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレンなどの溶媒の存在下で反応させることで、化合物(149)を得る。あるいは、化合物(148)と、水素とを、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの溶媒中、パラジウム炭素、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させることで、化合物(149)を得る。

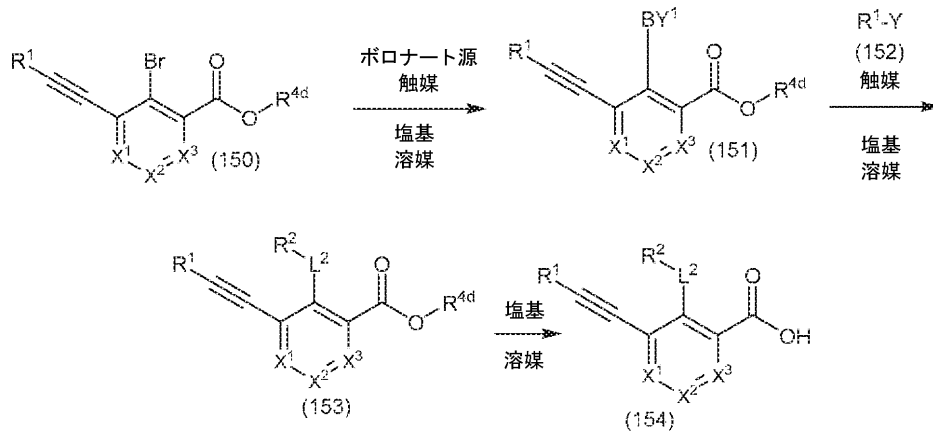
20

30

40

## 【0199】

## スキーム 39.



10

## 【0200】

化合物(150)と、ビス(ピナコラト)ジボロン、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランなどのポロナート源とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒、およびヨウ化銅(I)などの銅触媒の存在下で反応させて、 $Y^1$ がピナコラトおよび $(OH)_2$ からなる群より選択される化合物(151)を得る。化合物(151)と、 $Y$ が塩素、臭素、ヨウ素、およびトリフルオロメタンスルホナートからなる群より選択される化合物(152)とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、[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付加物、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム炭素、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下で反応させて、化合物(153)を得る。化合物(153)と、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウムなどの塩基とを、加熱されていてもよくマイクロ波照射で加熱されていてもよいメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中で反応させることで、化合物(154)を得る。

20

30

## 【0201】

## 併用療法

本明細書に記載される方法を用いて同定される化合物は、EBV感染および/またはEBVに関連するがんの処置に有用な1つまたは複数の追加の薬剤と組み合わせて、本発明の方法において有用である。これらの追加の薬剤は、本明細書に同定される化合物、または、EBV感染および/またはEBVに関連するがんの症状を処置、予防、または低減することが公知の薬剤、例えば、商業的に利用可能な薬剤を含むことができる。

## 【0202】

本明細書に記載される本発明の1つまたは複数の化合物は、1つまたは複数のこれらの薬剤と共に、それを必要とする患者に投与することができる。ある態様において、本発明の化合物は、1つまたは複数の薬剤と組み合わせられ、すなわち患者に同時に送達される。別

40

50

の態様において、本発明の化合物は、1つまたは複数のこれらの薬剤と同時に患者に送達される。さらに別の態様において、本発明の化合物は、1つまたは複数のこれらの薬剤の前に送達される。さらに別の態様において、本発明の化合物は、1つまたは複数のこれらの薬剤の後に送達される。

【0203】

本明細書中で用いられる場合、2つ以上の化合物/薬剤の組み合わせは、個々の化合物/薬剤が物理的に混合されている組成物または個々の化合物/薬剤が物理的に分離されている組成物を意味し得る。併用療法は、所望の相加的、相補的または相乗的效果を生じさせるために、成分/薬剤を別々に投与することを含む。ある態様において、化合物および薬剤は、組成物中で物理的に混合される。別の態様において、化合物および薬剤は組成物中で物理的に分離される。

10

【0204】

ある態様において、薬剤は、化合物の前に、化合物と同時に、または化合物の後に投与される。

【0205】

ある態様において、薬剤は化学療法剤である。当業者は、多くの要因の中で、処置される癌、患者の健康状態に基づいて、1つまたは複数の本発明の化合物と共に投与するための化学療法剤を容易に選択することができるであろう。ある態様において、化学療法剤は、シスプラチン、ドキソルビシン、5-フルオロウラシル、シクロホスファミド、ビンクリスチンおよびプレドニゾンからなる群から選択される。

20

【0206】

ある態様において、薬剤は抗ウイルス剤である。ある態様において、抗ウイルス剤は、ガンシクロビル、アシクロビル、バルガンシクロビル、ピダラビン、プリブジン、シタラビン、イドクスウリジン、ペンシクロビルおよびファムシクロビルからなる群より選択される。別の態様において、抗ウイルス剤はガンシクロビルである。

【0207】

ある態様において、薬剤は、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤である。ある態様において、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、酪酸アルギニン、酪酸ナトリウム、スベロイルアニリドヒドロキサム酸(SAHA)、およびバルプロ酸からなる群から選択される。

【0208】

ある態様において、薬剤はDNAメチル化阻害剤である。ある態様において、DNAメチル化阻害剤は5'-アザシチジンである。

30

【0209】

ある態様において、薬剤はプロテアソーム阻害剤である。ある態様において、プロテアソーム阻害剤はボルテザミブである。

【0210】

ある態様において、薬剤は、免疫療法および/またはワクチンである。望ましくは、免疫療法および/またはワクチンは、処置される患者および特定の疾患/状態に合わせて調整される。ある態様において、免疫療法は、患者由来(自己)EBV特異的T細胞または非患者由来EBV特異的T細胞(CART細胞)である。ある態様において、薬剤は免疫調節剤である。ある態様において、免疫調節剤は、リツキシマブ、PD1、PD-L1、CTLA4、B細胞に対する抗体、および制御性T細胞およびNK細胞のモジュレーターから選択される少なくとも1つである。

40

【0211】

ある態様において、化学療法および/または放射線療法は、本明細書に記載のEBV活性化療法の効果を高める。別の態様において、免疫に基づく療法は、残存疾患を根絶し、内因性免疫応答を活性化する。さらに別の態様において、このような併用アプローチ(手術+化学療法/放射線+免疫療法)は、本明細書に記載の方法とともに多くの癌の処置に成功すると予想される。

【0212】

50

本明細書に記載の方法を用いて同定された化合物は、本発明の方法において、EBV感染および/またはEBVに関連するがんの処置に有用な1つまたは複数の追加の治療プロトコルと組み合わせて有用である。これらの追加の治療プロトコルは、EBV感染および/またはEBVに関連するがんの症状を治療、予防、または軽減することが知られている治療プロトコルを含み得る。

【0213】

ある態様において、本明細書に記載の方法および組成物と共に使用するための補助療法には、鍼治療が含まれる。別の態様において、非化学的治療プロトコルは手術である。さらに別の態様において、非化学的治療プロトコルはカイロプラクティックケアである。さらに別の態様において、非化学的治療プロトコルは、受動免疫療法または能動免疫療法である。さらに別の態様において、非化学的治療プロトコルはX線を含む。さらに別の態様において、非化学的治療プロトコルは、とりわけ超音波を含む。別の態様において、補助治療プロトコルは、感染症の進行、疾患の経過または状態、再発または組成物の追加投与の必要性を決定またはモニタリングするための診断評価、例えば血液検査を含む。

【0214】

これらの追加の治療プロトコルは、本発明の化合物の投与前、投与と同時に、または投与後に投与することができる。ある態様において、放射線は、化合物に先立って、同時に、またはその後投与される。

【0215】

本発明の化合物が追加の薬理的に活性な試薬と組み合わされて投与される場合、または追加の治療プロトコルにおいて投与される場合、本明細書の他の箇所に記載された範囲内の本発明の化合物の用量が使用され得る。別の態様において、追加の薬理的に活性な試薬と組み合わされて投与される場合、より低い用量の本発明の化合物が有用である。さらに別の態様において、本発明の化合物と別の薬剤または治療プロトコルとの併用は、所望の治療効果を達成するために、通常より低い追加の薬剤の投与量を可能にし、または追加のプロトコルレジメンの調整を可能にし、および/または本発明の化合物のより低い用量を可能にする。

【0216】

相乗効果は、例えば、Sigmoid- $E_{max}$ 式 (Holford & Scheiner, 19981, Clin. Pharmacokin. 6: 429-453)、Loewe相加性の式 (equation of Loewe additivity) (Loewe & Muishnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326) およびメジアン効果式 (median-effect equation) (Chou & Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55) などの好適な方法を用いて計算することができる。上記の各式は、実験データに適用して、対応するグラフを作成し、薬物の組み合わせの効果を評価するのに支援することができる。上記の式に関連する対応するグラフは、それぞれ濃度-効果曲線、アイソボログラム曲線およびコンビネーションインデックス曲線である。

【0217】

キット

(i) 少なくとも1つの本発明の化合物；および(ii) 抗ウイルス剤および/または抗癌剤を含有する、薬学的製剤のキットまたはパッケージもまた提供される。ある態様において、本発明の化合物並びに抗ウイルス剤および/または抗癌剤は、所望の送達手段および送達経路のために製剤化される。ある態様において、キットは、本明細書に記載の化学療法剤も含む。別の態様において、化合物並びに抗ウイルス剤および/または抗癌剤は、経口または非経口、例えば、経皮、経粘膜 (例えば、舌下、舌、(経)頬、(経)尿道、膣 (例えば、経膣および膣周囲 (perivaginally))、鼻腔 (内)、および(経)直腸)、膀胱内、肺内、十二指腸内、胃内、髄腔内、皮下、筋肉内、皮内、動脈内、静脈内、気管支内、吸入、ならびに局所の投与などの好適な経路のために製剤化される。さらに別の態様において、キットは自宅での送達のために設計されている。したがって、キットは、チューブまたは他の容器、塗布器 (applicator)、針、シリンジ、および他の適切な梱包材料および使用説明書を含むことができる。

## 【0218】

## 方法

本発明は、対象におけるEBNA1活性によって引き起こされる疾患または障害を処置および/または予防する方法を提供する。本発明はさらに、対象におけるエプスタイン・バーウイルス（EBV）感染および/またはEBV感染に関連する疾患もしくは障害を処置および/または予防する方法を提供する。本発明はさらに、対象における溶解EBVウイルス感染および/または潜伏EBVウイルス感染を処置および/または予防する方法を提供する。

## 【0219】

ある態様において、疾患または障害は、がん、伝染性単核球症、慢性疲労症候群、多発性硬化症、全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチからなる群より選択される少なくとも1つである。ある態様において、がんは、上咽頭癌、胃癌、非ホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、肝脾T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、細網内皮症、細網症、小膠細胞腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、節外性T/NK細胞リンパ腫/血管中心性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、B細胞慢性リンパ球性白血病、マントル細胞リンパ腫、縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、血管免疫芽細胞性リンパ節症、平滑筋肉腫、X連鎖リンパ増殖性疾患、移植後リンパ増殖性障害、ホジキンリンパ腫、および乳がんからなる群より選択される少なくとも1つである。

## 【0220】

ある態様において、本発明の方法は、治療的有効量の本発明の化合物および/または本発明の組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。別の態様において、本発明の化合物は、少なくとも1つの薬学的に許容される担体をさらに含む薬学的組成物の一部である。さらに別の態様において、化合物および/または組成物は、経口、鼻、吸入、局所、口腔、直腸、胸膜、腹膜、腔、筋肉内、皮下、経皮、硬膜外、気管内、耳、眼内、髄腔内、および静脈内経路からなる群より選択される少なくとも1つの経路によって対象に投与される。さらに別の態様において、化合物は、薬学的組成物の一部として投与される。さらに別の態様において、対象は哺乳動物である。さらに別の態様において、哺乳動物はヒトである。

## 【0221】

## 投与/投与量/製剤

投薬計画は、有効量を構成するものに影響を与え得る。治療製剤は、本発明において企図される疾患または障害の発症の前または後のいずれかに対象に投与され得る。さらに、いくつかの分割した投与量、および互い違いの投与量を、毎日または連続的に投与してもよく、あるいは、その用量を、連続的に注入してもよく、またはボラス注入であってもよい。さらに、治療製剤の投与量は、治療または予防の状況の緊急性によって示されるとおりに、比例的に増加または減少することができる。

## 【0222】

患者、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトに対する本発明の組成物の投与は、本発明で企図される疾患または障害を処置するのに有効な投与量および期間で、公知の手順を用いて行うことができる。治療効果を実現するのに必要な治療用化合物の有効量は、患者の疾患または障害の状態；患者の年齢、性別、および体重；並びに本発明において企図される疾患または障害を治療する治療用化合物の能力などの要因に従って変わってもよい。投与レジメンは最適な治療応答を提供するように調節され得る。例えば、いくつかの分割用量を毎日投与してもよく、または、治療状況の緊急性によって示されるように用量を比例的に減少してもよい。本発明の治療用化合物の有効な用量範囲の非限定的な例は、約1~5,000mg/kg体重/日である。本発明の実施に有用な薬学的組成物は、1ng/kg/日~100mg/kg/日の用量を送達するために投与することができる。当業者は、関連する因子を研究し、過度の実験なく治療用化合物の有効量に関する決定を行うことができるであろう。

## 【0223】

本発明の薬学的組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、患者に対して有毒でなく、特定の患者、組成および投与様式について所望の治療応答を実現するのに有効な活性成分の量を得るために変えることができる。

## 【0224】

とりわけ、選択される投与量レベルは、用いられる特定の化合物の活性、投与時期、化合物の排泄速度、治療期間、化合物と併用される他の薬物、化合物または物質、処置される患者の年齢、性別、体重、状態、全般的な健康状態、および従前の病歴、並びに医学分野において周知の同様の要因を含む、様々な要因に依存する。

## 【0225】

当技術分野において通常の知識を有する医者 (medical doctor)、例えば、医師 (physician) または獣医は、必要とされる医薬組成物の有効量を容易に決定し、処方することができる。例えば、医師または獣医は、所望の治療効果を達成するために必要とされるレベルよりも低いレベルで医薬組成物中の本発明で用いられる化合物の投薬を開始し、所望する効果が達成されるまで徐々に投与量を増加させることができる。

## 【0226】

特定の態様において、投与の容易性および投与量の均一性のために、化合物を投薬単位形態に製剤化することが有利である。本明細書で用いられる投薬単位形態は、処置される対象へのまとまった投薬量として適した物理的に別個の単位をいう；所定の量の治療用化合物を含む各単位は、必要とされる薬学的ビヒクルと関係して、所望の治療効果を生じるように計算される。本発明の投薬単位形態は、(a) 治療用化合物の独特の特徴および達成すべき特定の治療効果、ならびに (b) 本発明において企図される疾患または障害の処置のためのそのような治療用化合物を配合/製剤化する当技術分野に特有の制限に影響され、直接的に依存する。

## 【0227】

ある態様において、本発明の組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤または担体を用いて製剤化される。別の態様において、本発明の薬学的組成物は、治療有効量の本発明の化合物および薬学的に許容される担体を含む。さらに別の態様において、本発明の化合物は、組成物中の唯一の生物活性剤である。さらに別の態様において、本発明の化合物は、組成物中の治療有効量の唯一の生物活性剤である。

## 【0228】

担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、それらの好適な混合物、および植物油を含む、溶媒または分散媒であってもよい。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散系の場合には必要とされる粒子サイズの維持によって、および界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどによって実現することができる。多くの場合、組成物中に等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウム、またはマンニトールおよびソルビトールなどのポリアルコールを含むことが好ましい。注射可能な組成物の持続的吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを組成物中に含めることによってもたらされ得る。

## 【0229】

ある態様において、本発明の組成物は、1日1回～5回またはそれ以上の範囲の投与量で患者に投与される。別の態様において、本発明の組成物は、1日1回、2日ごと、3日ごと～1週間に1回、および2週間に1回を含むが、これらに限定されない投与量の範囲で患者に投与される。本発明の様々な組み合わせ組成物の投与頻度は、年齢、処置される疾患または障害、性別、全体的な健康状態、およびその他の要因を含むが、これらに限定されない多くの要因に依存して、個人によって異なることは、当業者に明白である。従って、本発明は、具体的な投薬計画に限定されると解釈されるべきでなく、任意の患者へ投与される正

10

20

30

40

50



確な投与量および組成物は、患者に関する他の全ての要因を考慮して、主治医によって決定される。

【0230】

本発明の化合物は投与のために、約1 $\mu$ g～約10,000mg、約20 $\mu$ g～約9,500mg、約40 $\mu$ g～約9000mg、約75 $\mu$ g～約8,500mg、約150 $\mu$ g～約7,500mg、約200 $\mu$ g～約7,000mg、約3050 $\mu$ g～約6,000mg、約500 $\mu$ g～約5,000mg、約750 $\mu$ g～約4,000mg、約1mg～約3,000mg、約200mg、約10mg～約2,500mg、約20mg～約2,000mg、約25mg～約1,500mg、約30mg～約1,000mg、約40mg～約900mg、約50mg～約800mg、約60mg～約750mg、約70mg～約600mg、約80mg～約500mg、およびそれらの間のありとあらゆる全体のまたは部分的な増分を含む。

【0231】

ある態様において、本発明の化合物の用量は、約1mg～約2,500mgである。ある態様において、本明細書に記載の組成物に使用される本発明の化合物の用量は、約10,000mg未満、約8,000mg未満、または約6,000mg未満、または約5,000mg未満、または約3,000mg未満、または約2,000mg未満、または約1,000mg未満、または約500mg未満、または約200mg未満、または約50mg未満である。同様に、ある態様において、本明細書に記載の第2の化合物の用量は、約1,000mg未満、約800mg未満、または約600mg未満、または約500mg未満、または約400mg未満、または約300mg未満、または約200mg未満、または約100mg未満、または約50mg未満、または約40mg未満、または約30mg未満、または約25mg未満、または約20mg未満、または約15mg未満、または約10mg未満、または約5mg未満、または約2mg未満、または約1mg未満、または約0.5mg未満、およびそのありとあらゆる全体のまたは部分的な増分である。

【0232】

ある態様において、本発明は、治療有効量の本発明の化合物を、単独で、または第二の薬剤と組み合わせて保持する容器；および本発明において企図される疾患または障害の1つまたは複数の症状を処置、予防または軽減するために化合物を使用するための説明書を含む、包装された薬学的組成物に関する。

【0233】

製剤は、経口、非経口、鼻、静脈内、皮下、経腸、または当技術分野において公知のその他の好適な投与モードのために好適な、従来の賦形剤、即ち、薬学的に許容される有機または無機の担体物質と混合されて用いられ得る。薬学的調製物は、滅菌されてもよく、所望により、補助剤、例えば、滑沢剤、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を及ぼすための塩、緩衝剤、着色物質、風味物質、および/または芳香物質などと混合されてもよい。それらは、望まれる場合、他の活性薬剤と組み合わせることもできる。

【0234】

本発明の任意の組成物の投与ルートには、経口、鼻、直腸、腔内、非経口、口腔、舌下、または局所が含まれる。本発明において用いられる化合物は、経口または非経口、例えば、経皮、経粘膜（例えば、舌下、舌、（経）頬、（経）尿道、腔（例えば、経腔および腔周囲）、鼻腔（内）および（経）直腸）、膀胱内、肺内、十二指腸内、胃内、髄腔内、皮下、筋肉内、皮内、動脈内、静脈内、気管支内、吸入、ならびに局所の投与などの好適な経路による投与のために製剤化され得る。

【0235】

好適な組成物および剤形には、例えば、錠剤、カプセル、カプレット、丸剤、ゲルカプセル、トローチ、分散物、懸濁物、溶液、シロップ、顆粒、ビーズ、経皮貼付剤、ゲル、粉末、ペレット、マグマ（magmas）、ロゼンジ、クリーム、ペースト、膏薬、ローション、ディスク、坐薬、経鼻投与または経口投与のための液体スプレー、吸入のための乾燥粉末またはエアロゾル製剤、膀胱内投与のための組成物および製剤などが含まれる。本発明において有用であろう製剤および組成物は、本明細書に記載される具体的な製剤および組成物に限定されないことが、理解されるべきである。

【0236】

経口投与

経口適用のため、特に適当であるのは、錠剤、糖衣錠、液体、ドロップ、坐薬、または

カプセル、カプレット、およびゲルカプセルである。経口使用が意図された組成物は、当技術分野において公知の任意の方法に従って調製され得、そのような組成物は、錠剤の製造のために好適な薬学的に不活性の無毒の賦形剤からなる群より選択される1種以上の薬剤を含有し得る。そのような賦形剤には、例えば、乳糖などの不活性希釈剤；コーンスターチなどの造粒剤および崩壊剤；デンプンなどの結合剤；ならびにステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤が含まれる。錠剤は、コーティングされていなくてもよいし、または外観を美しくするためもしくは活性成分の放出を遅延させるために、公知の技術によってコーティングされていてもよい。経口使用のための製剤は、活性成分が不活性希釈剤と混合された硬ゼラチンカプセルとして提供されてもよい。

#### 【0237】

経口投与のため、本発明の化合物は、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、もしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；増量剤（例えば、コーンスターチ、乳糖、微結晶セルロース、もしくはリン酸カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、もしくはシリカ）；崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム）；または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などの薬学的に許容される賦形剤を用いて、従来手段によって調製された錠剤またはカプセルの形態であり得る。所望により、錠剤は、適当な方法、ならびにColorcon (West Point, Pa) から入手可能なOPADRY (商標) フィルムコーティング系（例えば、OPADRY (商標) OYタイプ、OYCタイプ、Organic Enteric OY-Pタイプ、Aqueous Enteric OY-Aタイプ、OY-PMタイプ、およびOPADRY (商標) White, 32K18400）などのコーティング材料を使用して、コーティングされてもよい。経口投与用の液状調製物は、溶液、シロップ、または懸濁液の形態であり得る。液状調製物は、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、または水素化食用脂）；乳化剤（例えば、レシチンまたはアラビアゴム）；非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、油エステル、またはエチルアルコール）；および保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはp-ヒドロキシ安息香酸プロピルまたはソルビン酸）などの薬学的に許容される添加剤を用いて従来手段によって調製され得る。

#### 【0238】

活性成分の出発粉末またはその他の粒状材料を修飾するための造粒技術は、薬学分野において周知である。粉末は、典型的には、結合材料と混合され、「造粒物」と呼ばれる、より大きい永久に流動性の凝集物または顆粒にされる。例えば、溶媒を使用する「湿式」造粒過程は、一般に、粉末を、結合材料と合わせ、造粒された湿塊の形成をもたらす条件の下で水または有機溶媒によって湿らせ、次いで、それらから溶媒を蒸発させなければならないことを特徴とする。

#### 【0239】

溶融造粒は、一般に、本質的に添加される水またはその他の液状溶媒の非存在下で、粉末材料またはその他の材料の造粒を促進するため、室温で固形または半固形の（即ち、比較的低い軟化点または融点の範囲を有する）材料の使用を含む。低融点固体は、融点範囲の温度に加熱された時、液化して結合剤または造粒媒体として作用する。液化された固体は、接触した粉末材料の表面上に広がり、冷却により、当初材料が共に結合した造粒された固形塊が形成される。次いで、得られた溶融造粒を、経口剤形の調製のため、錠剤プレスに提供するかまたはカプセル化することができる。溶融造粒は、固形分散物または固溶体の形成によって、活性物質（即ち、薬物）の溶解速度および生物学的利用能を改善する。

#### 【0240】

米国特許第5,169,645号は、改善された流動特性を有する直接圧縮可能な口含有顆粒を開示する。口含有、ある種の流動改善添加剤と溶融混合し、続いて、混合物を冷却し造粒すると、顆粒が得られる。ある態様において、口含有と添加剤との溶融組み合わせのうち口含有自体のみが溶融し、他の場合において、口含有および添加剤の両方が溶融する。

#### 【0241】

本発明は、本発明の1種以上の化合物の遅延放出を提供する層と、本発明において企図される疾患または障害の処置のための薬物の即時放出を提供するさらなる層とを含む多層錠も含む。ロウ/pH感受性ポリマー混合物を使用して、活性成分が捕捉され、その遅延放出を確実にする胃不溶性組成物を得ることができる。

#### 【0242】

##### 非経口投与

本明細書で使用される場合、薬学的組成物の「非経口投与」は、対象の組織に物理的な裂け目を入れること、および組織の裂け目を通じた薬学的組成物の投与を特徴とする任意の投与経路を含む。したがって、非経口投与には、組成物の注射、外科的切開を通じた組成物の適用、組織を貫通する非外科的な創傷を通じた組成物の適用による薬学的組成物の投与などが含まれるが、これらに限定されない。特に、非経口投与は、皮下、静脈内、腹腔内、筋肉内、胸骨内注射、および腎臓透析注入技術を含むことが企図されるが、これらに限定されない。

#### 【0243】

非経口投与に適した薬学的組成物の製剤は、例えば、滅菌した水または滅菌した等張食塩水などの薬学的に許容される担体と組み合わせた活性成分を含む。そのような製剤は、ボラス投与または連続投与に適した形態で、調製、包装、または販売することができる。注射用製剤は、例えば、アンプルまたは保存剤を含有する複数回投与容器などの単位形で、調製、包装、または販売することができる。非経口投与用製剤には、懸濁液、溶液、油性または水性ビヒクル中のエマルジョン、ペースト、移植可能な徐放性または生分解性製剤などが含まれるが、これらに限定されない。このような製剤は、懸濁剤、安定化剤、または分散剤を含むが、これらに限定されない1つまたは複数の追加成分をさらに含むことができる。非経口投与用製剤の一態様において、活性成分は、再構成された組成物を非経口投与する前に、適当なビヒクル（例えば、発熱物質を含まない滅菌水）を用いて再構成するために、乾燥（すなわち、粉末または顆粒状）形態で提供される。

#### 【0244】

薬学的組成物は、滅菌された注射用の水性または油性の懸濁液または溶液の形態で調製、包装または販売することができる。この懸濁液または溶液は、公知の技術に従って製剤化することができ、活性成分に加えて、本明細書に記載の分散剤、湿潤剤または懸濁化剤などの追加の成分を含むことができる。このような滅菌された注射用製剤は、例えば水または1,3-ブタンジオールのような非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒を用いて調製することができる。他の許容される希釈剤および溶媒には、リンゲル液、等張塩化ナトリウム溶液、および合成モノグリセリドまたはジグリセリドなどの固定油が含まれるが、これらに限定されない。有用な他の非経口投与可能な製剤には、微結晶形態中に、リポソーム製剤中に、または生分解性ポリマー系の成分として活性成分を含むものが含まれる。持続放出または移植のための組成物は、エマルジョン、イオン交換樹脂、難溶性ポリマーまたは難溶性塩のような薬学的に許容されるポリマー材料または疎水性材料を含み得る。

#### 【0245】

##### 制御放出製剤および薬物送達システム

ある態様において、本発明の製剤は、短期放出製剤、急速作用消失(rapid-offset)製剤、ならびに制御放出製剤、例えば持続放出製剤、遅延放出製剤、およびパルス放出製剤でありうるがこれらに限定されない。

#### 【0246】

持続放出という用語は、その通常の意味で使用され、長期間にわたって薬物を徐々に放出し、必ずしもそうなるわけではないが、長期間にわたって実質的に一定の薬物の血中レベルを生じさせることができる、薬物製剤を意味する。期間は1ヶ月またはそれ以上の長さであることができ、同じ量の剤がボラス形態で投与されるよりもより長い放出であるべきである。

#### 【0247】

持続放出のために、化合物に持続放出特性を与える好適なポリマーまたは疎水性材料を用いて化合物を製剤化することができる。したがって、本発明の方法の範囲内で有用な化合物は、微粒子の形態で、例えば注射によって、またはオブラート剤もしくはディスク剤の形態で埋め込みによって、投与することができる。

【0248】

本発明の一態様において、本発明の化合物は、持続放出製剤を使用して、単独でまたは別の薬剤との併用で患者に投与される。

【0249】

遅延放出という用語は、その通常の意味で本明細書において使用され、薬物投与後の何らかの遅延後に薬物の初期放出を行い、必ずしもそうなるわけではないが、約10分～約12時間の遅延を含みうる薬物製剤を意味する。

10

【0250】

パルス放出という用語は、その通常の意味で使用され、薬物投与後に薬物のパルス状の血漿プロファイルを生じるように薬物の放出を行う薬物製剤を意味する。

【0251】

即時放出という用語は、その通常の意味で使用され、薬物投与後直ちに薬物の放出を行う薬物製剤を意味する。

【0252】

本明細書において使用される場合、短期とは、薬物投与後約8時間、約7時間、約6時間、約5時間、約4時間、約3時間、約2時間、約1時間、約40分、約20分、約10分、または約1分、およびそのあらゆる全体のまたは部分的な増分までの、およびこれらを含む、任意の期間を意味する。

20

【0253】

本明細書において使用される場合、急速作用消失とは、薬物投与後約8時間、約7時間、約6時間、約5時間、約4時間、約3時間、約2時間、約1時間、約40分、約20分、約10分、または約1分、およびそのあらゆる全体のまたは部分的な増分までの、およびこれらを含む、任意の期間を意味する。

【0254】

投薬

化合物の治療的に有効な量または用量は、患者の年齢、性別、および体重、患者の現在の医学的状态、ならびに本発明で企図される疾患または障害の進行に依存する。当業者は、これらのおよび他の要因に応じて適切な投与量を決定することができる。

30

【0255】

本発明の化合物の好適な用量は、1日当たり約0.01mg～約5,000mg、例えば1日当たり約0.1mg～約1,000mg、例えば約1mg～約500mg、例えば約5mg～約250mgの範囲でありうる。用量は、単回投与または複数回投与で、例えば1日当たり1回～5回またはそれ以上で投与することができる。複数回投与を使用する場合、各投与での量は同じでもまたは異なってもよい。例えば、1mgの1日用量を、2つの0.5mg用量として、両用量間に約12時間の間隔を空けて投与することができる。

【0256】

40

1日当たりに服用する化合物の量を非限定的な例では毎日、隔日、2日ごと、3日ごと、4日ごと、または5日毎ごとに投与できることが理解される。例えば、隔日投与では、5mgの1日用量を月曜日に開始し、第1の後続の5mgの1日用量を水曜日に投与し、第2の後続の5mgの1日用量を金曜日に投与することなどできる。

【0257】

患者の状況が改善した場合、医師の裁量により、本発明の阻害剤の投与は、任意に連続的に与えられる；あるいは、投与される薬物の用量は、一定の期間、一時的に減少されるか、または一時的に中断される（すなわち、休薬期間）。休薬期間の長さは2日から1年の間で任意に変わり、単なる例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、35日、50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日

50

、300日、320日、350日、又は365日を含む。休薬期間の間の用量の減少は、10%～100%を含み、単なる例として、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%を含む。

【0258】

患者の状態の改善が起こると、必要に応じて維持用量が投与される。続いて、投与量もしくは投与頻度、またはその両方は、疾患または障害の作用として、改善された疾患が維持されるレベルまで、減少される。ある態様において、患者は、症状および/または感染の任意の再発時に、長期的に亘って間欠的な処置を必要とする。

【0259】

本発明の方法に用いられる化合物を単位剤形で製剤化することができる。「単位剤形」という用語は、処置を受ける患者用の単一の剤形(unitary dosage)として好適な物理的に別個の単位を意味し、各単位は、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の有効物質を、場合によっては好適な薬学的担体との組み合わせで含有する。単位剤形は、1日1回投与用、また1日複数回投与(例えば1日当たり約1～5回またはそれ以上)のうち1回用でありうる。1日複数回投与を用いる場合、単位剤形は各用量について同じでもまたは異なっているいてもよい。

10

【0260】

このような処置レジメンの毒性および治療効果は、LD<sub>50</sub>(集団の50%に対して致死的な用量)およびED<sub>50</sub>(集団の50%において治療上有効な用量)の決定を含むが、これらに限定されない、細胞培養または実験動物において任意に決定される。毒性と治療効果の間の用量比は、治療指数であり、LD<sub>50</sub>とED<sub>50</sub>との間の比として表される。細胞培養アッセイおよび動物研究から得られるデータは、ヒトに用いる投与量の範囲を定式化する際に任意に使用される。そのような化合物の投与量は、好ましくは、最低毒性を伴うED<sub>50</sub>を含む、血中濃度の範囲内にある。投与量は、用いられる剤形及び利用される投与経路に依存して、この範囲内で任意に変化する。

20

【0261】

当業者は、単なる日常的な実験を用いて、本明細書に記載の具体的な手順、態様、特許請求の範囲、および実施例の数多くの等価物を認識するか、または確認可能であろう。そのような等価物は、本発明の範囲内にあり、本明細書に添付される特許請求の範囲に包含されると考えられる。例えば、反応時間、反応サイズ/規模、および溶媒、触媒、圧力、雰囲気条件、例えば窒素雰囲気、および還元剤/酸化剤などの実験試薬を含むがそれらに限定されない反応条件を、当技術分野で認識されている代替物を用いて、および単なる日常的な実験を用いて修正することが、本出願の範囲内にあると理解すべきである。

30

【0262】

本明細書において値および範囲がどこに示されようとも、これらの値および範囲に包含されるすべての値および範囲は本発明の範囲内に包含されるように意図されていると理解すべきである。さらに、これらの範囲内にあるすべての値、および値の範囲の上限または下限も、本出願によって企図されている。

【0263】

以下の実施例は本発明の局面をさらに示す。しかし、それらは、本明細書に記載の本発明の教示や開示を限定するものでは決してない。

40

【実施例】

【0264】

本発明を以下の実施例を参照して説明する。これらの実施例は説明のためにのみ提供されるものであり、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、むしろ本明細書に提供される教示の結果として明らかなすべての変形を包含する。

【0265】

原料および方法

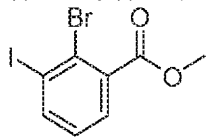
<sup>1</sup>H-NMRスペクトルをVarian Mercury 300-MHz NMRまたはBruker 400 MHz NMRで得た。純度(%)および質量スペクトルデータは、210～400nmで2996ダイオードアレイ検出器付きのW

50

aters Alliance 2695 HPLC/MS(Waters Symmetry C18、4.6x75mm、3.5  $\mu$ m)、またはAgilent Technologies-Ion-trap mass spectrometer-LC-MSD TRAPXCT PLUSを用いて決定した。

【 0 2 6 6 】

実施例1：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-安息香酸



2-ブromo-3-ヨード-安息香酸メチルエステル：

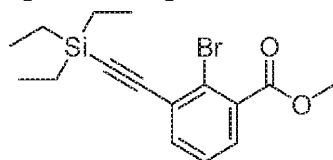
10

メタノール (125mL) 中の2-ブromo-3-ヨード安息香酸 (50.0g、0.15mol) の攪拌溶液に、塩化チオニル (12.2mL、0.168mol) を氷浴温度で10分間かけて加えた。反応混合物を60で12時間攪拌した。得られた反応混合物を室温に戻し、酢酸エチル (500mL) で希釈し、重炭酸ナトリウム (250mL)、水 (2 x 250mL)、ブライン (250mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液にシリカゲル (100g、60~120メッシュ) を加え、25~30で30分間攪拌し、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル2-ブromo-3-ヨードベンゾエートを淡黄色液体として得た (50.0g、96%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.11 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.23 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H). MS  $m/z$  ( $M^+$ ) 340.9, ( $M+2$ ) 342.9

【 0 2 6 7 】

20



2-ブromo-3-トリエチルシラニルエチニル-安息香酸メチルエステル：

メチル2-ブromo-3-ヨードベンゾエート (400g、1.176mol) のテトラヒドロフランおよびトリエチルアミン (1.0L : 1.0L) 溶液を、アルゴンガスを用いて15分間かけて脱気した。この溶液に、周囲温度でビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (8.24g、0.0117mol)、ヨウ化銅(I) (11.23g、0.058mol) およびトリエチル-エチニル-シラン (253.6ml、1.412mol) を30分かけて添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル (1.5L) を粗生成物に加え、30分間攪拌し、セライトパッドで濾過した。次いで、濾液を減圧下で濃縮して、2-ブromo-3-トリエチルシラニルエチニル-安息香酸メチルエステルを明褐色液体として得た (372g、90%)。

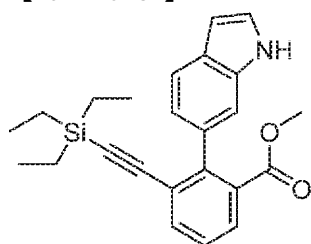
30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.70 (ddd,  $J = 16.6, 7.7,$

1.7 Hz, 2H), 7.49 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.01-1.05 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.65-0.71 (q,  $J = 7.7$  Hz, 6H). MS  $m/z$  ( $M^+$ ) 353.3, ( $M+2$ ) 355.2

【 0 2 6 8 】

40



2-(1H-インドール-6-イル)-3-トリエチルシラニルエチニル-安息香酸メチルエステル：

2-ブromo-3-トリエチルシラニルエチニル-安息香酸メチルエステル (300g、0.85mol) の1,4-ジオキサン：水 (750mL : 750mL) 溶液を、アルゴンガスを用いて15分間かけて脱気した。この溶液に、6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-イ

50



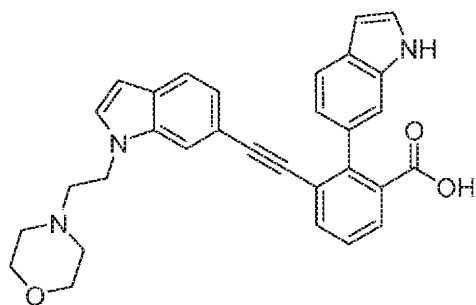
ウム (11) アセトニトリルジクロライド錯体 (5.0mg、0.0182mmol) および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル (26mg、0.055mmol) を室温で加えた。得られた反応混合物を不活性雰囲気下で30分間攪拌した。上記反応混合物に、3-エチニル-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸メチルエステル (500mg、1.82mmol) を加え、反応塊を4時間で90 に加熱した。次いで、得られた反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチル (50mL) で希釈し、セライトで濾過した。有機層を水 (2×20mL)、ブライン (20mL) で洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカートリッジで精製し、生成物2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-安息香酸メチルエステルを淡黄色固体として収率49%で得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.22 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 7.6, 1.2

Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.49-3.47 (m, 7H), 2.55 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (bs, 4H). MS *m/z* (M+H) 504.2

#### 【0271】



20

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-安息香酸:

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-安息香酸メチルエステル (120mg、0.24mmol) のテトラヒドロフラン:メタノール (1:1mL) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (48mg、1.2mmol) を加え、得られた溶液を周囲温度で約24時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、1N塩酸溶液を用いてpHを4に調整した。次いで、水層を酢酸エチル (2×25mL) を用いて抽出し、水 (20mL) およびブライン (10mL) で洗浄した。有機層を合わせ、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、得られた粗生成物を逆相HPLCを用いて精製して、2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-安息香酸を淡黄色固体として収率70%で得た。

30

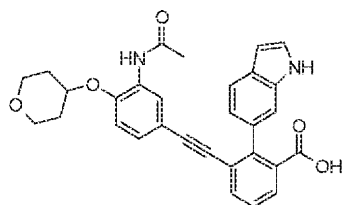
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.70 (brs, 1H), 11.22 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 3H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.39 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.49 (t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 2.55 (bs, 2H), 2.35 (bs, 4H). MS *m/z* (M+H) 490.3

40

#### 【0272】

実施例2: 3-[3-アセチルアミノ-4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸

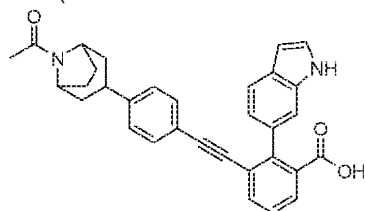




10

11.15 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.48-7.34 (m, 3H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.74 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1H), 4.59 (tt,  $J = 8.6, 4.2$  Hz, 1H), 3.85 (dt,  $J = 11.6, 4.4$  Hz, 2H), 3.49-3.33 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.90 (dt,  $J = 13.5, 3.9$  Hz, 2H), 1.64 (dtd,  $J = 13.0, 9.0, 4.0$  Hz, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 495.4

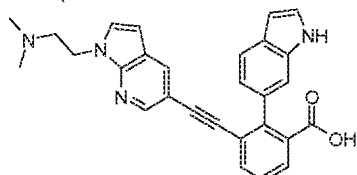
実施例3：3-[4-(8-アセチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



20

7.54 (m, 1H), 7.49 (dd,  $J = 16.2, 7.7$  Hz, 3H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.25-7.11 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 4.48 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.14 (tt,  $J = 11.4, 6.1$  Hz, 1H), 1.99 (s, 4H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.80 (s, 2H), 1.81-1.66 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 489.4

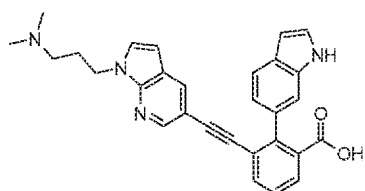
実施例4：3-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



40

11.21 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 7.5, 1.7$  Hz, 2H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.50-7.37 (m, 3H), 7.06 (dd,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.39 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 4.29 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.60 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.14 (s, 6H). MS  $m/z$  (M+H) 449.2

実施例5：3-[1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸

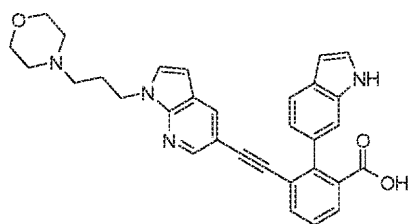


3-[1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMF- $d_7$ )  $\delta$  11.62 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (q,  $J$  = 2.9 Hz, 2H), 8.07-7.96 (m, 3H), 7.90-7.78 (m, 3H), 7.47 (dd,  $J$  = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 4.63 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.59 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 6H), 2.28 (p,  $J$  = 7.1 Hz, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 463.2

【 0 2 7 6 】

実施例6：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-安息香酸

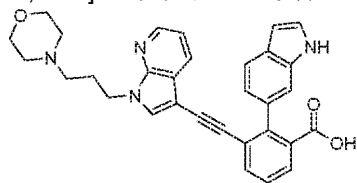


2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.72 (s, 1H), 11.22 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.79-7.56 (m, 4H), 7.51-7.38 (m, 3H), 7.05 (dd,  $J$  = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.40 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 4.24 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.52 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 2.27 (s, 4H), 2.18 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.90 (p,  $J$  = 7.0 Hz, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 505.2

【 0 2 7 7 】

実施例7：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-安息香酸

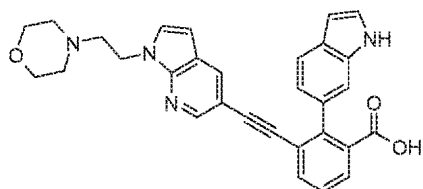


2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.72 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.20 (dd,  $J$  = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 7.78-7.66 (m, 2H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.49-7.39 (m, 3H), 6.99 (dd,  $J$  = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.90-6.77 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.22 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.50 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 2.25 (s, 4H), 2.19 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 1.90 (p,  $J$  = 7.0 Hz, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 505.2

【 0 2 7 8 】

実施例8：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-安息香酸



2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

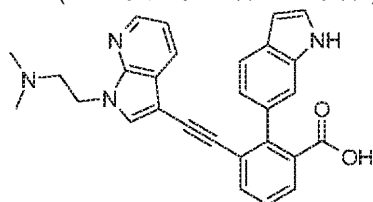
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.72 (s, 1H),

11.21 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.80-7.69 (m, 2H), 7.70-7.56 (m, 3H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.05 (dd,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.40 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 4.33 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.49 (t,  $J = 4.6$  Hz, 4H), 2.65 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.40 (d,  $J = 4.7$  Hz, 4H). MS  $m/z$  (M+H) 491.3

10

#### 【 0 2 7 9 】

実施例9：3-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



20

3-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

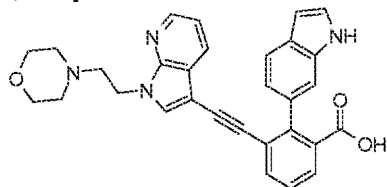
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.68 (bs, 1H),

11.18 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.20 (dd,  $J = 4.3, 2.0$  Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.66-7.55 (m, 2H), 7.50-7.39 (m, 3H), 6.99 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 6.87-6.76 (m, 2H), 6.52 (ddd,  $J = 3.0, 2.0, 0.9$  Hz, 1H), 4.29 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.63 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.15 (s, 6H). MS  $m/z$  (M+H) 449.4

30

#### 【 0 2 8 0 】

実施例10：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-安息香酸



40

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

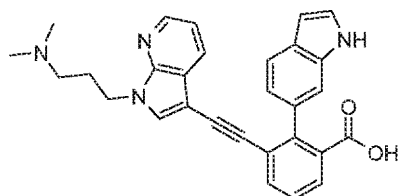
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.08 (s, 1H),

8.18 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.30 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.48 (t,  $J = 4.6$  Hz, 4H), 2.64 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.39 (s, 4H). MS  $m/z$  (M+H) 491.4

#### 【 0 2 8 1 】

実施例11：3-[1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸

50



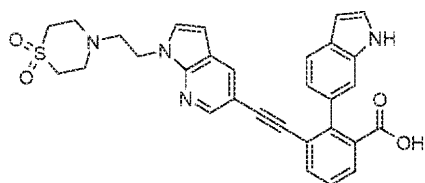
3-[1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.17 (t,  $J$

= 2.3 Hz, 1H), 8.21 (dd,  $J$  = 4.5, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.78-7.66 (m, 1H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.50-7.39 (m, 3H), 6.99 (dd,  $J$  = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.90-6.78 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.20 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.19 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.87 (p,  $J$  = 7.1 Hz, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 463.5

【 0 2 8 2 】

実施例12：3-{1-[2-(1,1-ジオキソ-1 $^6$ -チオモルホリン-4-イル)-エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



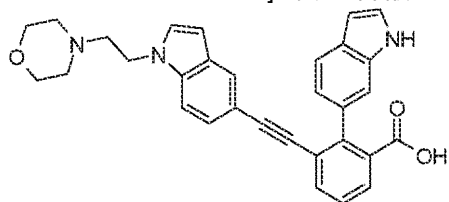
3-{1-[2-(1,1-ジオキソ-1 $^6$ -チオモルホリン-4-イル)-エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.72 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.80-7.69 (m, 2H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.05 (dd,  $J$  = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.41 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 4.32 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.98 (q,  $J$  = 3.9 Hz, 4H), 2.95-2.82 (m, 6H). MS  $m/z$  (M+H) 539.3

【 0 2 8 3 】

実施例13：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-5-イルエチニル]-安息香酸



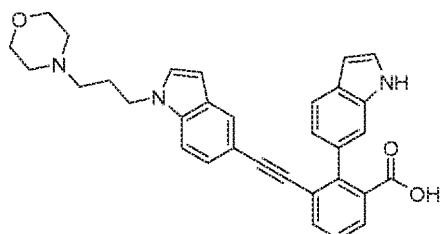
2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-5-イルエチニル]-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.68 (s, 1H), 11.21 (d,  $J$  =

2.3 Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.66-7.55 (m, 2H), 7.49-7.36 (m, 4H), 7.33 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J$  = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J$  = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.34 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 4.24 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 3.50 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 2.60 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.38 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 490.3

【 0 2 8 4 】

実施例14：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-インドール-5-イルエチニル]-安息香酸



2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-インドール-5-イルエチニル]-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

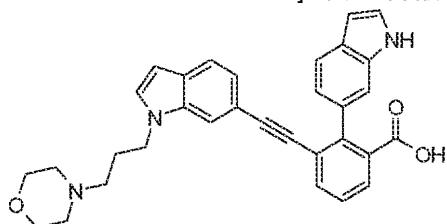
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.21 (t,  $J$  = 2.3 Hz, 1H),

7.72 (dd,  $J$  = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66-7.55 (m, 2H), 7.49-7.36 (m, 6H), 7.33 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J$  = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J$  = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.35 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 4.16 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 3.55 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 2.26 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 4H), 2.11 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 1.86 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 504.3

10

#### 【 0 2 8 5 】

実施例15：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-安息香酸



2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.22 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J$  =

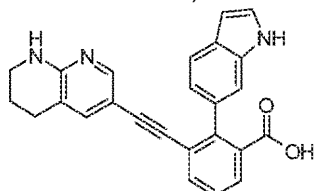
7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 7.05 (dd,  $J$  = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J$  = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.41 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 4.10 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 3.58 (s, 4H), 2.28 (s, 4H), 2.09 (s, 2H), 1.84 (s, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 504.3

20

30

#### 【 0 2 8 6 】

実施例16：2-(1H-インドール-6-イル)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-イルエチニル)-安息香酸



2-(1H-インドール-6-イル)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-イルエチニル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

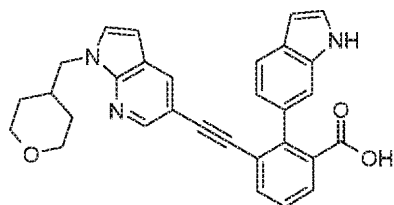
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.69 (s, 1H), 11.20 (s, 1H),

7.62 (dd,  $J$  = 13.5, 7.7 Hz, 2H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.42 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 6.96 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.91-6.90 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.47 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 3.30-3.29 (m, 2H), 3.22 (t,  $J$  = 4.3 Hz, 2H), 1.69-1.67 (m, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 394.0

40

#### 【 0 2 8 7 】

実施例17：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-安息香酸



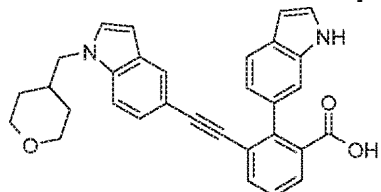
2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$

12.74 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.64 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.41 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.49 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.41 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.85-3.71 (m, 2H), 3.17 (td,  $J = 11.5, 2.5$  Hz, 2H), 2.06 (ddd,  $J = 11.4, 7.2, 4.0$  Hz, 1H), 1.36-1.18 (m, 4H). MS  $m/z$  (M+H) 476.2

#### 【 0 2 8 8 】

実施例18：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イルエチニル]-安息香酸



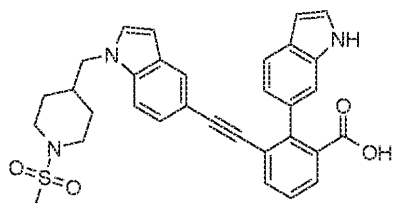
2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イルエチニル]-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.68 (s, 1H),

11.21 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.38 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 8.5, 1.6$  Hz, 1H), 6.49 (ddd,  $J = 3.0, 1.9, 0.9$  Hz, 1H), 6.35 (dd,  $J = 3.1, 0.8$  Hz, 1H), 4.03 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.16 (td,  $J = 11.4, 2.7$  Hz, 2H), 2.06-1.89 (m, 1H), 1.38-1.18 (m, 4H). MS  $m/z$  (M+H) 475.2

#### 【 0 2 8 9 】

実施例19：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イルエチニル]-安息香酸

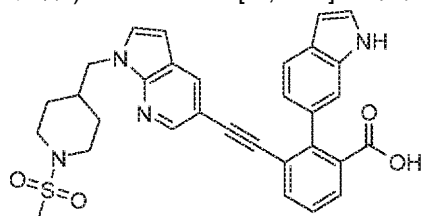


2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イルエチニル]-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.68 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.50-7.33 (m, 6H), 7.04 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz, 1H), 6.52-6.47 (m, 1H), 6.36 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 4.07 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.50 (d,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.57 (td,  $J = 12.0, 2.5$  Hz, 2H), 1.86 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 1.56-1.43 (m, 2H), 1.26 (dd,  $J = 13.4, 9.5$  Hz, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 552.3

# 【 0 2 9 0 】

実施例20：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-安息香酸

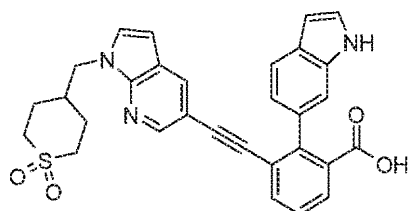


2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

$\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.71 (s, 1H), 11.21 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.66 (dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.55-7.24 (m, 3H), 7.05 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 6.49 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.42 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.49 (d,  $J = 11.8$  Hz, 2H), 2.73-2.52 (m, 5H), 1.97 (m, 1H), 1.49 (d,  $J = 12.6$  Hz, 2H), 1.24 (m, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 553.2

# 【 0 2 9 1 】

実施例21：3-[1-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1<sup>6</sup>-チオピラン-4-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



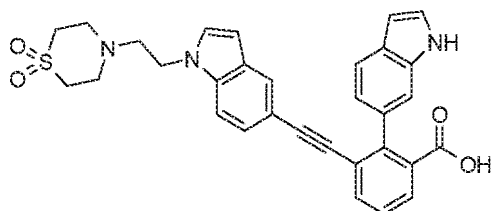
3-[1-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1<sup>6</sup>-チオピラン-4-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400

MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.75 (s, 1H), 11.21 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.75 (dt,  $J = 3.9, 2.2$  Hz, 2H), 7.65 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.53-7.37 (m, 3H), 7.05 (dd,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.49 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.43 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 4.18 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.02 (qd,  $J = 12.7, 9.4$  Hz, 4H), 2.17 (ddt,  $J = 12.1, 8.2, 4.1$  Hz, 1H), 1.76 (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H), 1.72-1.51 (m, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 524.5

# 【 0 2 9 2 】

実施例22：3-{1-[2-(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イル)-エチル]-1H-インドール-5-イル-エチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



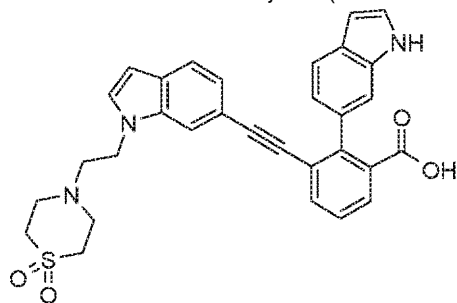
3-{1-[2-(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イル)-エチル]-1H-インドール-5-イル-エチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

11.20 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 5H), 7.33 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.99 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.81 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H). MS *m/z* (M-H) 536.3

#### 【 0 2 9 3 】

実施例23：3-{1-[2-(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イル)-エチル]-1H-インドール-6-イルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



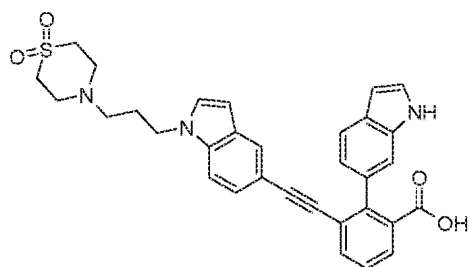
3-{1-[2-(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イル)-エチル]-1H-インドール-6-イルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

12.68 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.96 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 2.87 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H). MS *m/z* (M+H) 538.2

#### 【 0 2 9 4 】

実施例24：3-{1-[3-(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イル)-プロピル]-1H-インドール-5-イル-エチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



3-{1-[3-(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イル)-プロピル]-1H-インドール-5-イル-エチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

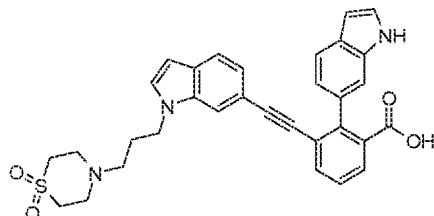


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$

12.64 (brs, 1H), 11.19 (s, 1H), 7.68-7.56 (m, 3H), 7.45-7.33 (m, 6H), 7.05 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.74 (m, 4H), 2.25 (t, 2H), 1.84 (t, 2H), MS  $m/z$  (M-H) 550.3

【 0 2 9 5 】

実施例25 : 3-{1-[3-(1,1-ジオキソ-1 $^6$ -チオモルホリン-4-イル)-プロピル]-1H-インドール-6-イル-エチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



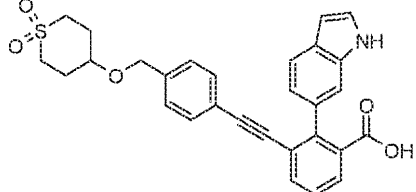
3-{1-[3-(1,1-ジオキソ-1 $^6$ -チオモルホリン-4-イル)-プロピル]-1H-インドール-6-イル-エチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$

12.71 (brs, 1H), 11.21 (s, 1H), 7.74 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.64-5.59 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 7.06 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.40 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 4.12 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 3.03 3.01 (m, 4H), 2.73-2.71 (m, 4H), 2.21 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 1.80 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H). MS  $m/z$  (M-H) 550.2

【 0 2 9 6 】

実施例26 : 3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1 $^6$ -チオピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1 $^6$ -チオピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.70 (brs,

1H), 11.20 (s, 1H, NH), 7.74 (dd,  $J=6.8, 0.8$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J=7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.27 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.03 (dd,  $J=8.4, 1.6$  Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.13-2.99 (m, 4H), 2.13-2.04 (m, 4H). MS  $m/z$  (M+H) 500.1

【 0 2 9 7 】

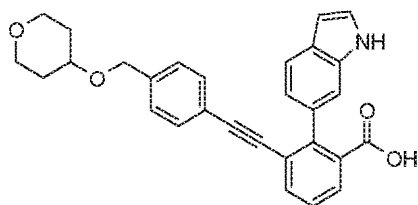
実施例27 : 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸

10

20

30

40

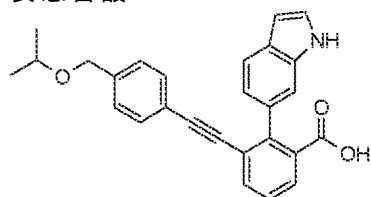


2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.76 (brs, 1H), 11.18 (s, 1H, NH), 7.73 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (t,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.03 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.51 (q,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 3.32-3.28 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.46-1.42 (m, 2H). MS  $m/z$  (M-H) 450.2

#### 【 0 2 9 8 】

実施例28：2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-イソプロポキシメチル-フェニルエチニル)-安息香酸

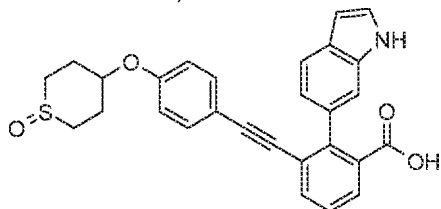


2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-イソプロポキシメチル-フェニルエチニル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-イソプロポキシメチル-フェニルエチニル)-安息香酸メチルエステル。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.75 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 7.73 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.49-7.36 (m, 3H), 7.22 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.02 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.59 (p,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 1.11 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H). MS  $m/z$  (M-H) 408.3

#### 【 0 2 9 9 】

実施例29：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(1-オキソ-ヘキサヒドロ-1,4-チオピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-安息香酸

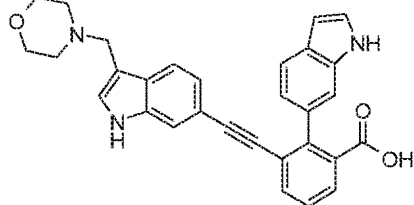


2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(1-オキソ-ヘキサヒドロ-1,4-チオピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.70 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 7.71 (dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H), 7.02 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 6.47 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.69 (dt,  $J = 5.6, 2.8$  Hz, 1H), 2.90 (td,  $J = 12.9, 11.9, 3.1$  Hz, 2H), 2.68 (ddd,  $J = 12.9, 5.1, 2.5$  Hz, 2H), 2.31 (ddt,  $J = 14.7, 12.0, 2.9$  Hz, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 470.1

## 【 0 3 0 0 】

実施例30：2-(1H-インドール-6-イル)-3-(3-(3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-6-イルエチニル)-安息香酸



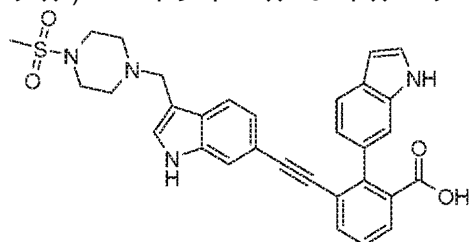
2-(1H-インドール-6-イル)-3-(3-(3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-6-イルエチニル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。 10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.64 (s, 1H), 11.20 (s, 1H),

11.08 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J=7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 7.52 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.50-7.37 (m, 3H), 7.31 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.07 (dd,  $J=8.2, 1.6$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J=8.2, 1.4$  Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.60-3.48 (m, 6H), 2.34 (s, 4H). MS  $m/z$  (M+H) 476.2

## 【 0 3 0 1 】

実施例31：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[3-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-安息香酸



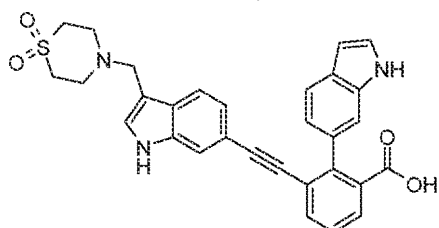
2-(1H-インドール-6-イル)-3-[3-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。 20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.69 (bs,

1H), 11.20 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.75 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J=13.6, 7.9$  Hz, 1H), 7.55-7.41 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.07 (dd,  $J=8.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.44 (s, 4H). MS  $m/z$  (M-H) 552.0 30

## 【 0 3 0 2 】

実施例32：3-[3-(1,1-ジオキソ-1 $^6$ -チオモルホリン-4-イルメチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



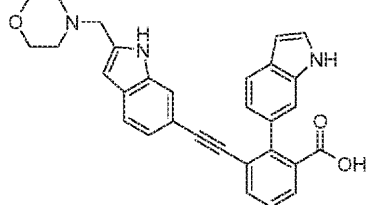
3-[3-(1,1-ジオキソ-1 $^6$ -チオモルホリン-4-イルメチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。 40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.61 (s,

1H), 11.19 (t,  $J=2.1$  Hz, 1H), 11.12 (s, 1H), 7.75 (dd,  $J=7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.67-7.52 (m, 3H), 7.50-7.33 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.07 (dd,  $J=8.2, 1.6$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=8.2, 1.4$  Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 3.05 (d,  $J=10.7$  Hz, 2H), 2.85 (d,  $J=4.6$  Hz, 4H). MS  $m/z$  (M-H) 522.6 50

## 【 0 3 0 3 】

実施例33：2-(1H-インドール-6-イル)-3-(2-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-6-イルエチニル)-安息香酸



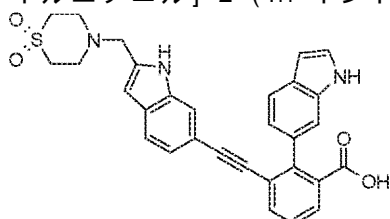
2-(1H-インドール-6-イル)-3-(2-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-6-イルエチニル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。 10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.70 (ddd,  $J = 17.5, 7.7, 1.4$  Hz,

2H), 7.60 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.49-7.34 (m, 3H), 7.28 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.17-7.07 (m, 2H), 6.77 (dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.51 (dd,  $J = 3.2, 1.0$  Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.06 (s, 4H). MS  $m/z$  (M-H) 474.8

## 【 0 3 0 4 】

実施例34：3-[2-(1,1-ジオキソ-1 $^6$ -チオモルホリン-4-イルメチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



3-[2-(1,1-ジオキソ-1 $^6$ -チオモルホリン-4-イルメチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。 20

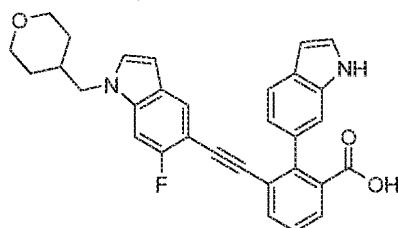
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.69 (s,

1H), 11.22-11.13 (m, 2H), 7.74 (dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (dd,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J = 8.1, 1.4$  Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.31 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.11 (t,  $J = 5.1$  Hz, 4H), 2.90 (dd,  $J = 7.0, 3.6$  Hz, 4H). 30

MS  $m/z$  (M-H) 522.4

## 【 0 3 0 5 】

実施例35：3-[1-(4-エトキシ-2-メチル-ブチル)-6-フルオロ-1H-インドール-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



3-[6-フルオロ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。 40

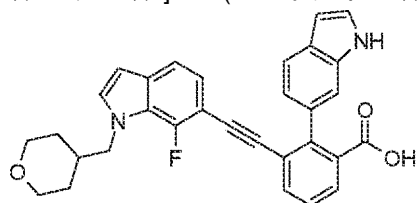
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.17 (s, 1H),

7.66 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.50-7.34 (m, 5H), 7.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.33 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 4.00 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.17 (td,  $J = 11.4, 2.7$  Hz, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.33-1.16 (m, 4H).

MS  $m/z$  (M-H) 491.4

【 0 3 0 6 】

実施例36：3-[7-フルオロ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



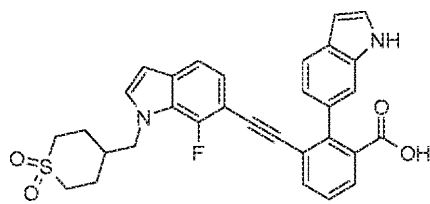
3-[7-フルオロ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.11 (s, 1H),

$\delta$  7.53 (s, 1H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.41-7.24 (m, 3H), 7.22 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.67 (dd,  $J = 8.2, 5.9$  Hz, 1H), 6.43 (dt,  $J = 18.8, 2.5$  Hz, 2H), 4.11 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.81 (dd,  $J = 10.9, 3.6$  Hz, 2H), 3.20 (m, 2H), 1.93 (bs, 1H), 1.26 (dt,  $J = 13.7, 6.5$  Hz, 4H). MS  $m/z$  (M+H) 493.3

【 0 3 0 7 】

実施例37：3-[1-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1 $^6$ -チオピラン-4-イルメチル)-7-フルオロ-1H-インドール-6-イルエチニル]-2-(1H-インドール-1)-安息香酸



3-[1-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1 $^6$ -チオピラン-4-イルメチル)-7-フルオロ-1H-インドール-6-イルエチニル]-2-(1H-インドール-1)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$

11.12 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52-7.37 (m, 3H), 7.30 (dd,  $J = 5.4, 2.5$  Hz, 2H), 7.27-7.12 (m, 3H), 6.68 (dd,  $J = 8.2, 5.8$  Hz, 1H), 6.46 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.41 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.17 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.28-2.87 (m, 4H), 2.05 (s, 1H), 1.71 (q,  $J = 13.9, 11.9$  Hz, 4H). MS  $m/z$  (M+H) 541.3

【 0 3 0 8 】

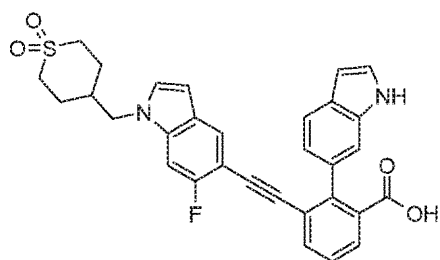
実施例38：3-[1-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1 $^6$ -チオピラン-4-イルメチル)-6-フルオロ-1H-インドール-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸

10

20

30

40



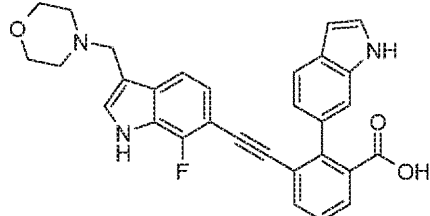
3-[1-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1<sup>6</sup>-チオピラン-4-イルメチル)-6-フルオロ-1H-インドール-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-

*d*<sub>6</sub>) δ 12.70 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60-7.34 (m, 6H), 7.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.47 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.05-2.99 (m, 4H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.75 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 1.65 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H). MS *m/z* (M+H) 541.3

#### 【 0 3 0 9 】

実施例39：3-(7-フルオロ-3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-6-イルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



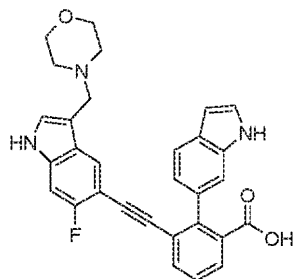
3-(7-フルオロ-3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-6-イルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.65 (d, *J* = 2.5

Hz, 1H), 11.17 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.07 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.2, 6.1 Hz, 1H), 6.46 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.52 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.40-2.23 (m, 4H). MS *m/z* (M+H) 494.2

#### 【 0 3 1 0 】

実施例40：3-(6-フルオロ-3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-5-イルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸

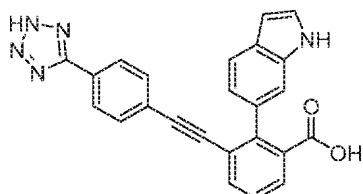


3-(6-フルオロ-3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-5-イルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.67 (s, 1H),  
 11.18 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H),  $\delta$  7.73 (dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.50-7.34 (m, 3H),  
 7.32-7.22 (m, 2H), 7.18-7.03 (m, 2H), 6.46 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.56-3.46 (m, 4H), 3.39 (bs, 2H),  
 2.30 (s, 4H). MS  $m/z$  (M+H) 494.3

【 0 3 1 1 】

実施例41：3-((4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸



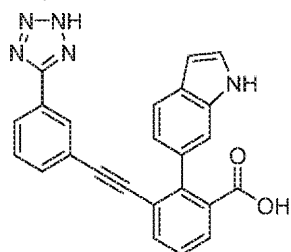
10

3-((4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  ppm 7.84 (d,  $J=8.21$  Hz, 2 H) 7.76 (d,  $J=7.62$  Hz, 2 H) 7.59-7.64 (m, 1 H) 7.42-7.50 (m, 2 H) 7.30 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H) 7.19 (d,  $J=8.21$  Hz, 2 H) 7.06 (dd,  $J=8.06, 1.32$  Hz, 1 H) 6.52 (d,  $J=3.22$  Hz, 1 H). MS  $m/z$  (M+H) 406.2

【 0 3 1 2 】

実施例42：3-((3-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸



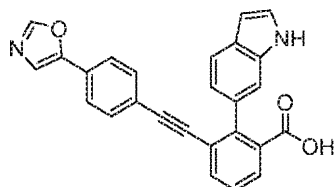
20

3-((3-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  ppm 7.87 (d,  $J=7.04$  Hz, 1 H) 7.73-7.82 (m, 3 H) 7.56-7.67 (m, 2 H) 7.36-7.49 (m, 3 H) 7.25 (br. s., 1 H) 7.16 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H) 7.07 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H) 6.47 (br. s., 1 H). MS  $m/z$  (M+H) 406.1

【 0 3 1 3 】

実施例43：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)エチニル)安息香酸



30

40

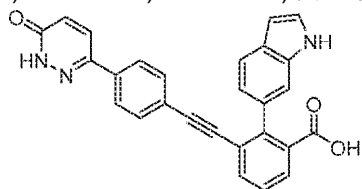
2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)エチニル)安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  ppm 8.21 (s, 1 H) 7.73 (d,  $J=7.92$  Hz, 2 H) 7.60 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.53 (d,  $J=8.21$  Hz, 2 H) 7.38-7.50 (m, 3 H) 7.29 (s, 1 H) 7.00-7.15 (m, 3 H) 6.51 (d,  $J=2.64$  Hz, 1 H). MS  $m/z$  (M+H) 405.1

【 0 3 1 4 】

50

実施例44：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)エチニル)安息香酸



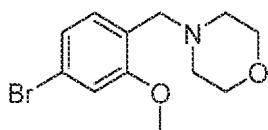
2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)エチニル)安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.95 (d,  $J=9.97$  Hz, 1 H)

7.72 (dd,  $J=11.87, 8.06$  Hz, 4 H) 7.60 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.40-7.49 (m, 2 H) 7.29 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H) 6.97-7.16 (m, 4 H) 6.51 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H). MS  $m/z$  (M+H) 432.1

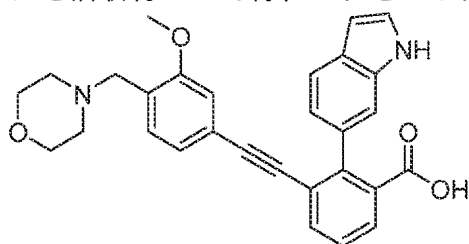
【 0 3 1 5 】

実施例45：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((3-メトキシ-4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)安息香酸



4-(4-ブromo-2-メトキシベンジル)モルホリン：

4-ブromo-2-メトキシベンズアルデヒド (214mg, 1mmol) およびモルホリン (87mg, 1mmol) を室温でテトラヒドロフランに溶解した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (254mg, 1.2mmol) を混合物に添加した。反応物を50 で18時間加熱した。次いで、飽和重炭酸ナトリウム溶液を加えて反応を停止した。酢酸エチルを反応混合物に加え、層を分離した。有機層を合わせ、濃縮して、粗生成物4-(4-ブromo-2-メトキシベンジル)モルホリンを油状物として得、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。



2-(1H-インドール-6-イル)-3-((3-メトキシ-4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)安息香酸：

4-(4-ブromo-2-メトキシベンジル)モルホリンおよび3-エチニル-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸メチルエステルを実施例1と同じ手順に従って反応させた。

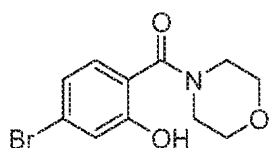
$^1\text{H NMR}$

(300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 10.61 (br. s., 1 H) 7.74 (dd,  $J=11.73, 7.62$  Hz, 2 H) 7.60 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.38-7.52 (m, 2 H) 7.19-7.31 (m, 2 H) 7.03 (dd,  $J=8.21, 1.17$  Hz, 1 H) 6.81 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H) 6.36-6.57 (m, 2 H) 4.25 (s, 2 H) 3.83 (br. s., 1 H) 3.63 (s, 3 H) 3.20 (br. s., 4 H). MS  $m/z$  (M+H) 467.2

【 0 3 1 6 】

実施例46：3-((3-ヒドロキシ-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸

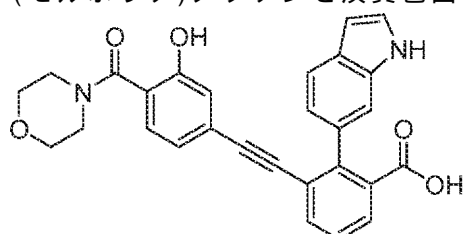




(4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)(モルホリノ)メタノン：

4-ブロモ-2-ヒドロキシ安息香酸 (215.9mg、1mmol) モルホリン (87mg、1mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (260mg、2mmol) をN,N-ジメチルホルムアミドに溶解した。1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU) (456mg、1.2mmol) を加え、反応物を周囲温度で18時間撹拌した。次に溶媒を真空下で除去した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール) で精製して、生成物(4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)(モルホリノ)メタノンを淡黄色固体として得た。

10



3-((3-ヒドロキシ-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸：

20

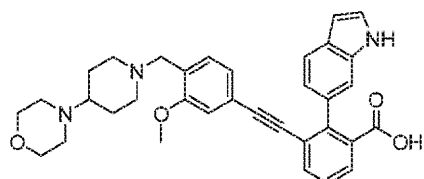
(4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)(モルホリノ)メタノンおよび3-エチニル-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸メチルエステルを、実施例1と同じ手順に従って反応させた。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.65-7.74 (m, 3 H) 7.58 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.42 (d,  $J=5.57$  Hz, 3 H) 7.25 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H) 7.08 (d,  $J=9.38$  Hz, 1 H) 7.01 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 6.57 (d,  $J=9.09$  Hz, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 3.64 (br. s., 3 H). MS  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) 467.2

#### 【 0 3 1 7 】

実施例47：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[3-メトキシ-4-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸

30



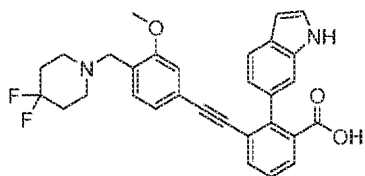
2-(1H-インドール-6-イル)-3-[3-メトキシ-4-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例45と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.75 (dd,  $J=13.49, 7.62$  Hz, 2 H) 7.58 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.36-7.49 (m, 2 H) 7.27 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H) 7.22 (d,  $J=7.62$  Hz, 1 H) 6.97 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 6.76 (d,  $J=7.62$  Hz, 1 H) 6.48 (d,  $J=3.22$  Hz, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 4.21 (s, 2 H) 3.88 (br. s., 4 H) 3.44-3.65 (m, 1 H) 3.59 (s, 3 H) 3.48-3.52 (m, 2 H) 3.22 (br. s., 3 H) 3.01 (t,  $J=12.31$  Hz, 2 H) 2.26 (d,  $J=12.61$  Hz, 2 H) 1.95 (d,  $J=11.43$  Hz, 2 H). MS  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) 550.4

40

#### 【 0 3 1 8 】

実施例48：3-((4-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)-3-メトキシフェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸



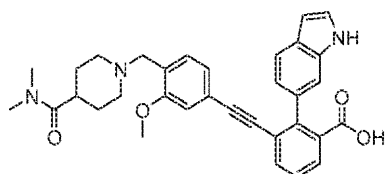
3-((4-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)-3-メトキシフェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸を、実施例45と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.74 (dd,

$J=12.31, 7.62$  Hz, 2 H) 7.60 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H) 7.38-7.50 (m, 2 H) 7.25 (d,  $J=7.62$  Hz, 2 H) 7.04-7.11 (m, 1 H) 7.02 (dd,  $J=8.21, 1.17$  Hz, 1 H) 6.81 (d,  $J=7.04$  Hz, 1 H) 6.48 (d,  $J=2.64$  Hz, 1 H) 6.43 (s, 1 H) 4.29 (s, 2 H) 3.61 (s, 3 H) 3.36 (br. s., 4 H) 2.28 (br. s., 4 H). MS  $m/z$  (M+H) 501.3

【 0 3 1 9 】

実施例49：3-((4-((4-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-メトキシフェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸



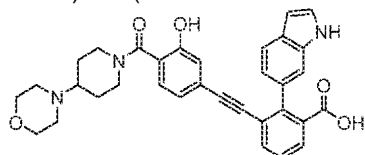
3-((4-((4-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-メトキシフェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸を、実施例45と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$

ppm 7.75 (dd,  $J=13.05, 7.77$  Hz, 2 H) 7.60 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.38-7.51 (m, 2 H) 7.20-7.33 (m, 2 H) 7.03 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 6.82 (d,  $J=7.62$  Hz, 1 H) 6.48 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 4.20 (s, 2 H) 3.62 (s, 3 H) 3.45 (d,  $J=12.90$  Hz, 1 H) 3.09 (s, 4 H) 2.99 (d,  $J=14.07$  Hz, 2 H) 2.91 (s, 4 H) 1.79-1.96 (m, 3 H). MS  $m/z$  (M+H) 536.3

【 0 3 2 0 】

実施例50：3-((3-ヒドロキシ-4-(4-モルホリノピペリジン-1-カルボニル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸



3-((3-ヒドロキシ-4-(4-モルホリノピペリジン-1-カルボニル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸を、実施例46と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.71

(d,  $J=7.62$  Hz, 3 H) 7.57 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.32-7.46 (m, 2 H) 7.25 (br. s., 1 H) 7.06 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.00 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 6.57 (d,  $J=7.62$  Hz, 1 H) 6.47 (br. s., 1 H) 3.41 (d,  $J=11.43$  Hz, 4 H) 1.64 (d,  $J=8.80$  Hz, 4 H). MS  $m/z$  (M+H) 550.2

【 0 3 2 1 】

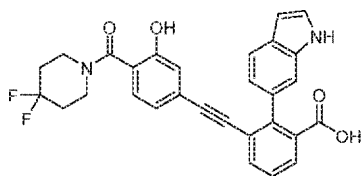
実施例51：3-((4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3-ヒドロキシフェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸

10

20

30

40



3-((4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3-ヒドロキシフェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸を、実施例46と同じ手順で調製した。

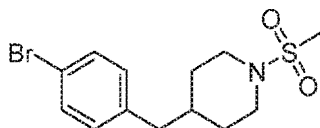
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.72 (d,

$J=7.62$  Hz, 2 H) 7.58 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.37-7.49 (m, 2 H) 7.26 (d,  $J=2.64$  Hz, 1 H) 7.04 (dd,  $J=11.87, 8.06$  Hz, 2 H) 6.65 (s, 1 H) 6.57 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H) 6.48 (d,  $J=3.22$  Hz, 1 H) 2.00 (br. s., 4 H). MS  $m/z$  (M+H) 501.2

10

### 【 0 3 2 2 】

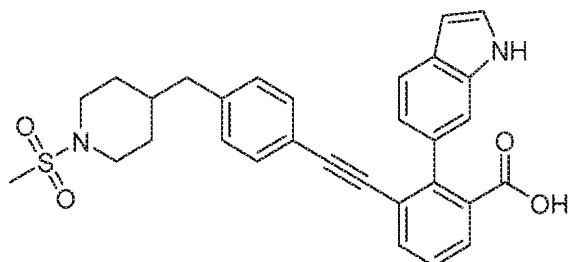
実施例52：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)フェニル)エチニル)安息香酸



20

4-(4-ブromo-ベンジル)-1-メタンスルホニル-ピペリジン：

4-(4-ブromoベンジル)ピペリジン (253mg、1mmol) およびトリエチルアミン (80mg、1.2mmol) のジクロロメタン (2mL) 溶液に0 で塩化メタンスルホニル (171mg、1.5mmol) をゆっくり加えた。反応物を室温まで温め、16時間撹拌した。水 (2mL) を加え、層を分離した。水層を2×3mLのジクロロメタンで抽出した。合わせた溶媒を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で除去した。粗物質をさらに精製することなく次の工程で使用した。



30

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)フェニル)エチニル)安息香酸：

4-(4-ブromo-ベンジル)-1-メタンスルホニル-ピペリジンおよび3-エチニル-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸メチルエステルを実施例1と同じ手順に従って反応させた。

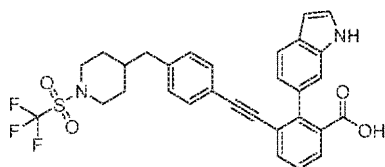
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.27 (br. s., 1 H) 7.68-7.85 (m, 3

H) 7.64 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.31-7.43 (m, 2 H) 7.09-7.20 (m, 2 H) 6.55 (br. s., 1 H) 6.11 (br. s., 2 H) 3.71 (d,  $J=12.02$  Hz, 2 H) 2.71 (s, 3 H) 2.37-2.61 (m, 5 H) 1.64 (d,  $J=12.90$  Hz, 2 H) 1.44-1.57 (m, 1 H) 1.17-1.39 (m, 2 H). MS  $m/z$  (M+H) 513.1

40

### 【 0 3 2 3 】

実施例53：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-((1-(トリフルオロメチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)フェニル)エチニル)安息香酸



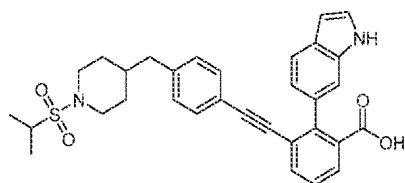
2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-((1-(トリフルオロメチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)フェニル)エチニル)安息香酸を、実施例52と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.21

(br. s., 1 H) 7.83 (d,  $J=7.62$  Hz, 1 H) 7.74 (d,  $J=7.62$  Hz, 1 H) 7.65 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.31-7.45 (m, 2 H) 7.10-7.21 (m, 2 H) 6.56 (br. s., 1 H) 6.27 (br. s., 3 H) 3.89 (d,  $J=12.90$  Hz, 2 H) 2.92 (t,  $J=12.31$  Hz, 2 H) 2.49 (d,  $J=6.74$  Hz, 2 H) 1.53-1.72 (m, 3 H) 1.12-1.34 (m, 2 H). MS  $m/z$  (M+H) 557.1

【 0 3 2 4 】

実施例54：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-((1-(イソプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)フェニル)エチニル)安息香酸



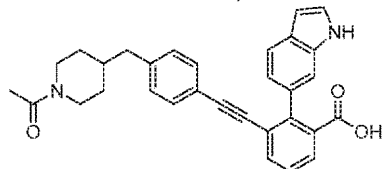
2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-((1-(イソプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)フェニル)エチニル)安息香酸を、実施例52と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.25 (br. s.,

1 H) 7.83 (d,  $J=7.62$  Hz, 1 H) 7.74 (d,  $J=7.62$  Hz, 1 H) 7.65 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H) 7.33-7.42 (m, 2 H) 7.09-7.22 (m, 2 H) 6.56 (br. s., 1 H) 5.90 (br. s., 2 H) 3.74 (d,  $J=12.61$  Hz, 2 H) 3.13 (quin,  $J=6.82$  Hz, 1 H) 2.74 (t,  $J=11.87$  Hz, 2 H) 2.46 (d,  $J=6.74$  Hz, 2 H) 1.49-1.63 (m, 3 H) 1.12-1.36 (m, 8 H). MS  $m/z$  (M+H) 541

【 0 3 2 5 】

実施例55：3-((4-((1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸



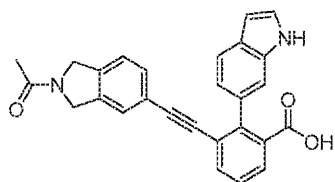
3-((4-((1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸を、実施例52と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.24 (br. s., 1 H) 7.83 (d,

$J=7.62$  Hz, 1 H) 7.74 (d,  $J=7.62$  Hz, 1 H) 7.65 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H) 7.33-7.41 (m, 2 H) 7.16-7.19 (m, 2 H) 6.96-6.93 (m, 4 H) 6.55 (s, 1 H) 4.49-4.52 (m, 1 H) 3.71-3.75 (m, 1 H) 2.90-2.98 (m, 2 H) 2.44-2.46 (m, 3 H) 2.07 (s, 3 H) 1.61-1.64 (m, 3 H) 1.08-1.12 (m, 2 H). MS  $m/z$  (M+H) 477.2

【 0 3 2 6 】

実施例56：3-((2-アセチルイソインドリン-5-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸

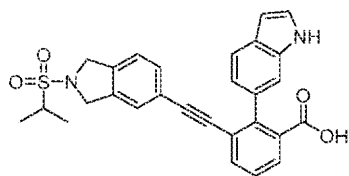


3-((2-アセチルイソインドリン-5-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸を、実施例52と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.77 (d,  $J=7.92$  Hz, 2 H) 7.64 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H) 7.44-7.54 (m, 2 H) 7.37 (br. s., 1 H) 7.22 (d,  $J=4.69$  Hz, 1 H) 7.02-7.12 (m, 2 H) 6.98 (br. s., 1 H) 6.55 (br. s., 1 H) 2.63 (d,  $J=1.47$  Hz, 4 H) 2.15 (s, 3 H). MS  $m/z$  (M+H) 421.1

【 0 3 2 7 】

実施例57：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(イソプロピルスルホニル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸

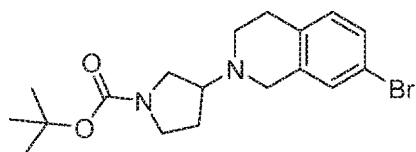


2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(イソプロピルスルホニル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸を、実施例52と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.21 (br. s., 1 H) 7.89 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H) 7.75 (d,  $J=7.62$  Hz, 1 H) 7.68 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.37-7.48 (m, 3 H) 7.15 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 6.99-7.07 (m, 1 H) 6.89-6.98 (m, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.61 (br. s., 1 H) 4.68 (s, 2 H) 4.59 (s, 2 H) 3.31 (dt,  $J=13.71, 6.78$  Hz, 1 H) 1.38 (d,  $J=7.04$  Hz, 6 H). MS  $m/z$  (M+H) 485.2

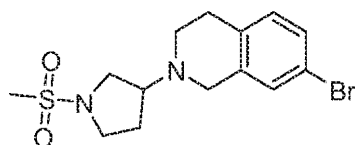
【 0 3 2 8 】

実施例58：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸



7-ブromo-2-(ピロリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン：

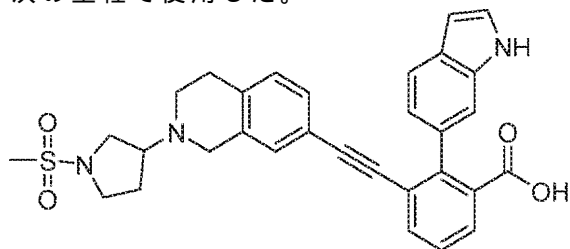
7-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン (211mg、1mmol) および3-オキソピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (185mg、1mmol) を1,2-ジクロロエタンに室温で溶解した。  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (254mg、1.2mmol) および1滴の酢酸を混合物に添加した。反応物を室温で18時間撹拌した。次いで、飽和重炭酸ナトリウム溶液を加えて反応を停止した。酢酸エチルを反応混合物に加え、層を分離した。有機層を合わせ、濃縮して粗物質を得た。粗物質をジオキサン (2mL) 中の4N HClと共に18時間撹拌した。  $\text{pH} = 10$ になるまで反応物を2N水酸化ナトリウム溶液で塩基性化した。次いで、反応物を3×10mlの塩化メチレンで抽出した。合わせた塩化メチレンを硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。



7-ブromo-2-(1-メタンスルホニル-ピロリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン：

7-ブromo-2-(ピロリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (280mg、1mmol

）およびトリエチルアミン（80mg、1.2mmol）のジクロロメタン（2mL）溶液に0 で塩化メタンスルホニル（171mg、1.5mmol）をゆっくり加えた。反応物を室温に温め、16時間攪拌した。水（2mL）を加え、層を分離した。水層を2×3mLのジクロロメタンで抽出した。合わせた溶媒を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で除去し、粗物質をそれ以上精製せずに次の工程で使用了。



10

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸：

7-プロモ-2-(1-メタンスルホニル-ピロリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンおよび3-エチニル-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸メチルエステルを、実施例1と同じ手順に従って反応させた

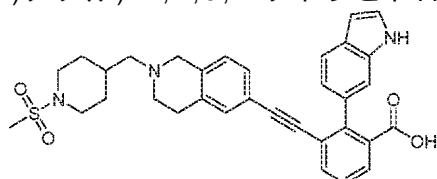
$^1\text{H}$  NMR (300

MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.72 (dd,  $J=15.83, 7.62$  Hz, 2 H) 7.59 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H) 7.27-7.49 (m, 3 H) 6.96-7.19 (m, 3 H) 6.63 (s, 1 H) 6.53 (d,  $J=3.22$  Hz, 1 H) 4.26 (d,  $J=2.35$  Hz, 2 H) 4.01-4.15 (m, 1 H) 3.85 (dd,  $J=10.85, 7.62$  Hz, 1 H) 3.49-3.68 (m, 4 H) 3.33-3.47 (m, 1 H) 3.13 (t,  $J=6.16$  Hz, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 2.47-2.63 (m, 1 H) 2.17-2.36 (m, 1 H). MS  $m/z$  (M+H) 540.2

20

#### 【 0 3 2 9 】

実施例59：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸



30

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸を、実施例58と同じ手順で調製した。

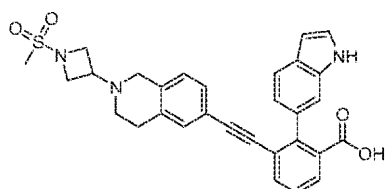
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

$\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.72 (dd,  $J=9.97, 7.92$  Hz, 2 H) 7.58 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.36-7.49 (m, 2 H) 7.29 (d,  $J=3.23$  Hz, 1 H) 6.90-7.11 (m, 3 H) 6.76 (s, 1 H) 6.51 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H) 4.35 (br. s., 1 H) 3.72 (d,  $J=12.02$  Hz, 2 H) 3.49 (br. s., 1 H) 3.12 (d,  $J=6.74$  Hz, 2 H) 2.97 (br. s., 2 H) 2.59-2.88 (m, 5 H) 2.05 (dd,  $J=10.85, 7.33$  Hz, 1 H) 1.86 (d,  $J=12.61$  Hz, 2 H) 1.34 (qd,  $J=12.22, 3.81$  Hz, 2 H). MS  $m/z$  (M+H) 568.2

40

#### 【 0 3 3 0 】

実施例60：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸



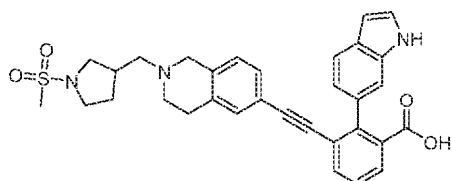
2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸を、実施例58と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

$\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.73 (dd,  $J=12.17, 7.77$  Hz, 2 H) 7.58 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.38-7.50 (m, 2 H) 7.28 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H) 6.92-7.07 (m, 3 H) 6.77 (s, 1 H) 6.50 (d,  $J=3.22$  Hz, 1 H) 4.29 (s, 2 H) 4.11-4.26 (m, 5 H) 3.41 (t,  $J=6.16$  Hz, 2 H) 2.92-3.03 (m, 5 H). MS  $m/z$  ( $M+H$ ) 526.1

【0331】

実施例61：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸



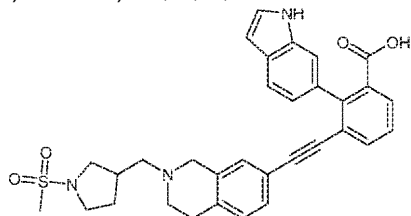
2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸を、実施例58と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

$\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.72 (dd,  $J=10.85, 7.92$  Hz, 2 H) 7.58 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.39-7.48 (m, 2 H) 7.29 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H) 6.90-7.10 (m, 3 H) 6.76 (s, 1 H) 6.50 (d,  $J=2.64$  Hz, 1 H) 4.38 (br. s., 2 H) 3.40-3.69 (m, 5 H) 2.95-3.14 (m, 4 H) 2.89 (s, 3 H) 2.71-2.84 (m, 1 H) 2.14-2.35 (m, 1 H) 1.67-1.83 (m, 1 H). MS  $m/z$  ( $M+H$ ) 554.2

【0332】

実施例62：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸



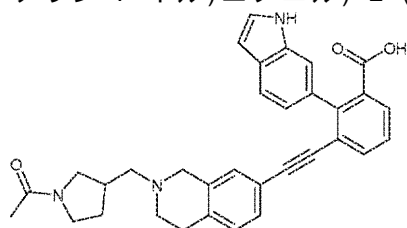
2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸を、実施例58と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

$\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.71 (dd,  $J=12.31, 7.62$  Hz, 2 H) 7.58 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H) 7.37-7.49 (m, 2 H) 7.25-7.36 (m, 1 H) 6.95-7.12 (m, 3 H) 6.69 (s, 1 H) 6.52 (d,  $J=3.22$  Hz, 1 H) 4.22 (br. s., 2 H) 3.62 (dd,  $J=9.97, 7.33$  Hz, 1 H) 3.47 (td,  $J=9.16, 3.37$  Hz, 3 H) 2.98-3.14 (m, 3 H) 2.90 (s, 3 H) 2.71-2.87 (m, 1 H) 2.15-2.28 (m, 1 H) 1.64-1.85 (m, 1 H). MS  $m/z$  ( $M+H$ ) 554.2

## 【 0 3 3 3 】

実施例63：3-((2-((1-アセチルピロリジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸



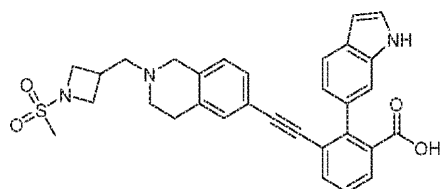
3-((2-((1-アセチルピロリジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸を、実施例58と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$

ppm 7.71 (dd,  $J=11.58$ , 7.77 Hz, 2 H) 7.58 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.34-7.47 (m, 2 H) 7.24-7.33 (m, 1 H) 6.94-7.15 (m, 3 H) 6.72 (d,  $J=15.83$  Hz, 1 H) 6.39-6.55 (m, 1 H) 4.23 (br. s., 2 H) 3.73-3.87 (m, 1 H) 3.43-3.69 (m, 4 H) 3.15-3.25 (m, 1 H) 2.95-3.15 (m, 3 H) 2.57-2.88 (m, 1 H) 2.11-2.32 (m, 1 H) 2.04 (m, 3 H) 1.60-1.90 (m, 1 H). MS  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) 518.2

## 【 0 3 3 4 】

実施例64：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸



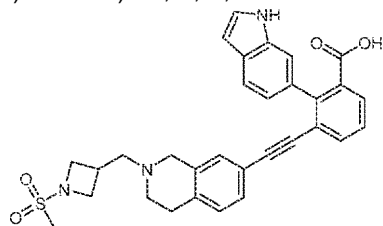
2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸を、実施例58と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

$\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.68-7.79 (m, 2 H) 7.58 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.35-7.49 (m, 2 H) 7.28 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H) 6.99-7.08 (m, 2 H) 6.88-6.99 (m, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.50 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H) 4.34 (s, 2 H) 4.10 (t,  $J=8.21$  Hz, 2 H) 3.78 (dd,  $J=7.92$ , 6.45 Hz, 2 H) 3.38-3.61 (m, 4 H) 3.09-3.25 (m, 1 H) 2.99 (t,  $J=6.16$  Hz, 2 H) 2.94 (s, 3 H). MS  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) 540.2

## 【 0 3 3 5 】

実施例65：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸



2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸を、実施例58と同じ手順で調製した。

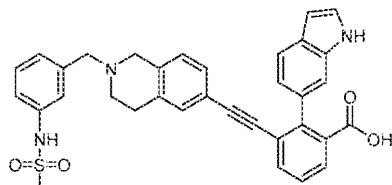


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

$\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.67-7.78 (m, 2 H) 7.59 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H) 7.36-7.47 (m, 2 H) 7.31 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H) 6.89-7.13 (m, 3 H) 6.71 (s, 1 H) 6.52 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H) 4.05-4.24 (m, 4 H) 3.79 (dd,  $J=8.06$ , 6.60 Hz, 2 H) 3.43-3.59 (m, 4 H) 3.05-3.24 (m, 3 H) 2.96 (s, 3 H). MS  $m/z$  ( $M+H$ ) 540.2

【 0 3 3 6 】

実施例66：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(3-(メチルスルホンアミド)ベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸



10

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(3-(メチルスルホンアミド)ベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸を、実施例58と同じ手順で調製した。

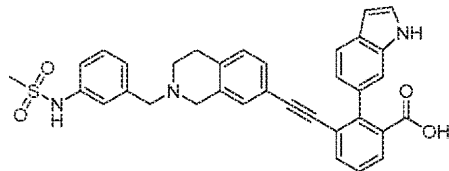
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

$\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.768-7.75 (m, 2 H) 7.57 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.38-7.50 (m, 4 H) 7.23-7.35 (m, 3 H) 6.90-7.03 (m, 3 H) 6.75 (s, 1 H) 6.49 (d,  $J=2.64$  Hz, 1 H) 4.39 (s, 2 H) 4.29 (s, 2 H) 3.50 (br. s., 2 H) 2.91-3.06 (m, 5 H). MS  $m/z$  ( $M+H$ ) 576.2

20

【 0 3 3 7 】

実施例67：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(3-(メチルスルホンアミド)ベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸



2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(3-(メチルスルホンアミド)ベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸を、実施例58と同じ手順で調製した。

30

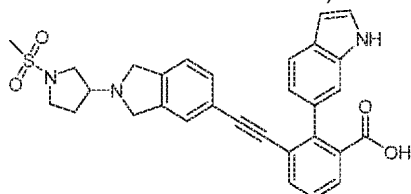
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

$\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.74 (dd,  $J=7.77$ , 1.03 Hz, 1 H) 7.67 (dd,  $J=7.77$ , 1.03 Hz, 1 H) 7.50-7.57 (m, 2 H) 7.48 (s, 1 H) 7.34-7.46 (m, 3 H) 7.30 (d,  $J=7.62$  Hz, 1 H) 7.17 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H) 7.04-7.12 (m, 1 H) 6.91-7.04 (m, 2 H) 6.33-6.45 (m, 2 H) 4.40 (s, 2 H) 4.08 (s, 2 H) 3.53 (br. s., 2 H) 3.09 (t,  $J=6.16$  Hz, 2 H) 2.99-3.05 (m, 3 H). MS  $m/z$  ( $M+H$ ) 576.2

【 0 3 3 8 】

実施例68：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸

40



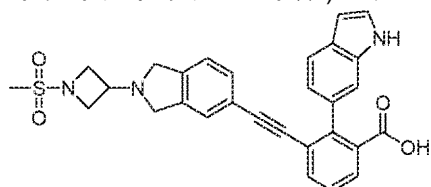
2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸を、実施例58と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.73 (t,  $J=7.92$  Hz, 2 H) 7.58 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.37-7.50 (m, 2 H) 7.27-7.31 (m, 1 H) 7.23 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H) 7.00-7.12 (m, 2 H) 6.97 (s, 1 H) 6.50 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H) 4.54-4.72 (m, 4 H) 4.12-4.31 (m, 1 H) 3.76 (dd,  $J=11.29, 6.89$  Hz, 1 H) 3.51-3.67 (m, 2 H) 3.34-3.47 (m, 1 H) 2.96 (s, 3 H) 2.43-2.65 (m, 1 H) 2.14-2.36 (m, 1 H). MS  $m/z$  (M+H) 556.3

【 0 3 3 9 】

実施例69：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸

10



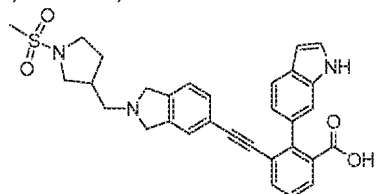
2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸を、実施例58と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.73 (t,  $J=7.77$  Hz, 2 H) 7.57 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.35-7.48 (m, 2 H) 7.17-7.31 (m, 2 H) 6.90-7.12 (m, 3 H) 6.49 (d,  $J=3.22$  Hz, 1 H) 4.62 (s, 2 H) 4.55 (s, 2 H) 4.19-4.33 (m, 3 H) 4.05-4.19 (m, 2 H) 2.91-3.05 (m, 3 H). MS  $m/z$  (M+H) 512

20

【 0 3 4 0 】

実施例70：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)メチル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸



30

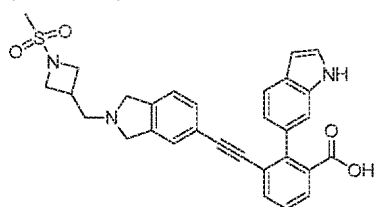
2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)メチル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸を、実施例58と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.73 (t,  $J=7.92$  Hz, 2 H) 7.58 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H) 7.39-7.49 (m, 2 H) 7.21-7.34 (m, 2 H) 6.86-7.15 (m, 3 H) 6.50 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H) 4.51-4.73 (m, 3 H) 3.63 (dd,  $J=9.82, 7.48$  Hz, 1 H) 3.44-3.57 (m, 3 H) 3.34-3.42 (m, 1 H) 3.05-3.16 (m, 1 H) 2.91 (s, 3 H) 2.64-2.83 (m, 1 H) 2.15-2.36 (m, 1 H) 1.70-1.94 (m, 1 H). MS  $m/z$  (M+H) 540.2

40

【 0 3 4 1 】

実施例71：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸



2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸

50

イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸を、実施例58と同じ手順で調製した。

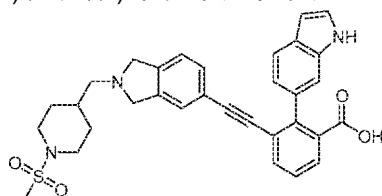
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.73

(t,  $J=8.21$  Hz, 2 H) 7.58 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.37-7.48 (m, 2 H) 7.18-7.32 (m, 2 H) 7.01-7.12 (m, 2 H) 6.95 (s, 1 H) 6.50 (d,  $J=2.93$  Hz, 0 H) 4.64 (br. s., 2 H) 4.57 (br. s., 2 H) 4.09 (t,  $J=8.21$  Hz, 2 H) 3.79 (dd,  $J=8.06, 6.30$  Hz, 2 H) 3.70 (d,  $J=7.04$  Hz, 2 H) 3.03-3.16 (m, 1 H) 2.95 (s, 3 H). MS  $m/z$  (M+H) 526.2

【 0 3 4 2 】

実施例72：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸

10



2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸を、実施例58と同じ手順で調製した。

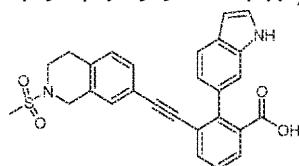
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.74

(t,  $J=7.92$  Hz, 2 H) 7.58 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.37-7.50 (m, 2 H) 7.18-7.33 (m, 2 H) 7.01-7.15 (m, 2 H) 6.98 (s, 1 H) 6.50 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H) 4.65 (d,  $J=19.06$  Hz, 2 H) 3.78 (d,  $J=11.73$  Hz, 2 H) 3.36 (d,  $J=7.04$  Hz, 2 H) 2.72-2.89 (m, 5 H) 1.86-2.08 (m, 3 H) 1.30-1.49 (m, 2 H). MS  $m/z$  (M+H) 554.2

20

【 0 3 4 3 】

実施例73：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸



30

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸を、実施例52と同じ手順で調製した。

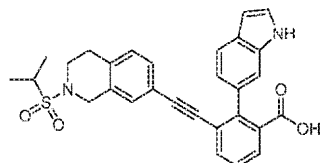
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.71 (dd,

$J=10.11, 7.77$  Hz, 2 H) 7.59 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.37-7.47 (m, 2 H) 7.30 (s, 1 H) 7.00 (d,  $J=9.67$  Hz, 2 H) 6.83-6.93 (m, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 4.18 (s, 2 H) 3.45 (t,  $J=5.86$  Hz, 2 H) 2.82-2.91 (m, 5 H). MS  $m/z$  (M+H) 471.2

【 0 3 4 4 】

実施例74：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(イソプロピルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸

40



2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(イソプロピルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸を、実施例52と同じ手順で調製した。

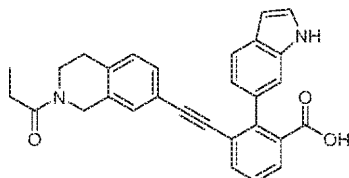
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.63-7.75

(m, 2 H) 7.58 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.24-7.47 (m, 3 H) 7.01 (dd,  $J=8.21$ , 1.17 Hz, 1 H) 6.79-6.96 (m, 2 H) 6.48 (s, 1 H) 4.22 (s, 2 H) 3.49 (t,  $J=5.86$  Hz, 2 H) 2.77 (t,  $J=5.86$  Hz, 2 H) 1.17-1.36 (m, 6 H).

MS  $m/z$  (M+H) 499.1

【 0 3 4 5 】

実施例75：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸



10

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸を、実施例52と同じ手順で調製した。

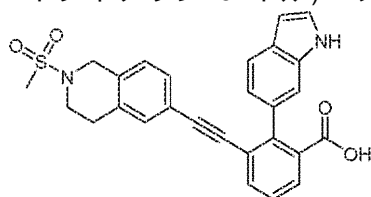
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.63-7.75 (m, 2

H) 7.58 (dd,  $J=8.06$ , 2.78 Hz, 1 H) 7.35-7.49 (m, 2 H) 7.30 (s, 1 H) 7.01 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 6.89-6.98 (m, 1 H) 6.75-6.89 (m, 1 H) 6.49-6.66 (m, 1 H) 4.39 (d,  $J=18.47$  Hz, 2 H) 3.66 (t,  $J=5.86$  Hz, 1 H) 3.58 (t,  $J=5.86$  Hz, 1 H) 2.64-2.80 (m, 2 H) 2.41 (qd,  $J=7.43$ , 2.93 Hz, 2 H) 1.11 (t,  $J=7.48$  Hz, 3 H). MS  $m/z$  (M+H) 449.3

20

【 0 3 4 6 】

実施例76：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸



30

2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸を、実施例52と同じ手順で調製した。

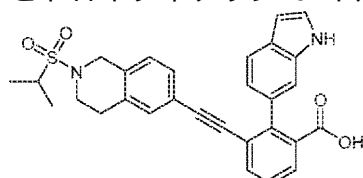
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.63-7.74

(m, 2 H) 7.58 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.34-7.48 (m, 2 H) 7.28 (s, 1 H) 7.02 (dd,  $J=8.21$ , 1.17 Hz, 1 H) 6.87 (q,  $J=8.60$  Hz, 2 H) 6.66 (s, 1 H) 4.28 (s, 2 H) 3.38 (t,  $J=5.86$  Hz, 2 H) 2.81 (s, 3 H) 2.70 (t,  $J=5.86$  Hz, 2 H). MS  $m/z$  (M+H) 471.1

【 0 3 4 7 】

実施例77：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(イソプロピルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸

40



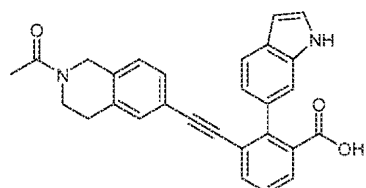
2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(イソプロピルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸を、実施例52と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.35-7.77

(m, 5 H) 7.28 (s, 1 H) 7.02 (dd,  $J=8.06, 1.32$  Hz, 1 H) 6.82-6.96 (m, 2 H) 6.66 (s, 1 H) 4.40 (s, 2 H) 3.51 (t,  $J=6.01$  Hz, 2 H) 2.68 (t,  $J=5.86$  Hz, 2 H) 1.27 (d,  $J=6.74$  Hz, 6 H). MS  $m/z$  (M+H) 499.2

【 0 3 4 8 】

実施例78：3-((2-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸



10

3-((2-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸を、実施例52と同じ手順で調製した。

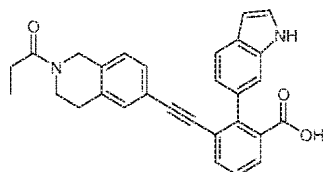
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.70 (t,  $J=8.06$  Hz, 2 H)

7.58 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H) 7.35-7.51 (m, 2 H) 7.28 (s, 1 H) 6.83-7.08 (m, 3 H) 6.68 (s, 1 H) 4.57 (br. s., 2 H) 3.48-3.77 (m, 2 H) 2.69 (t,  $J=5.57$  Hz, 1 H) 2.61 (t,  $J=5.72$  Hz, 1 H) 2.12 (s, 3 H). MS  $m/z$  (M+H) 435.2

【 0 3 4 9 】

20

実施例79：2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸



2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸を、実施例52と同じ手順で調製した。

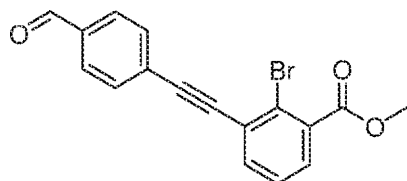
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.63-7.75 (m, 2

30

H) 7.58 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 7.34-7.48 (m, 2 H) 7.28 (s, 1 H) 7.02 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H) 6.80-6.98 (m, 2 H) 6.66 (s, 1 H) 4.53 (d,  $J=4.98$  Hz, 2 H) 3.64 (t,  $J=6.01$  Hz, 1 H) 3.57 (t,  $J=5.86$  Hz, 1 H) 2.60 (dt,  $J=16.93, 5.75$  Hz, 2 H) 2.40 (q,  $J=7.33$  Hz, 2 H) 1.08 (q,  $J=7.52$  Hz, 3 H). MS  $m/z$  (M+H) 449.2

【 0 3 5 0 】

実施例80：3-[4-(4-シアノ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸

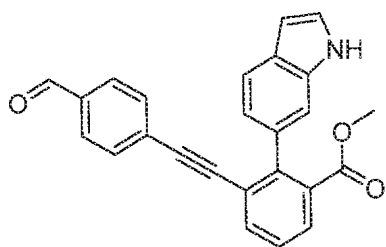


40

2-ブromo-3-(4-ホルミル-フェニルエチニル)-安息香酸メチルエステル：

メチル2-ブromo-3-ヨードベンゾエート (1.5g, 4mmol) および4-エチニル-ベンズアルデヒド (0.51g, 4mmol) のテトラヒドロフラン：トリエチルアミン (8：8mL) 溶液を、 $\text{N}_2$  ガスパルーンを用いて15分間分脱気した。この溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロライド (310mg, 0.04mmol) およびヨウ化銅 (I) (50mg, 0.3mmol) を加え、周囲温度で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル (50mL) を用いてセライトで濾過した。得られた溶液を減圧下で濃縮し、酢酸エチル/ヘキサンで溶離するシリカゲルカートリッジで精製して、淡黄色固体を収率67%で得た。

50

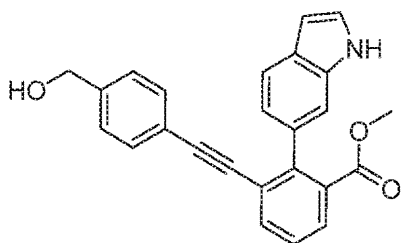


3-(4-ホルミル-フェニルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸メチルエステル  
:

2-プロモ-3-(4-ホルミル-フェニルエチニル)-安息香酸メチルエステル (250mg、0.95mmol) の1,4-ジオキサン:水 (2.5:2.5mL) 攪拌溶液に、6-インドールボロン酸 (277mg、1.13mmol)、[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 (11) ジクロロメタン錯体 (78mg、0.095mmol)、炭酸カリウム (321mg、2.4mmol) を加え、得られた混合物を90℃に3時間加熱した。次いで、得られた混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチル (50mL) で希釈し、セライトで濾過した。水層を分離し、酢酸エチル (2×25mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (20mL)、ブライン (20mL) で洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、酢酸エチル/ヘキサンで溶離するシリカゲルカートリッジで精製して、黄色固体を収率70%で得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.22 (s,

1H), 9.95 (s, 1H), 7.87 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (dd,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.49 (dd,  $J$  = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H). MS  $m/z$  (M-H) 378.2

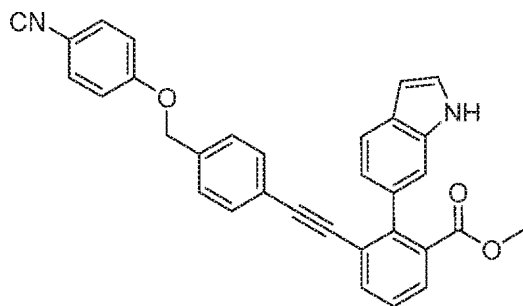


3-(4-ヒドロキシメチル-フェニルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸メチルエステル:

3-(4-ホルミル-フェニルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸メチルエステル (2g、5.26mmol) のメタノール (40mL) 攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.234g、6.32mmol) を0~5℃で加え、周囲温度で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル (300mL) で希釈し、水 (2×50mL) で洗浄した。有機層をブライン (50mL) で洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、酢酸エチル/ヘキサンで溶離するシリカゲルカートリッジで精製して、淡黄色固体を収率90%で得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.20 (s,

1H), 7.79 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.21 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (bs, 1H), 5.23 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H). MS  $m/z$  (M-H) 380.0



3-[4-(4-シアノ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸メチルエステル：

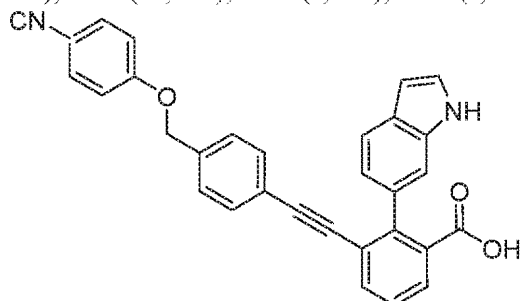
10

3-(4-ヒドロキシメチル-フェニルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸メチルエステル (400mg、1.06mmol) のテトラヒドロフラン (6mL) 攪拌溶液に、1,1'- (アゾジカルボニル)-ジピペリジン (400mg、1.60mmol)、トリブチルホスフィン (0.8mL、1.6mmol)、4-シアノフェノール (116mg、1.06mmol) を加え、周囲温度で12時間攪拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル (100mL) で希釈し、水 (2×20mL) で洗浄した。有機層をブライン (10mL) で洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンで溶離するシリカゲルカートリッジで精製し、オフホワイトの固体を収率50%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$

11.21 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 3H), 7.71 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (t,  $J = 2.8$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.18-7.13 (m, 4H), 6.96 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 6.48 (bs, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.48 (s, 3H). MS  $m/z$  (M-H) 483.1

20



3-[4-(4-シアノ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸：

30

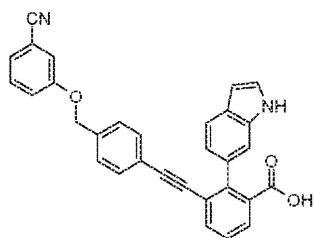
3-[4-(4-シアノ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸メチルエステル (200mg、0.42mmol) のテトラヒドロフラン：メタノール (1：1 mL) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (84mg、2.1mmol) を加え、得られた溶液を周囲温度で約24時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、1N塩酸溶液を用いてpHを4に調整した。次いで、水層を酢酸エチル (2×25mL) で抽出し、水 (20mL) およびブライン (10mL) で洗浄した。有機層を合わせ、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、得られた粗生成物を逆相HPLCを用いて精製して、オフホワイトの固体を収率70%で得た。

40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.80 (bs, 1H), 11.19 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 3H), 7.68 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.17-7.13 (m, 4H), 7.03 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 6.47 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 5.17 (s, 2H). MS  $m/z$  (M-H) 469.0

【 0 3 5 1 】

実施例81：3-[4-(3-シアノ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



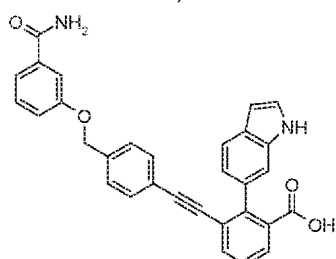
3-[4-(3-シアノ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例80と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.77 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 7.75

(dd,  $J=7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J=7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.53-7.29 (m, 9H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.03 (dd,  $J=8.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.14 (s, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 469.1

【 0 3 5 2 】

実施例82：3-[4-(3-カルバモイル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



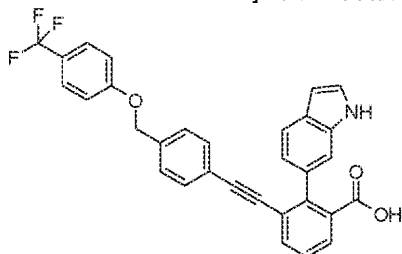
3-[4-(3-カルバモイル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例80と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.19 (t,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.95

(s, 1H), 7.72 (dd,  $J=7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J=7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 3H), 7.43-7.30 (m, 5H), 7.19-7.08 (m, 3H), 7.04 (dd,  $J=8.2, 1.6$  Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.11 (s, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 487.1

【 0 3 5 3 】

実施例83：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸



2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例80と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.75 (s, 1H),

11.19 (s, 1H), 7.74 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J=8.5, 6.7$  Hz, 3H), 7.57 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.50-7.33 (m, 5H), 7.16 (d,  $J=8.1$  Hz, 4H), 7.03 (dd,  $J=8.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.47 (t,  $J=2.3$  Hz, 1H), 5.17 (s, 2H). MS  $m/z$  (M-H) 510.1

【 0 3 5 4 】

実施例84：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸

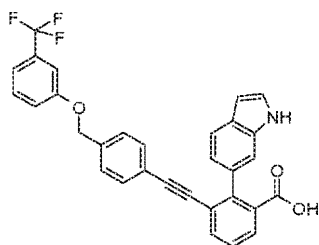
10

20

30

40





2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例80と同じ手順で調製した。

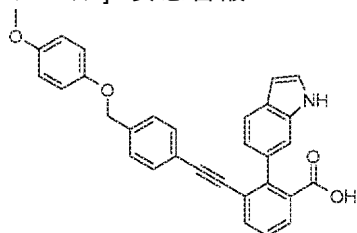
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.75 (s, 1H),

10

11.20 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.56-7.44 (m, 1H), 7.47-7.36 (m, 3H), 7.37 (s, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.1$  Hz, 3H), 7.16 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.03 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.16 (s, 2H). MS  $m/z$  (M-H) 510.9

【 0 3 5 5 】

実施例85：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メトキシ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸



20

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メトキシ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例80と同じ手順で調製した。

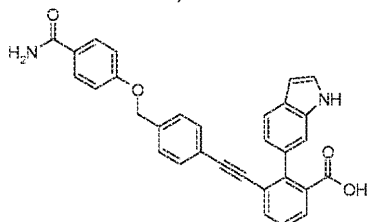
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.73 (s, 1H), 11.20 (t,  $J = 2.2$

Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.51-7.36 (m, 3H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.02 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 6.88-6.79 (m, 2H), 6.50-6.44 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.68 (s, 3H). MS  $m/z$  (M-H) 472.1

30

【 0 3 5 6 】

実施例86：3-[4-(4-カルバモイル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



3-[4-(4-カルバモイル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例80と同じ手順で調製した。

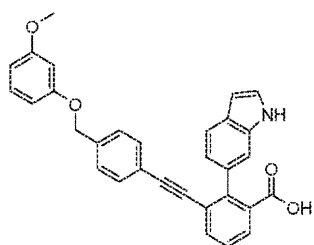
40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.81 (s, 1H), 11.17 (s, 1H),

7.86-7.77 (m, 3H), 7.69 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J = 18.2, 7.7$  Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.44-7.32 (m, 5H), 7.16 (dd,  $J = 10.4, 8.5$  Hz, 3H), 7.10-6.97 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 5.13 (s, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 487.0

【 0 3 5 7 】

実施例87：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-メトキシ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸

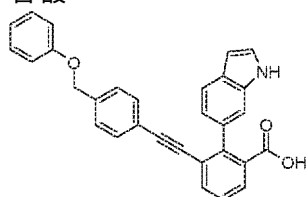


2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-メトキシ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例80と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.76 (s, 1H), 11.21 (t,  $J=2.3$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J=7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J=7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.51-7.36 (m, 3H), 7.35 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 7.21-7.11 (m, 3H), 7.02 (dd,  $J=8.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.59-6.47 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.71 (s, 3H). MS  $m/z$  (M+H) 474.1

【0358】

実施例88：2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-フェノキシメチル-フェニルエチニル)-安息香酸

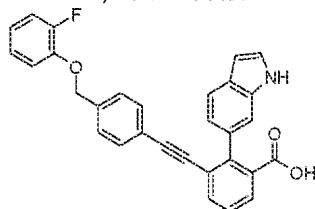


2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-フェノキシメチル-フェニルエチニル)-安息香酸を、実施例80と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.74 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 7.75 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 4H), 7.27 (t,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.02 (dd,  $J=8.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J=19.2, 7.8$  Hz, 3H), 6.47 (s, 1H), 5.06 (s, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 444.0

【0359】

実施例89：3-[4-(2-フルオロ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸

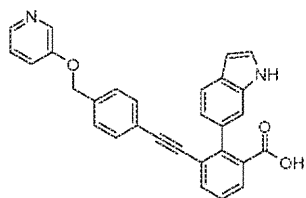


3-[4-(2-フルオロ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例80と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.74 (s, 1H), 11.21 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J=7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J=7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J=15.9, 8.1$  Hz, 2H), 7.43-7.32 (m, 3H), 7.26-7.12 (m, 4H), 7.14-7.05 (m, 1H), 7.02 (dd,  $J=8.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.93 (tdd,  $J=7.7, 4.6, 1.6$  Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.14 (s, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 462.0

【0360】

実施例90：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸



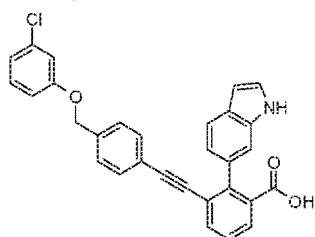
2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例80と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.72 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 8.33 (d,

$J = 2.9$  Hz, 1H), 8.16 (dd,  $J = 4.6, 1.3$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.51-7.24 (m, 7H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.02 (dd,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.15 (s, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 445.0

【 0 3 6 1 】

実施例91 : 3-[4-(3-クロロ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



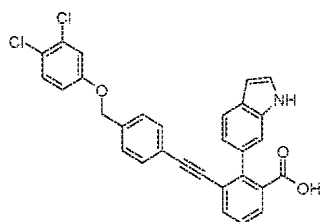
-[4-(3-クロロ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例80と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.75 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 7.75

(dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.51-7.25 (m, 6H), 7.15 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.11-6.91 (m, 4H), 6.47 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.10 (s, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 478.0

【 0 3 6 2 】

実施例92 : 3-[4-(3,4-ジクロロ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



3-[4-(3,4-ジクロロ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例80と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.76 (s, 1H), 11.20 (s, 1H),

7.75 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.55-7.27 (m, 6H), 7.15 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.47 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 5.11 (s, 2H). MS  $m/z$  ( $M^+$ ) 512.0 and ( $M+2$ ) 514.0

【 0 3 6 3 】

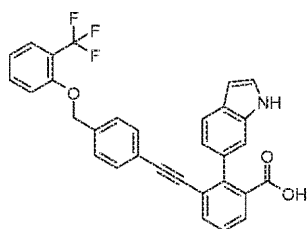
実施例93 : 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸

10

20

30

40



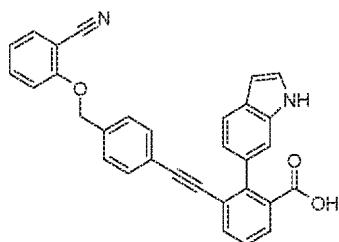
2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例80と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.74 (s, 1H),

11.20 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.71-7.55 (m, 4H), 7.51-7.36 (m, 3H), 7.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.10 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.24 (s, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 512.0

【 0 3 6 4 】

実施例94 : 3-[4-(2-シアノ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



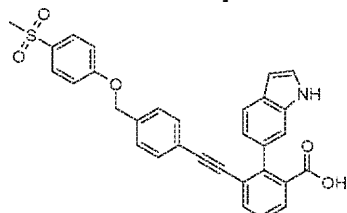
3-[4-(2-シアノ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例80と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.74 (s, 1H), 11.20 (t,  $J = 2.2$  Hz,

1H), 7.75 (ddd,  $J = 7.6, 3.9, 1.5$  Hz, 2H), 7.65 (ddd,  $J = 16.4, 7.7, 1.6$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.55-7.35 (m, 5H), 7.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.10 (td,  $J = 7.6, 0.9$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.26 (s, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 469.2

【 0 3 6 5 】

実施例95 : 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メタンスルホニル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸



2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メタンスルホニル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例80と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.18 (d,  $J = 2.6$

Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.69 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J = 16.6, 7.9$  Hz, 2H), 7.47-7.33 (m, 5H), 7.24-7.13 (m, 4H), 7.04 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.14 (s, 3H). MS  $m/z$  (M+H) 522.0

【 0 3 6 6 】

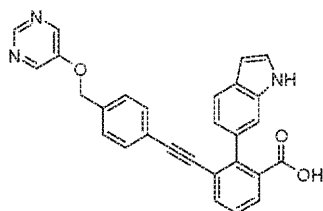
実施例96 : 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(ピリミジン-5-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸

10

20

30

40



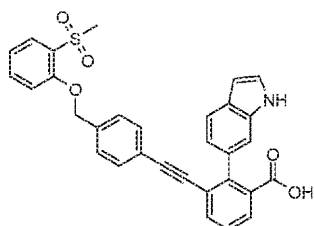
2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(ピリミジン-5-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例80と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.74 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 8.81

(s, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.76 (dd,  $J=7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J=7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.47 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 4H), 7.16 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.02 (dd,  $J=8.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.51-6.44 (m, 1H), 5.24 (s, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 446.1

【 0 3 6 7 】

実施例97：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2-メタンスルホニル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸



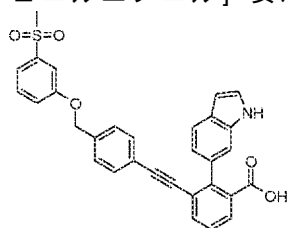
2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2-メタンスルホニル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例80と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.74 (s, 1H),

11.20 (t,  $J=2.3$  Hz, 1H), 7.79 (ddd,  $J=24.5, 7.7, 1.6$  Hz, 2H), 7.67 (ddd,  $J=8.2, 6.4, 1.6$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.51-7.36 (m, 5H), 7.31 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J=7.8$  Hz, 3H), 7.03 (dd,  $J=8.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.20 (s, 3H). MS  $m/z$  (M+H) 522.0

【 0 3 6 8 】

実施例98：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-メタンスルホニル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸



2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-メタンスルホニル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例80と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.75 (s, 1H),

11.21 (t,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J=7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J=7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.53-7.29 (m, 8H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.03 (dd,  $J=8.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.21 (s, 3H). MS  $m/z$  (M+H) 522.1

【 0 3 6 9 】

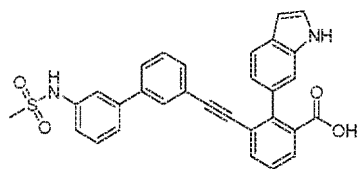
実施例99：2-(1H-インドール-6-イル)-3-{2-[3-(3-メタンスルホンアミドフェニル)フェニル]エチニル}安息香酸

10

20

30

40



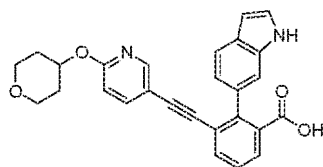
2-(1H-インドール-6-イル)-3-{2-[3-(3-メタンサルホンアミドフェニル)フェニル]エチニル}安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.16 (s, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 7.64-7.80 (m, 2 H), 7.32-7.62 (m, 7 H), 7.10-7.29 (m, 4 H), 7.02 (dd,  $J=8.21, 1.47$  Hz, 2 H), 6.46 (br s, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 2.50-2.78 (m, 1 H). MS  $m/z$  (M+H) 507.4

10

【 0 3 7 0 】

実施例100：2-(1H-インドール-6-イル)-3-{2-[6-(オキサン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル]エチニル}安息香酸



2-(1H-インドール-6-イル)-3-{2-[6-(オキサン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル]エチニル}安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

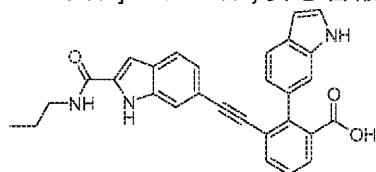
20

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.16 (br s, 1 H), 7.90 (d,  $J=2.35$  Hz, 1 H), 7.59-7.80 (m, 2 H), 7.55 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H), 7.22-7.50 (m, 4 H), 6.99 (dd,  $J=8.06, 1.32$  Hz, 1 H), 6.71 (d,  $J=8.50$  Hz, 1 H), 6.44 (br s, 1 H), 5.10 (td,  $J=8.87, 4.25$  Hz, 1 H), 3.70-3.83 (m, 2 H), 3.64 (br s, 1 H), 3.19-3.47 (m, 2 H), 1.91 (br d,  $J=10.55$  Hz, 2 H), 1.37-1.75 (m, 2 H). MS  $m/z$  (M+H) 439.5

【 0 3 7 1 】

実施例101：2-(1H-インドール-6-イル)-3-{2-[2-(プロピルカルバモイル)-1H-インドール-6-イル]エチニル}安息香酸

30



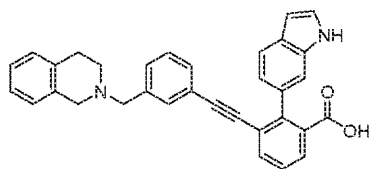
2-(1H-インドール-6-イル)-3-{2-[2-(プロピルカルバモイル)-1H-インドール-6-イル]エチニル}安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.60-11.65 (m, 1 H), 11.13-11.16 (m, 1 H), 8.44-8.50 (m, 1 H), 7.80-7.83 (m, 1 H), 7.67-7.76 (m, 1 H), 7.51-7.62 (m, 1 H), 7.26-7.48 (m, 3 H), 6.91-7.08 (m, 2 H), 6.80-6.90 (m, 1 H), 6.67-6.78 (m, 1 H), 6.45 (br d,  $J=2.05$  Hz, 1 H), 2.89-3.23 (m, 2 H), 1.44-1.59 (m, 2 H), 1.11-1.27 (bs, 1 H), 0.77-0.94 (m, 3 H). MS  $m/z$  (M+H) 462.6

40

【 0 3 7 2 】

実施例102：2-(1H-インドール-6-イル)-3-{2-[3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルメチル)フェニル]エチニル}安息香酸



2-(1H-インドール-6-イル)-3-{2-[3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルメチル)フェニル]エチニル}安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

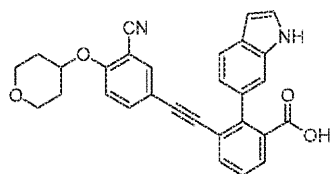
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.15 (br s, 1

H), 7.58-7.92 (m, 4 H), 7.19-7.55 (m, 7 H), 6.86-7.14 (m, 4 H), 6.39 (br s, 1 H), 3.41-3.72 (m, 4 H), 2.65-2.98 (m, 2 H), 2.51-2.64 (m, 2 H). MS  $m/z$  (M+H) 483.2

10

【 0 3 7 3 】

実施例103：3-{2-[3-シアノ-4-(オキサン-4-イルオキシ)フェニル]エチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸



3-{2-[3-シアノ-4-(オキサン-4-イルオキシ)フェニル]エチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

20

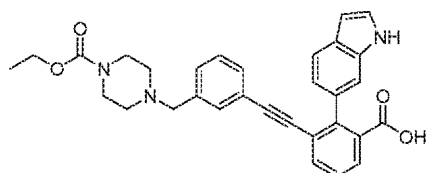
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12.74 (br s, 1 H), 11.17 (br s, 1 H),

7.50-7.80 (m, 3 H), 7.20-7.50 (m, 5 H), 6.86-7.16 (m, 2 H), 6.45 (br s, 1 H), 4.56-4.84 (m, 1 H), 3.64-3.91 (m, 2 H), 3.36-3.60 (m, 2 H), 1.86-2.08 (m, 2 H), 1.57 (ddt,  $J=12.94, 8.61, 4.18, 4.18$  Hz, 2 H).

MS  $m/z$  (M+H) 463.5

【 0 3 7 4 】

実施例104：3-[2-(3-{[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)エチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸



30

3-[2-(3-{[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)エチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

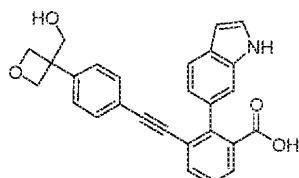
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.16 (br s, 1

H), 7.60-7.75 (m, 2 H), 7.55 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H), 7.28-7.48 (m, 2 H), 7.21 (br d,  $J=4.40$  Hz, 3 H), 6.77-7.11 (m, 3 H), 6.43 (br s, 1 H), 4.00 (q,  $J=7.04$  Hz, 2 H), 3.39 (s, 2 H) 2.07-2.44 (m, 8 H), 1.15 (t,  $J=7.04$  Hz, 3 H). MS  $m/z$  (M+H) 508.3

40

【 0 3 7 5 】

実施例105：3-(2-{4-[3-(ヒドロキシメチル)オキセタン-3-イル]フェニル}エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸



3-(2-{4-[3-(ヒドロキシメチル)オキセタン-3-イル]フェニル}エチニル)-2-(1H-インド

50

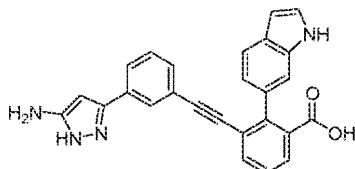
ール-6-イル)安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.15 (br s, 1 H),

7.59-7.93 (m, 2 H), 7.29-7.49 (m, 2 H), 7.20 (br d,  $J=7.92$  Hz, 1 H), 6.92-7.14 (m, 4 H), 6.84 (br s, 2 H), 6.44 (br s, 1 H), 5.06 (br s, 1 H), 4.37-4.73 (m, 4 H), 3.36-3.74 (m, 2 H). MS  $m/z$  ( $M+H$ ) 424.0

【 0 3 7 6 】

実施例106：3-{2-[3-(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]エチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸



10

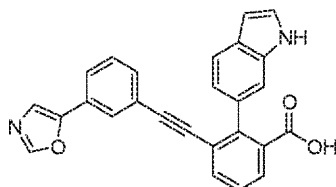
3-{2-[3-(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]エチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.18 (br s, 1 H), 7.51-7.88 (m,

4 H), 7.27-7.51 (m, 3 H), 7.14 (m, 2 H), 7.01 (br d,  $J=9.09$  Hz, 2 H), 6.46 (br s, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 3.60 (br s, 3 H). MS  $m/z$  ( $M+$ ) 418.9

【 0 3 7 7 】

実施例107：2-(1H-インドール-6-イル)-3-{2-[3-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]エチニル}安息香酸



20

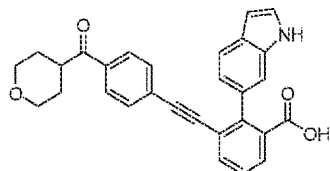
2-(1H-インドール-6-イル)-3-{2-[3-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]エチニル}安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.62-12.97 (bs, 1 H), 11.18 (br s, 1 H),

8.31-8.54 (m, 1 H), 8.23 (br s, 1 H), 7.55-7.77 (m, 4 H), 7.34-7.52 (m, 4 H), 7.10 (br d,  $J=7.33$  Hz, 1 H), 6.70-7.05 (m, 2 H), 6.47 (s, 1 H). MS  $m/z$  ( $M+H$ ) 406.0

【 0 3 7 8 】

実施例108：2-(1H-インドール-6-イル)-3-{2-[4-(オキサン-4-カルボニル)フェニル]エチニル}安息香酸



30

2-(1H-インドール-6-イル)-3-{2-[4-(オキサン-4-カルボニル)フェニル]エチニル}安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.17 (br s, 1 H), 7.63-7.96 (m, 4 H),

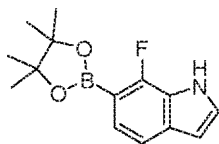
7.30-7.60 (m, 4 H), 7.22 (d,  $J=8.21$  Hz, 2 H), 7.02 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H), 6.46 (br s, 1 H), 3.81-3.85 (bs, 1 H), 3.40-3.60 (m, 4 H), 1.39-1.74 (m, 4 H). MS  $m/z$  ( $M+H$ ) 450.1

【 0 3 7 9 】

実施例109：2-(7-フルオロ-1H-インドール-6-イル)-3-(フェニルエチニル)安息香酸

40

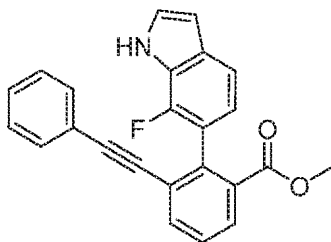




7-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール  
:

6-ブromo-7-フルオロ-1H-インドール (PCT Int. Appl., 2014151005) (1.25g、5.8mmol)、酢酸カリウム (1.14g、11.68mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.9g、7.54mmol) の乾燥1,4-ジオキサン (18mL) 撹拌懸濁液を、アルゴンガスバルーンを用いて15分間脱気した。得られた懸濁液に、[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 (473mg、0.58mmol) を加え、反応物を100 に12時間加熱した。次いで、得られた反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチル (150mL) で希釈し、セライトで濾過した。次いで、このようにして得られた有機層を水 (2×50mL)、ブライン (50mL) で洗浄し、乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を褐色液体として得た。このようにして得られた粗生成物を特性評価せずに次の工程に用いた。

10



20

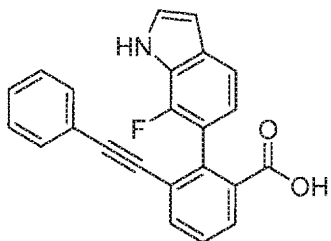
2-(7-フルオロ-1H-インドール-6-イル)-3-(フェニルエチニル)安息香酸メチルエステル:

7-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール (1.2g、4.5mmol)、2-ブromo-3-(フェニルエチニル)安息香酸メチルエステル (1.4g、4.5mmol) および炭酸カリウム (1.2g、9.0mmol) の1,4-ジオキサン:水 (4:1) (20mL) 撹拌懸濁液を、アルゴンガスバルーンを用いて15分間脱気した。得られた懸濁液に、[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 (440mg、0.45mmol) を加え、反応混合物を100 で4時間還流した。次いで、得られた反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチル (250mL) で希釈し、セライト床で濾過した。このようにして得られた有機層を水 (2×50mL)、ブライン (50mL) で洗浄し、乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を褐色液体として得た。このようにして得られた粗生成物を分取HPLCにより精製して、35%の収率で淡黄色の固体を得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.65 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.58 (t, *J*

= 7.8 Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.86 (dd, *J* = 8.1, 6.5 Hz, 1H), 6.57 (td, *J* = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H). MS *m/z* (M-H) 368.2



40

2-(7-フルオロ-1H-インドール-6-イル)-3-(フェニルエチニル)安息香酸:

2-(7-フルオロ-1H-インドール-6-イル)-3-(フェニルエチニル)安息香酸メチルエステル (200mg、0.42mmol) のテトラヒドロフラン:メタノール (1:1mL) 溶液に2N NaOH水溶液 (84mg、2.1mmol) を加え、得られた溶液を周囲温度で約24時間撹拌した。次いで、反応

50

混合物を濃縮し、1N塩酸溶液を用いてpH4に中和した。次いで、水層を酢酸エチル（2×25 mL）で抽出し、水（20mL）およびブライン（10mL）で洗浄した。有機層を合わせ、乾燥し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、得られた粗生成物を逆相HPLCを用いて精製して、2-(7-フルオロ-1H-インドール-6-イル)-3-フェニルエチニル-安息香酸をオフホワイトの固体として収率70%で得た。

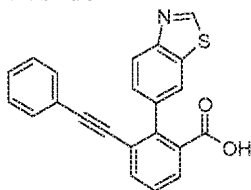
<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.61 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 12.9, 7.8 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46-7.34 (m, 2H), 7.25 (dt, *J* = 14.7, 7.1 Hz, 3H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.89 (dd, *J* = 8.0, 6.4 Hz, 1H), 6.55 (q, *J* = 2.6 Hz, 1H). MS *m/z* (M+H) 356.4

10

【 0 3 8 0 】

実施例110：2-ベンゾチアゾール-6-イル-3-フェニルエチニル-安息香酸



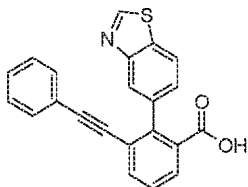
2-ベンゾチアゾール-6-イル-3-フェニルエチニル-安息香酸を、実施例109と同じ手順で調製した。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.89 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.22-8.11 (m, 2H), 7.83 (dq, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.36-7.22 (m, 3H), 7.05 (dt, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 2H). MS *m/z* (M+H) 356.5

【 0 3 8 1 】

実施例111：2-ベンゾチアゾール-5-イル-3-フェニルエチニル-安息香酸



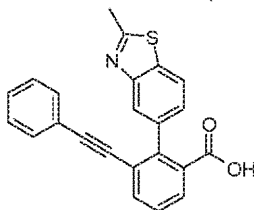
30

2-ベンゾチアゾール-5-イル-3-フェニルエチニル-安息香酸を、実施例109と同じ手順で調製した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.00 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.57-7.45 (m, 2H), 7.27 (dt, *J* = 14.5, 7.0 Hz, 3H), 7.04 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H). MS *m/z* (M+H) 356.5

【 0 3 8 2 】

実施例112：2-(2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イル)-3-フェニルエチニル-安息香酸



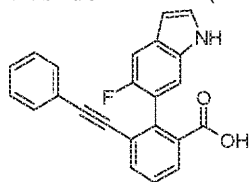
40

2-(2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イル)-3-フェニルエチニル-安息香酸を、実施例109と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.87 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.87-7.77 (m, 3H), 7.55 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 8.2, 1.7$  Hz, 1H), 7.29 (qd,  $J = 8.7, 7.8, 3.6$  Hz, 3H), 7.07 (dt,  $J = 6.5, 1.7$  Hz, 2H), 2.82 (s, 3H). MS  $m/z$  (M+H) 370.3

【 0 3 8 3 】

実施例113：2-(5-フルオロ-1H-インドール-6-イル)-3-フェニルエチニル-安息香酸



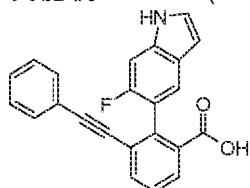
10

2-(5-フルオロ-1H-インドール-6-イル)-3-フェニルエチニル-安息香酸を、実施例109と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.80 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 7.81 (ddd,  $J = 11.9, 7.8, 1.4$  Hz, 2H), 7.53 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.44 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.39-7.20 (m, 5H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.47 (s, 1H). MS  $m/z$  (M+H) 356.3

【 0 3 8 4 】

実施例114：2-(6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)-3-フェニルエチニル-安息香酸



20

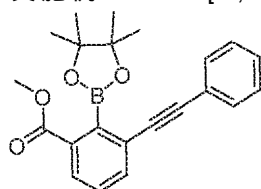
2-(6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)-3-フェニルエチニル-安息香酸を、実施例109と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.17 (s, 1H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.35 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.32-7.17 (m, 4H), 7.04 (dt,  $J = 6.7, 1.6$  Hz, 2H), 6.46 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H). MS  $m/z$  (M+H) 356.5

30

【 0 3 8 5 】

実施例115：2-[1,8]ナフチリジン-3-イル-3-(フェニルエチニル)安息香酸



3-フェニルエチニル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-安息香酸メチルエステル：

2-ヨード-3-フェニルエチニル-安息香酸メチルエステル (US 20080153802) (4g、11.0 mmol)、酢酸カリウム (2.16g、22.1 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (3.06g、12.16 mmol) の乾燥ジメチルホルムアミド (40 mL) 撹拌懸濁液を、アルゴンガスバブルを用いて15分間脱気した。得られた懸濁液に、[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 (897 mg、1.1 mmol) を加え、反応混合物を90 °Cで12時間加熱した。次いで、得られた反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチル (300 mL) で希釈し、予め充填したセライトパッドで濾過した。このようにして得られた有機層を水 (2 × 100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮して、茶色の液体として粗生成物を得、これをヘキサン/酢酸エチルで溶離するシリカゲルカートリッジで精製し、3-フェニルエチニル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-安息香酸メチルエステルを淡黄色固体と

40

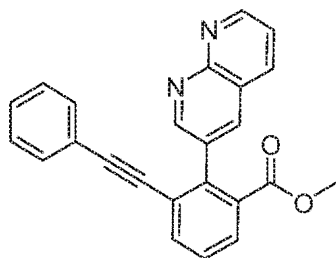
50

して50%の収率で得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.96 (dd,  $J = 7.8, 1.1$  Hz, 1H), 7.80

(dd,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H), 7.64-7.47 (m, 3H), 7.45 (dd,  $J = 5.0, 2.0$  Hz, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.32 (s, 12

H). MS  $m/z$  (M+Na) 385.7

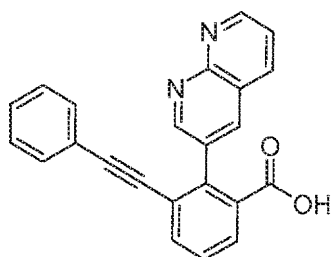


10

2-1,8-ナフチリジン-3-イル-3-(フェニルエチニル)安息香酸メチルエステル：

3-フェニルエチニル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-安息香酸メチルエステル (500mg、1.38mmol)、3-ブromo-1,8-ナフチリジン (289mg、1.38mmol) および炭酸カリウム (380mg、2.76mmol) の1,4-ジオキサン：水 (4：1) (10mL) 攪拌懸濁液を、アルゴンガスバルーンを用いて15分間脱気した。得られた懸濁液に、[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 (112mg、0.138mmol) を加え、反応混合物を100℃で4時間還流した。次いで、得られた反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチル (150mL) で希釈し、セライト床で濾過した。このようにして得られた有機層を水 (2×30mL)、ブライン (30mL) で洗浄し、乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を褐色液体として得た。このようにして得られた粗生成物を、ヘキサン/酢酸エチルで溶離するシリカゲルカートリッジを用いて精製し、収率40%で淡黄色固体を得た。

20



30

2-1,8-ナフチリジン-3-イル-3-(フェニルエチニル)安息香酸：

2-1,8-ナフチリジン-3-イル-3-フェニルエチニル-安息香酸メチルエステル (200mg、0.55mmol) のテトラヒドロフラン：メタノール (1：1mL) 溶液に、2N NaOH水溶液 (110mg、2.75mmol) を加え、得られた溶液を周囲温度で約24時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、1N塩酸溶液を用いてpH4に中和した。次いで、水層を酢酸エチル (2×25mL) で抽出し、水 (20mL) およびブライン (10mL) で洗浄した。有機層を合わせ、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、このようにして得られた粗生成物を逆相HPLCを用いて精製し、生成物をオフホワイトの固体として収率15%で得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.11 (s, 1H), 9.12

40

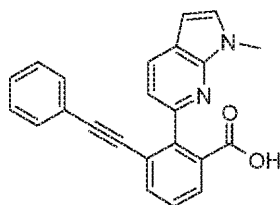
(dd,  $J = 4.2, 2.0$  Hz, 1H), 9.03 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.59-8.47 (m, 2H), 8.01 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H),

7.92 (dd,  $J = 7.8, 1.3$  Hz, 1H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.34-7.19 (m, 3H), 7.04-6.96 (m, 2H). MS  $m/z$

(M+H) 351.3

【 0 3 8 6 】

実施例116：2-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-3-フェニルエチニル-安息香酸

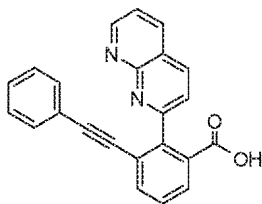


2-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-3-フェニルエチニル-安息香酸を、実施例115と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.60 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.78 (ddd,  $J = 15.0, 7.7, 1.4$  Hz, 2H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 3H), 7.21-7.13 (m, 2H), 6.52 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H). MS  $m/z$  (M+H) 353.5

【 0 3 8 7 】

実施例117：2-[1,8]ナフチリジン-2-イル-3-フェニルエチニル-安息香酸

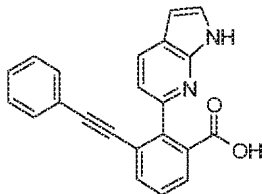


2-[1,8]ナフチリジン-2-イル-3-フェニルエチニル-安息香酸を、実施例115と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.85 (s, 1H), 9.08 (dd,  $J = 4.2, 2.0$  Hz, 1H), 8.58-8.48 (m, 2H), 7.93 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.82 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.71-7.57 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.97 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H). MS  $m/z$  (M+H) 351.4

【 0 3 8 8 】

実施例118：3-フェニルエチニル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-安息香酸

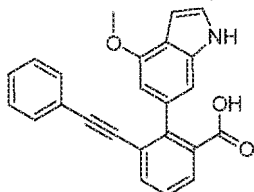


3-フェニルエチニル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-安息香酸を、実施例115と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.64 (s, 1H), 11.68 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 7.58-7.45 (m, 2H), 7.37-7.25 (m, 4H), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.50 (dd,  $J = 3.4, 1.8$  Hz, 1H). MS  $m/z$  (M+H) 339.1

【 0 3 8 9 】

実施例119：2-(4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)-3-(2-フェニルエチニル)-安息香酸

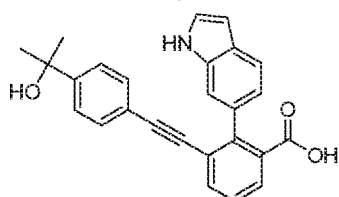


2-(4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)-3-(2-フェニルエチニル)-安息香酸を、実施例109と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 11.18 (br. s., 1 H), 7.73 (d,  $J=6.74$  Hz, 1 H), 7.61 (br. s., 1 H), 7.45 (d,  $J=7.62$  Hz, 1 H), 7.29 (s, 2 H), 7.25 (s, 2 H), 7.14 (br. s., 2 H), 7.02 (br. s., 1 H), 6.52 (br. s., 1 H), 6.44 (br. s., 1 H), 3.80 (br. s., 3 H). MS  $m/z$  (M+H) 368.4

【 0 3 9 0 】

実施例120：3-(2-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



10

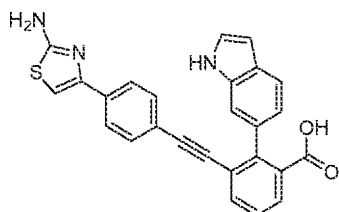
3-(2-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 11.17 (br. s., 1 H), 7.60-7.74 (m, 2 H), 7.55 (d,  $J=7.33$  Hz, 1 H), 7.30-7.46 (m, 5 H), 6.95-7.09 (m, 3 H), 6.45 (br. s., 1 H), 3.48 (br. s., 2 H), 1.33 (br. s., 5 H) MS  $m/z$  (M+H) 396.4

【 0 3 9 1 】

実施例121：3-(2-(4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸

20



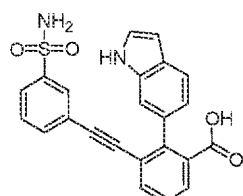
3-(2-(4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 11.17 (s,  $J=3.72$  Hz, 1 H), 7.62-7.74 (m, 4 H), 7.55 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H), 7.36-7.47 (m, 3 H), 7.05-7.11 (m, 3 H), 6.99 (dd,  $J=8.21, 1.47$  Hz, 1 H), 6.45 (t,  $J=3.20$  Hz, 1 H). MS  $m/z$  (M+H) 436.02

30

【 0 3 9 2 】

実施例122：2-(1H-インドール-6-イル)-3-(3-スルファモイル-フェニルエチニル)-安息香酸



40

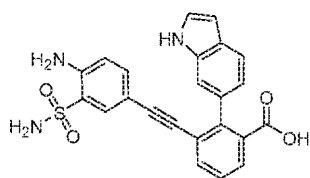
2-(1H-インドール-6-イル)-3-(3-スルファモイル-フェニルエチニル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 12.73 (br. s., 1 H), 11.16 (s, 1 H), 7.67-7.81 (m, 4 H), 7.58 (d,  $J=8.08$  Hz, 1 H), 7.48 (t,  $J=7.74$  Hz, 2 H), 7.36-7.41 (m, 4 H), 7.25 (dt,  $J=7.62, 1.17$  Hz, 1 H), 7.05 (dd,  $J=8.21, 1.76$  Hz, 1 H), 6.45 (t,  $J=2.05$  Hz, 1 H) MS  $m/z$  (M+H) 416.9

【 0 3 9 3 】

実施例123：3-(4-アミノ-3-スルファモイル-フェニルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸

50

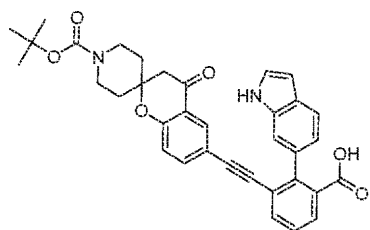


3-(4-アミノ-3-スルファモイル-フェニルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.68 (br. s., 1 H), 8.11 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 8.00 (dd,  $J=7.92, 1.47$  Hz, 1 H), 7.78 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 7.62-7.70 (m, 3 H), 7.52-7.58 (m, 1 H), 7.24-7.37 (m, 4 H), 6.96 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H), 6.55 (dd,  $J=2.78, 1.91$  Hz, 1 H). MS  $m/z$  (M+H) 431.9

【0394】

実施例124：2-(1H-インドール-6-イル)-3-(スピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-4-ピペリジン-1-*t*-ブチルカルボキシレート]-4(3H)-オン)エチニル)安息香酸

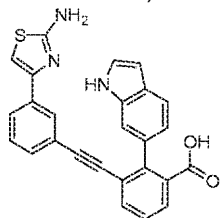


2-(1H-インドール-6-イル)-3-(スピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-4-ピペリジン-1-*t*-ブチルカルボキシレート]-4(3H)-オン)エチニル)安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 11.00-11.22 (m, 1 H), 7.74 (dd,  $J=7.77, 1.32$  Hz, 1 H), 7.42-7.70 (m, 3 H), 7.34-7.38 (m, 2 H), 7.19-7.32 (m, 1 H), 7.01 (t,  $J=8.75$  Hz, 2 H), 6.30-6.51 (m, 1 H), 3.38-3.71 (m, 4H), 3.07 (br. s., 2 H), 2.82 (s, 2 H), 1.81 (d,  $J=13.78$  Hz, 2 H), 1.49-1.66 (m, 2 H), 1.37 (s, 9 H) MS  $m/z$  (M+H) 577.2

【0395】

実施例125：3-(2-(3-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



3-(2-(3-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 11.08-11.28 (m, 1 H), 7.72-7.78 (m, 1 H), 7.63-7.72 (m, 2 H), 7.55-7.62 (m, 1 H), 7.39-7.51 (m, 3 H), 7.33-7.38 (m, 1 H), 7.19-7.30 (m, 1 H), 6.93-7.07 (m, 2 H), 6.78-6.85 (m, 1 H), 6.41-6.51 (m, 1 H). MS  $m/z$  (M+H) 436.0

【0396】

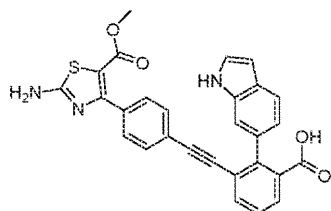
実施例126：3-(2-(4-(5-(メトキシカルボニル)-2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸

10

20

30

40



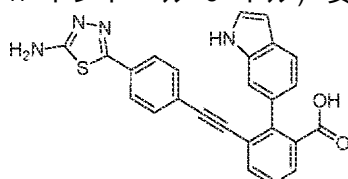
3-(2-(4-(5-(メトキシカルボニル)-2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 11.05-

11.30 (m, 1 H), 7.70-7.75 (m, 1 H), 7.61-7.68 (m, 2 H), 7.53-7.60 (m, 1 H), 7.42-7.49 (m, 3 H), 7.39-7.42 (m, 1 H), 7.35-7.39 (m, 1 H), 7.05-7.11 (m, 1 H), 6.96-7.02 (m, 2 H), 6.42-6.49 (m, 1 H), 2.80-2.92 (m, 3 H). MS  $m/z$  (M+H) 479.8

### 【 0 3 9 7 】

実施例127：3-(2-(4-(5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



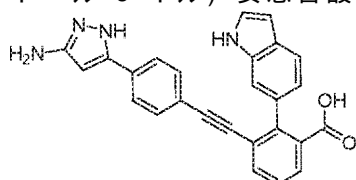
3-(2-(4-(5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 12.73 (m, 1 H), 11.17-

11.23 (m, 1 H), 7.78 (d,  $J=7.44$  Hz, 1 H), 7.58-7.71 (m, 4 H), 7.39-7.54 (m, 5 H), 7.20 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.04 (d,  $J=7.98$  Hz, 1 H), 6.49 (m, 1 H). MS  $m/z$  (M+H) 437.1

### 【 0 3 9 8 】

実施例128：3-(2-(4-(3-アミノ-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



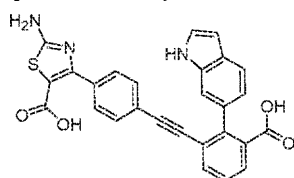
3-(2-(4-(3-アミノ-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 11.11-11.30 (m, 1 H),

7.73-7.80 (m, 1 H), 7.55-7.72 (m, 4 H), 7.37-7.53 (m, 3 H), 7.10-7.21 (m, 2 H), 6.99-7.08 (m, 1 H), 6.41-6.52 (m, 1 H), 6.06-6.20 (m, 1 H). MS  $m/z$  (M+H) 419.2

### 【 0 3 9 9 】

実施例129：2-アミノ-4-{4-[3-カルボキシ-2-(1H-インドール-6-イル)-フェニルエチニル]-フェニル}-チアゾール-5-カルボン酸



10

20

30

40

50



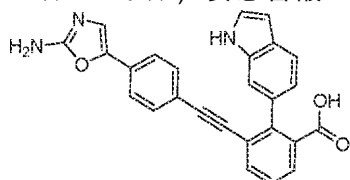
2-アミノ-4-{4-[3-カルボキシ-2-(1H-インドール-6-イル)-フェニルエチニル]-フェニル}-チアゾール-5-カルボン酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 11.12-11.33

(m, 1 H), 10.64-10.98 (m, 1 H), 7.74-7.82 (m, 1 H), 7.67-7.74 (m, 1 H), 7.56-7.61 (m, 1 H), 7.36-7.53 (m, 4 H), 7.29-7.34 (m, 1 H), 7.14-7.24 (m, 2 H), 7.00-7.12 (m, 2 H), 6.45-6.50 (m, 1 H). MS  $m/z$  (M+H) 558.6

【 0 4 0 0 】

実施例130 : 3-(2-(4-(2-アミノオキサゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



10

3-(2-(4-(2-アミノオキサゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

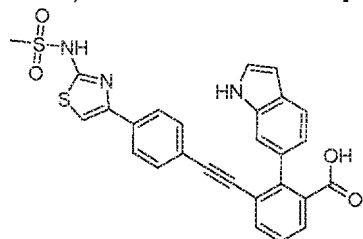
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 12.61-12.76 (m, 1 H), 11.16-

11.21 (m, 1 H), 7.74 (d,  $J=7.55$  Hz, 1 H), 7.67 (d,  $J=7.70$  Hz, 1 H), 7.59 (d,  $J=8.09$  Hz, 1 H), 7.46-7.50 (m, 1 H), 7.39-7.44 (m, 2 H), 7.31-7.37 (m, 3 H), 7.15-7.28 (m, 2 H), 7.00-7.12 (m, 3 H), 6.48 (m, 1 H). MS  $m/z$  (M+H) 420.3

20

【 0 4 0 1 】

実施例131 : 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2-メタンスルホニルアミノ-チアゾール-4-イル)-フェニルエチニル]-安息香酸



30

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2-メタンスルホニルアミノ-チアゾール-4-イル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例52と同じ手順で調製した。

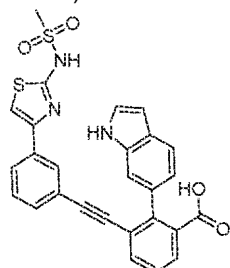
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 10.90-11.27

(m, 1 H), 7.59-7.74 (m, 5 H), 7.49-7.56 (m, 1 H), 7.32-7.46 (m, 4 H), 7.18-7.30 (m, 1 H), 7.07-7.15 (m, 2 H), 6.92-7.02 (m, 1 H), 6.38-6.47 (m, 1 H), 2.84-2.99 (m, 3 H). MS  $m/z$  (M+H) 514.0

【 0 4 0 2 】

実施例132 : 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[3-(2-メタンスルホニルアミノ-チアゾール-4-イル)-フェニルエチニル]-安息香酸

40



2-(1H-インドール-6-イル)-3-[3-(2-メタンスルホニルアミノ-チアゾール-4-イル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例52と同じ手順で調製した。

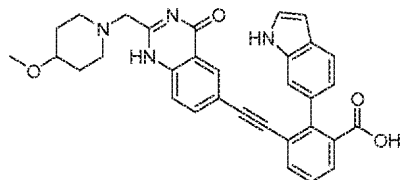
50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 11.09-11.31

(m, 1 H), 7.78-7.84 (m, 1 H), 7.58-7.75 (m, 3 H), 7.48-7.56 (m, 2 H), 7.42-7.46 (m, 1 H), 7.32-7.42 (m, 2 H), 7.07-7.15 (m, 1 H), 6.95-7.01 (m, 1 H), 6.45-6.51 (m, 1 H), 3.49 (s, 3 H). MS  $m/z$  (M+H) 514.1

【 0 4 0 3 】

実施例133 : 3-(2-(1,4-ジヒドロ-2-((4-メトキシピペリジン-1-イル)メチル)-4-オキソキナゾリン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸



10

3-(2-(1,4-ジヒドロ-2-((4-メトキシピペリジン-1-イル)メチル)-4-オキソキナゾリン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

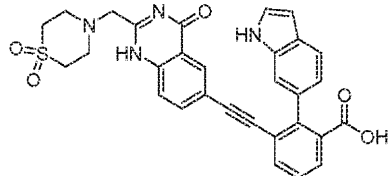
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$

ppm 8.02 (d,  $J=2.05$  Hz, 1 H), 7.74-7.86 (m, 2 H), 7.59 (m, 2 H), 7.43-7.50 (m, 2 H), 7.34 (d,  $J=8.61$  Hz, 1 H), 4.86 (s, 153 H), 4.72-4.83 (m, 3 H), 4.34 (s, 2 H), 3.44-3.61 (m, 4 H), 3.38 (s, 3 H), 2.08 (m, 4 H). MS  $m/z$  (M+H) 533.1

20

【 0 4 0 4 】

実施例134 : 3-(2-(1,4-ジヒドロ-2-((4-チオモルホリン-1,1ジオキシド-1-イル)メチル)-4-オキソキナゾリン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸



3-(2-(1,4-ジヒドロ-2-((4-チオモルホリン-1,1ジオキシド-1-イル)メチル)-4-オキソキナゾリン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

30

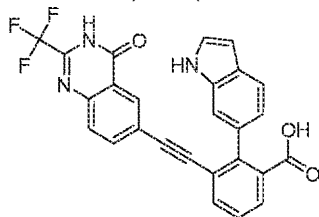
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

$\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  11.66-12.14 (m, 1 H), 8.67-8.72 (m, 1 H), 8.58-8.64 (m, 1 H), 8.46-8.52 (m, 1 H), 8.36-8.43 (m, 1 H), 8.15-8.34 (m, 5 H), 7.84-7.90 (m, 1 H), 7.27 (br. s., 1 H), 4.45 (s, 2 H), 3.95 (br. s., 4 H), 3.83 (br. s., 4 H). MS  $m/z$  (M+H) 553.1

【 0 4 0 5 】

実施例135 : 3-(2-(2-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-4-オキソキナゾリン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸

40



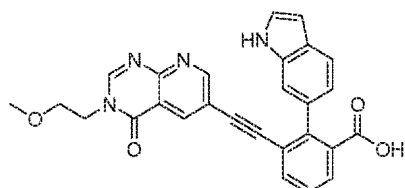
3-(2-(2-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-4-オキソキナゾリン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.94 (d,

$J=1.76$  Hz, 1 H), 7.83 (dd,  $J=7.92, 1.32$  Hz, 1 H), 7.68-7.72 (m, 2 H), 7.52-7.61 (m, 2 H), 7.37-7.49 (m, 3 H), 7.07 (dd,  $J=8.14, 1.54$  Hz, 1 H), 6.47 (br. s., 1 H). MS  $m/z$  (M+H) 474.1

【 0 4 0 6 】

実施例136：3-(2-(3,4-ジヒドロ-3-(2-メトキシエチル)-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸



10

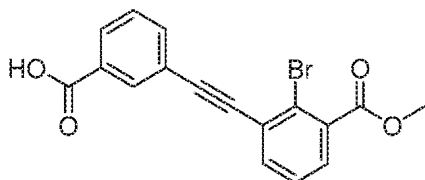
3-(2-(3,4-ジヒドロ-3-(2-メトキシエチル)-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$

ppm 8.18 (s, 1 H), 8.03 (d,  $J=1.76$  Hz, 1 H), 7.75 (t,  $J=7.98$  Hz, 2 H), 7.61 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H), 7.41-7.50 (m, 3 H), 7.27-7.33 (m, 2 H), 7.07 (dd,  $J=8.21, 1.47$  Hz, 1 H), 6.50 (d,  $J=3.27$  Hz, 1 H), 4.91-5.04 (m, 3 H), 4.19 (t,  $J=4.98$  Hz, 3 H), 3.65 (t,  $J=4.98$  Hz, 3 H). MS  $m/z$  (M+H) 464.1

【 0 4 0 7 】

実施例137：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[3-(2-メトキシ-6-メチル-フェニルカルバモイル)-フェニルエチニル]-安息香酸

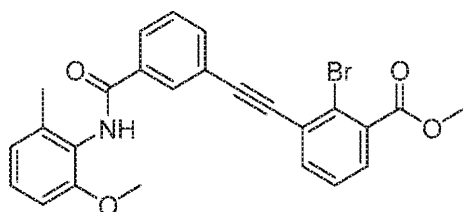


20

2-ブromo-3-(3-カルボキシ-フェニルエチニル)-安息香酸メチルエステル：

2-ブromo-3-ヨード-安息香酸メチルエステル (1.5g、4.4mmol)、3-エチニル-安息香酸 (0.65g、4.4mmol)、炭酸カリウム (1.2g、8.8mmol) のジメトキシエタン (15mL) および水 (5mL) 溶液を、 $\text{N}_2$  下で10分間脱気し、パラジウム(II)テトラキス(トリフェニルホスフィン) (254mg、0.22mmol) およびヨウ化銅(I) (84mg、0.44mmol) を加え、反応混合物を $\text{N}_2$  下で10分間脱気し、次いで45℃で4時間加熱した。周囲温度に冷却した後、粗混合物を酢酸エチル (30mL) と水 (20mL) で分離した。有機層を乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濃縮し、酢酸エチル/ジクロロメタンで溶離するシリカゲルカートリッジで精製し、生成物を収率83%で白色固体として得た。

30

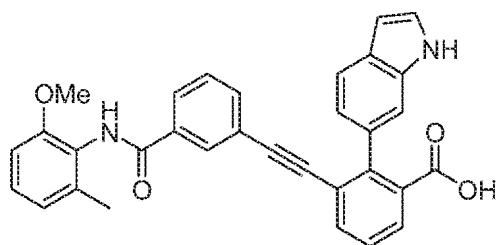


40

2-ブromo-3-[3-(2-メトキシ-6-メチル-フェニルカルバモイル)-フェニルエチニル]-安息香酸メチルエステル：

2-ブromo-3-(3-カルボキシ-フェニルエチニル)-安息香酸メチルエステル (150mg、0.41mmol)、2-メトキシ-6-メチル-フェニルアミン (100mg、0.73mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HAT (276mg、0.73mmol) およびトリエチルアミン (0.156mL、1.12mmol) のテトラヒドロフラン (1mL) 中の混合物を、室温で24時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、分取薄層クロマトグラフィーで精製して所望の生成物を得た。

50

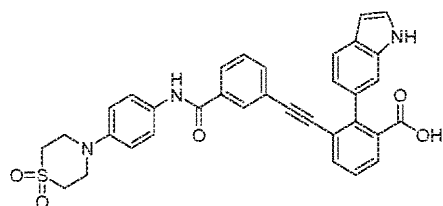


2-(1H-インドール-6-イル)-3-[3-(2-メトキシ-6-メチル-フェニルカルバモイル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 11.16 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.91-7.76 (m, 3H), 7.68 (d,  $J$ =7.7 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$ =8.3 Hz, 1H), 7.51-7.32 (m, 4H), 7.30-7.05 (m, 3H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  501.3 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

【 0 4 0 8 】

実施例138 : 3-{3-[4-(1,1-ジオキソ-1-チオモルホリン-4-イル)-フェニルカルバモイル]-フェニルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸

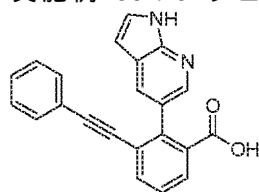


3-{3-[4-(1,1-ジオキソ-1-チオモルホリン-4-イル)-フェニルカルバモイル]-フェニルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例137と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  = 11.15 (br. s., 1H), 10.11 (s, 1H), 7.85-7.75 (m, 3H), 7.70-7.56 (m, 3H), 7.51-7.38 (m, 2H), 7.34 (t,  $J$ =4.7 Hz, 1H), 7.24 (d,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 7.03 (t,  $J$ =8.7 Hz, 3H), 6.44-6.40 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 4H), 3.19-3.02 (m, 4H). MS (ESI)  $m/z$  590.33 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

【 0 4 0 9 】

実施例139 : 3-フェニルエチニル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸

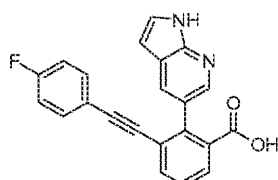


3-フェニルエチニル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.11 (d,  $J$ =0.88 Hz, 1 H), 7.72-7.82 (m, 3 H), 7.46-7.55 (m, 2 H), 7.22-7.32 (m, 3 H), 7.02-7.11 (m, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  339 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

【 0 4 1 0 】

実施例140 : 3-(4-フルオロ-フェニルエチニル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸



3-(4-フルオロ-フェニルエチニル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸を

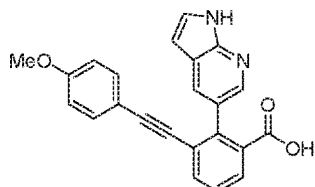
、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.73 (br s, 1 H), 8.17 (d,  $J=2.05$

Hz, 1 H), 7.97 (d,  $J=2.05$  Hz, 1 H), 7.79-7.84 (m, 2 H), 7.51-7.55 (m, 2 H), 7.15-7.17 (m, 4 H), 6.52 (dd,  $J=3.37, 1.91$  Hz, 1 H). MS (ESI)  $m/z$  357 (M+1) $^+$

【 0 4 1 1 】

実施例141：3-(4-メトキシ-フェニルエチニル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸



10

3-(4-メトキシ-フェニルエチニル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

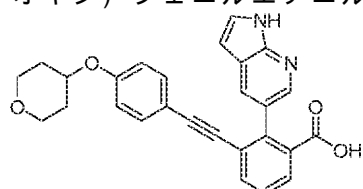
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  8.59 (d,  $J=1.47$  Hz, 1 H), 8.39 (d,

$J=1.47$  Hz, 1 H), 8.06 (dd,  $J=7.92, 1.17$  Hz, 1 H), 7.85 (dd,  $J=7.77, 1.32$  Hz, 1 H), 7.72 (d,  $J=3.52$  Hz, 1 H), 7.61 (t,  $J=7.75$  Hz, 1 H), 6.94-6.99 (m, 2 H), 6.89 (d,  $J=3.52$  Hz, 1 H), 6.74-6.79 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  369 (M+1) $^+$

20

【 0 4 1 2 】

実施例142：2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-安息香酸



2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

30

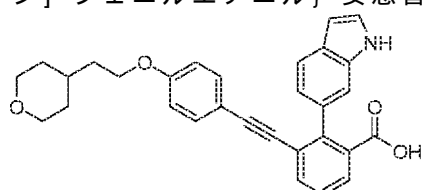
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.80 (br s, 2 H),

8.19 (br d,  $J=2.05$  Hz, 1 H), 8.00 (br d,  $J=1.47$  Hz, 1 H), 7.78-7.97 (m, 2 H), 7.51-7.69 (m, 2 H), 6.98-7.30 (m, 3 H), 6.90 (d,  $J=8.50$  Hz, 1 H), 6.55 (dd,  $J=3.37, 1.61$  Hz, 1 H), 4.54-4.75 (m, 1 H), 3.75-3.85 (m, 2 H), 3.20-3.40 (m, 2 H), 1.90-1.98 (m, 2 H), 1.49-1.61 (m, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  439 (M+1) $^+$

【 0 4 1 3 】

実施例143：2-(1H-インドール-6-イル)-3-{4-[2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エトキシ]-フェニルエチニル}-安息香酸

40



2-(1H-インドール-6-イル)-3-{4-[2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エトキシ]-フェニルエチニル}-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

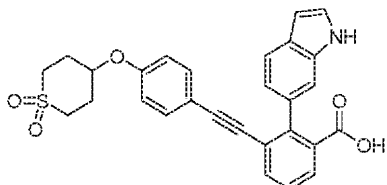
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.50-7.81 (m, 3 H),

7.32-7.50 (m, 2 H), 7.26 (br s, 1 H), 7.04 (br d,  $J=8.21$  Hz, 1 H), 6.93 (br d,  $J=8.21$  Hz, 2 H), 6.69 (br d,  $J=8.21$  Hz, 2 H), 6.42-6.5 (m, 1 H), 3.67-3.97 (m, 4 H), 3.32-3.62 (m, 2 H), 1.44-1.78 (m, 5 H),

1.07-1.36 (m, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  466.3 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

【 0 4 1 4 】

実施例144 : 3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



10

3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.51-7.70 (m, 3 H),

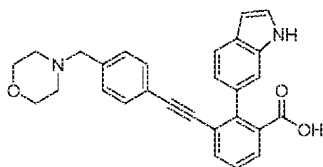
7.47 (s, 1 H), 7.30-7.43 (m, 1 H), 7.25 (d,  $J=3.22$  Hz, 1 H), 7.09 (br d,  $J=8.21$  Hz, 1 H), 6.90-7.04 (m, 2 H), 6.83 (m,  $J=8.79$  Hz, 2 H), 6.47 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H), 4.62-4.74 (m, 1 H), 3.19-3.34 (m, 2 H),

2.92-3.10 (m, 2 H), 2.21-2.38 (m, 4 H). MS (ESI)  $m/z$  486.45 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

20

【 0 4 1 5 】

実施例145 : 2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニルエチニル)-安息香酸



2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニルエチニル)-安息香酸 :

30

テトラヒドロフラン (1mL) 中の3-(4-ホルミル-フェニルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸メチルエステル (60mg, 0.158mmol)、モルホリン (28mg, 0.32mmol) の混合物を室温で30分間攪拌した。NaB(OAc)<sub>3</sub>H (47mg, 0.22mmol) を加え、反応混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (3mL) と飽和NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (3mL) に分離した。有機層を乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濃縮し、酢酸エチル/ジクロロメタンで溶離するシリカゲルで精製してエステル中間体を得た。テトラヒドロフラン/メタノール (1mL / 0.2mL) 中のこの中間体に、水酸化ナトリウム溶液 (水中2N, 0.2mL, 0.4mmol) を加え、溶液を室温で18時間攪拌した。1N塩酸水溶液をpH = 5になるまで滴下し、反応混合物を分取HPLCで精製して、純粋な生成物9mg (2工程で17%) を白色固体として得た。

40

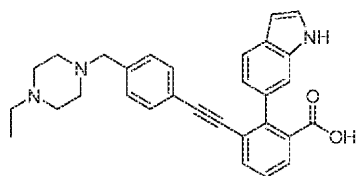
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.74 (ddd,  $J=7.70, 6.38, 1.47$  Hz, 2

H), 7.57 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H), 7.38-7.48 (m, 2 H), 7.20-7.35 (m, 3 H), 6.92-7.20 (m, 3 H), 6.48 (d,  $J=3.18$  Hz, 1 H), 4.27 (s, 2 H), 3.95-4.10 (m, 2 H), 3.60-3.75 (m, 2 H), 3.05-3.62 (m, 4 H). MS (ESI)

$m/z$  437.50 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

【 0 4 1 6 】

実施例146 : 3-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



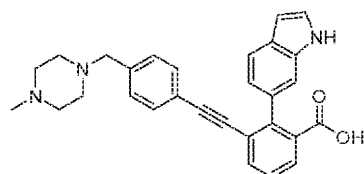
3-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  = 7.67-7.79 (m, 2 H),

7.57 (d,  $J$ =8.2 Hz, 1 H), 7.38-7.48 (m, 2 H), 7.17-7.29 (m, 3 H), 7.01-7.07 (m, 3 H), 6.49 (d,  $J$ =3.1 Hz, 1 H), 3.74 (s, 2 H), 3.13-3.28 (m, 6 H), 2.85 (br s, 4 H), 1.31 (t,  $J$ =7.2 Hz, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  464.63 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

【 0 4 1 7 】

実施例147 : 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸



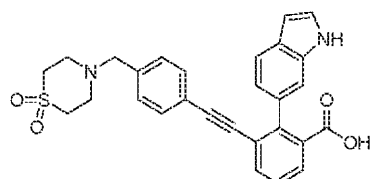
2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.63-7.80 (m, 2 H), 7.57 (d,

$J$ =8.21 Hz, 1 H), 7.34-7.51 (m, 2 H), 7.13-7.34 (m, 3 H), 6.74-7.13 (m, 3 H), 6.49 (d,  $J$ =3.22 Hz, 1 H), 3.72 (s, 2 H), 3.33-3.54 (m, 4 H), 2.69-3.07 (m, 7 H). MS (ESI)  $m/z$  450.56 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

【 0 4 1 8 】

実施例148 : 3-[4-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



3-[4-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

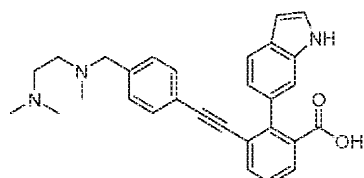
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.64-8.04 (m, 2 H),

7.57 (d,  $J$ =8.21 Hz, 1 H), 7.35-7.50 (m, 2 H), 7.18-7.35 (m, 3 H), 6.92-7.18 (m, 3 H), 6.49 (d,  $J$ =3.17 Hz, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 3.45 (dd,  $J$ =6.74, 3.52 Hz, 4 H), 3.28-3.33 (m, 4 H). MS (ESI)  $m/z$  495.5

( $M+1$ )<sup>+</sup>

【 0 4 1 9 】

実施例149 : 3-(4-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-メチル)-フェニルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



3-(4-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-メチル)-フェニルエチニル)-2-(1

10

20

30

40

50

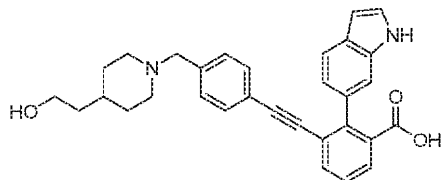
H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.75-7.69 (m,

2 H), 7.58 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H), 7.50-7.64 (m, 2 H), 7.18-7.46 (m, 3 H), 6.99-7.14 (m, 3 H), 6.34-6.51 (m, 1 H), 4.23 (s, 2 H), 3.42-3.58 (m, 4 H), 2.85 (s, 6 H), 2.69 (s, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  452.46 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

【 0 4 2 0 】

実施例150 : 3-{4-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



10

3-{4-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

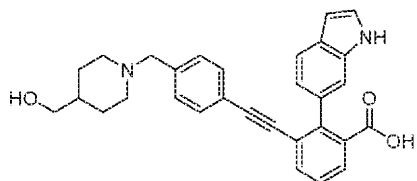
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.66 (ddd,  $J=7.70$ ,

6.23, 1.32 Hz, 2 H), 7.50 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H), 7.29-7.41 (m, 2 H), 7.14-7.27 (m, 3 H), 6.89-7.11 (m, 3 H), 6.41 (dd,  $J=3.22$ , 0.88 Hz, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 3.35-3.66 (m, 2 H), 3.16-3.29 (m, 4 H), 2.72-2.94 (m, 2 H), 1.84 (br d,  $J=13.78$  Hz, 2 H), 1.16-1.50 (m, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  479.58 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

20

【 0 4 2 1 】

実施例151 : 3-[4-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



3-[4-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

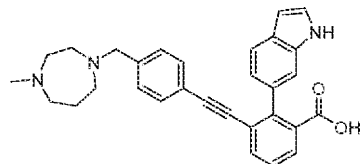
30

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.74 (ddd,  $J=7.48$ ,

5.86, 1.03 Hz, 2 H), 7.58 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H), 7.37-7.49 (m, 2 H), 7.22-7.35 (m, 3 H), 6.94-7.20 (m, 3 H), 6.49 (d,  $J=3.22$  Hz, 1 H), 4.21 (s, 2 H), 3.33-3.59 (m, 4 H), 2.86-3.03 (m, 2 H), 1.68-2.04 (m, 2 H), 1.29-1.45 (m, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  465.58 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

【 0 4 2 2 】

実施例152 : 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸



40

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.65-7.84 (m, 2 H),

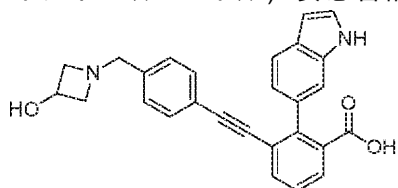
7.57 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H), 7.37-7.50 (m, 2 H), 7.19-7.36 (m, 3 H), 6.91-7.19 (m, 3 H), 6.48 (dd,  $J=3.22$ , 0.88 Hz, 1 H), 4.18 (s, 2 H), 3.53-3.88 (m, 6 H), 3.38-3.52 (m, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 2.11-2.20 (m, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  464.56 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

50



## 【 0 4 2 3 】

実施例153：3-[4-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



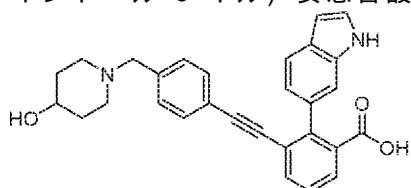
3-[4-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.69-7.80 (m, 2 H), 7.57 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H), 7.38-7.45 (m, 2 H), 7.21-7.36 (m, 3 H), 6.91-7.19 (m, 3 H), 6.48 (dd,  $J=3.22, 0.88$  Hz, 1 H), 4.62-4.52 (m, 1H), 4.18-4.30 (m, 4 H), 3.82-3.90 (m, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  423 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

10

## 【 0 4 2 4 】

実施例154：3-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



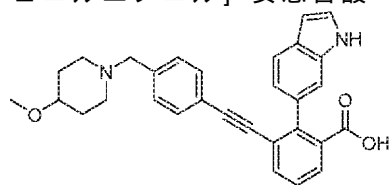
3-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.65-7.84 (m, 2 H), 7.57 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H), 7.37-7.50 (m, 2 H), 7.19-7.36 (m, 3 H), 6.98-7.19 (m, 3 H), 6.45 (dd,  $J=3.22, 0.88$  Hz, 1 H), 4.18 (d,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 3.98-4.05 (m, 1 H), 3.70-3.81 (m, 1 H), 2.92-3.40 (m, 3 H), 2.10-2.00 (m, 1 H), 1.88-1.80 (m, 2 H), 1.58-1.65 (m, 1 H). MS (ESI)  $m/z$  451.51 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

20

## 【 0 4 2 5 】

実施例155：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸



2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

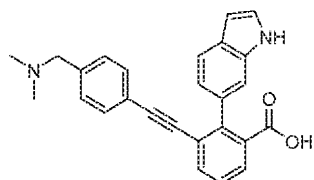
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.66-7.81 (m, 2 H), 7.25-7.59 (m, 6 H), 7.01-7.16 (m, 3 H), 6.48 (d,  $J=3.11$  Hz, 1 H), 4.19 (s, 2 H), 3.52-3.58 (m, 1 H), 3.30-3.38 (m, 4 H), 3.05-3.28 (m, 3 H), 2.79-3.02 (m, 1 H), 1.95-2.23 (m, 2 H), 1.67-1.89 (m, 1 H). MS (ESI)  $m/z$  465.51 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

30

40

## 【 0 4 2 6 】

実施例156：3-(4-ジメチルアミノメチル-フェニルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



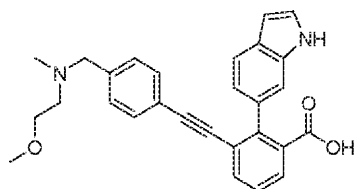
3-(4-ジメチルアミノメチル-フェニルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.66-7.80 (m, 2 H), 7.58 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H), 7.38-7.50 (m, 2 H), 7.22-7.38 (m, 3 H), 7.05-7.18 (m, 3 H), 6.48 (dd,  $J=3.22, 0.88$  Hz, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 2.76 (s, 6 H). MS (ESI)  $m/z$  395 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

10

【 0 4 2 7 】

実施例157：2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-メチル)-フェニルエチニル)-安息香酸



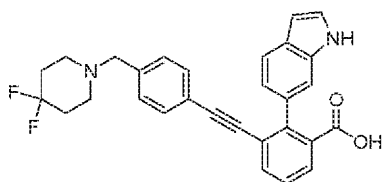
2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-メチル)-フェニルエチニル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

20

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.70-7.77 (m, 2 H), 7.58 (d,  $J=8.03$  Hz, 1 H), 7.38-7.48 (m, 2 H), 7.25-7.34 (m, 3 H), 7.03-7.14 (m, 3 H), 6.48 (dd,  $J=3.22, 0.88$  Hz, 1 H), 4.18-4.34 (m, 2 H), 3.66 (t,  $J=4.98$  Hz, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 3.30-3.35 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  439.47 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 2 8 】

実施例158：3-[4-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



3-[4-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

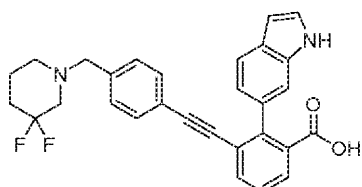
30

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.74 (ddd,  $J=7.77, 6.60, 1.17$  Hz, 2 H), 7.57 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H), 7.37-7.51 (m, 2 H), 7.21-7.37 (m, 3 H), 7.11 (d,  $J=7.92$  Hz, 2 H), 7.03 (dd,  $J=8.06, 1.61$  Hz, 1 H), 6.48 (d,  $J=3.27$  Hz, 1 H), 4.29 (s, 2 H), 3.12-3.50 (m, 4 H), 2.14-2.44 (m, 4 H). MS (ESI)  $m/z$  471.49 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

40

【 0 4 2 9 】

実施例159：3-[4-(3,3-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



3-[4-(3,3-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

50

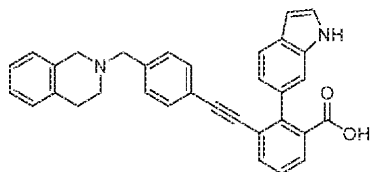
ル-6-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.64-7.87 (m, 2 H),

7.51-7.64 (m, 1 H), 7.38-7.51 (m, 2 H), 7.22-7.38 (m, 3 H), 7.13 (br d,  $J=6.45$  Hz, 2 H), 7.04 (br d,  $J=6.74$  Hz, 1 H), 6.48 (br s, 1 H), 3.46 (br t,  $J=10.99$  Hz, 2 H), 3.26-3.38 (m, 2 H), 3.02-3.26 (m, 2 H), 1.82-2.22 (m, 4 H). MS (ESI)  $m/z$  471.5 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 3 0 】

実施例160 : 3-[4-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



10

3-[4-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

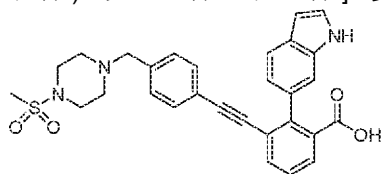
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.70-7.80 (m, 2 H),

7.59 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H), 7.32-7.50 (m, 5 H), 7.20-7.32 (m, 4 H), 7.10-7.20 (m, 3 H), 7.05 (dd,  $J=8.21$ , 1.47 Hz, 1 H), 6.43-6.53 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 3.09-3.21 (m, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  483.5 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

20

【 0 4 3 1 】

実施例161 : 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸



2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

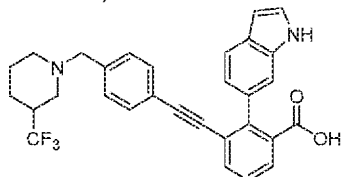
30

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.74 (ddd,  $J=7.70$ ,

6.38, 1.47 Hz, 2 H), 7.57 (d,  $J=8.18$  Hz, 1 H), 7.39-7.47 (m, 2 H), 7.33 (d,  $J=7.59$  Hz, 2 H), 7.27 (d,  $J=2.95$  Hz, 1 H), 7.12 (d,  $J=7.68$  Hz, 2 H), 7.03 (dd,  $J=8.21$ , 1.47 Hz, 1 H), 6.48 (dd,  $J=3.22$ , 0.88 Hz, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 3.28-3.55 (m 6 H), 2.92 (s, 3 H), 2.65 (s, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  514.53 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 3 2 】

実施例162 : 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸



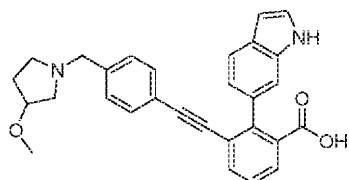
40

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.73 (br s, 2 H), 7.52-7.65 (m, 1 H), 7.37-7.51 (m, 2 H), 7.19-7.37 (m, 3 H), 6.93-7.19 (m, 3 H), 6.48 (br s, 1 H), 4.20-4.44 (m, 2 H), 3.58 (br d,  $J=11.14$  Hz, 1 H), 3.16-3.47 (m, 1 H), 2.64-3.10 (m, 3 H), 1.87-2.17 (m, 2 H), 1.46-1.87 (m, 2 H), 1.38-1.66 (m, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  503.58 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 3 3 】

実施例163：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-メトキシ-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸



10

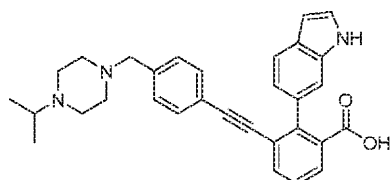
2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-メトキシ-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.70-7.75 (m, 2 H), 7.59 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.39-7.45 (m, 2 H), 7.27-7.35 (m, 3 H), 7.02-7.12 (m, 3 H), 6.48 (dd,  $J=2.93$ , 0.88 Hz, 1 H), 4.30 (s, 2 H), 4.08-4.15 (m, 1 H), 3.06-3.60 (m, 7 H), 2.01-2.35 (m, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  478.7 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ . MS (ESI)  $m/z$  451.58 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

20

【 0 4 3 4 】

実施例164：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸

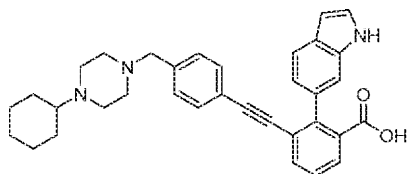


2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.64-7.84 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.35-7.52 (m, 2 H), 7.20-7.35 (m, 3 H), 6.94-7.11 (m, 3 H), 6.48 (dd,  $J=2.93$ , 0.88 Hz, 1 H), 3.92 (s, 2 H), 3.30-3.57 (m, 5 H), 3.02-3.15 (m, 4 H), 1.32 (d,  $J=6.70$  Hz, 6 H). MS (ESI)  $m/z$  478.7 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 3 5 】

実施例165：3-[4-(4-シクロヘキシル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



40

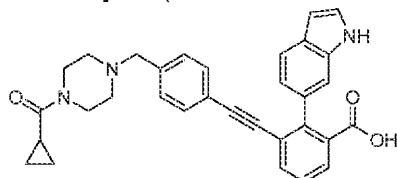
3-[4-(4-シクロヘキシル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.68-7.76 (m, 2 H), 7.56 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H), 7.34-7.48 (m, 2 H), 7.15-7.32 (m, 3 H), 6.95-7.06 (m, 3 H), 6.42-6.53 (m, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 3.32-3.60 (m, 3 H), 2.92-3.27 (m, 5 H), 2.02 (br s, 2 H), 1.81-1.97 (m, 2 H), 1.68 (br d,  $J=12.02$  Hz, 1 H), 1.23-1.49 (m, 5 H), 1.19 (br s, 1 H). MS (ESI)  $m/z$  518.74 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

50

## 【 0 4 3 6 】

実施例166：3-[4-(4-シクロプロパンカルボニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



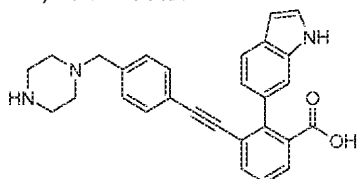
3-[4-(4-シクロプロパンカルボニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.66-7.86 (m, 2

H), 7.57 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H), 7.37-7.51 (m, 2 H), 7.20-7.37 (m, 3 H), 7.12 (d,  $J=8.21$  Hz, 2 H), 7.03 (dd,  $J=8.21$ , 1.47 Hz, 1 H), 6.40-6.53 (m, 1 H), 4.27 (s, 2 H), 3.11-3.28 (m, 8 H), 1.92 (ddd,  $J=7.62$ , 4.84, 2.79 Hz, 1 H), 0.74-1.02 (m, 4 H). MS (ESI)  $m/z$  504.67 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

## 【 0 4 3 7 】

実施例167：2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-ピペラジン-1-イルメチル-フェニルエチニル)-安息香酸



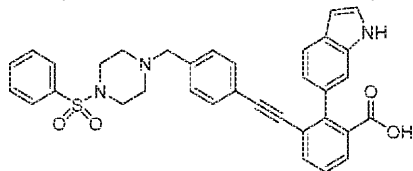
2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-ピペラジン-1-イルメチル-フェニルエチニル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.71-7.77 (m, 2 H), 7.57 (d,  $J=8.14$

Hz, 1 H), 7.39-7.47 (m, 2 H), 7.26-7.35 (m, 3 H), 7.12 (d,  $J=7.61$  Hz, 2 H), 7.03 (dd,  $J=8.21$ , 1.47 Hz, 1 H), 6.49 (d,  $J=3.05$  Hz, 1 H), 4.27 (s, 2 H), 3.60-3.98 (m, 4 H), 2.60-2.81 (m, 4 H). MS (ESI)  $m/z$  436.62 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

## 【 0 4 3 8 】

実施例168：3-[4-(4-ベンゼンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



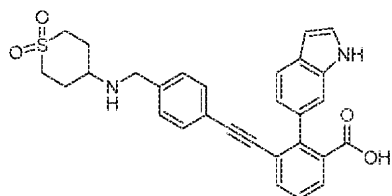
3-[4-(4-ベンゼンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.69-7.83 (m, 4 H),

7.62-7.69 (m, 1 H), 7.52-7.62 (m, 3 H), 7.35-7.49 (m, 2 H), 7.18-7.30 (m, 3 H), 7.05-7.11 (m, 2 H), 6.97-7.05 (m, 1 H), 6.48 (dd,  $J=3.08$ , 0.88 Hz, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 3.11-3.34 (m, 8 H). MS (ESI)  $m/z$  576 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

## 【 0 4 3 9 】

実施例169：3-{4-[(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルアミノ)-メチル]-フェニルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



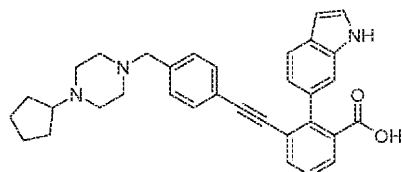
3-[4-[(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルアミノ)-メチル]-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.70-

7.79 (m, 2 H), 7.58 (d,  $J=8.02$  Hz, 1 H), 7.45-7.41 (m, 2 H), 7.26-7.35 (m, 3 H), 7.08-7.14 (m, 2 H), 7.04 (dd,  $J=8.21$ , 1.47 Hz, 1 H), 6.48 (dd,  $J=3.22$ , 0.88 Hz, 1 H), 4.20 (s, 2 H), 3.38-3.53 (m, 1 H), 3.11-3.27 (m, 4 H), 2.46-2.55 (m, 2 H), 2.11-2.26 (m, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  499 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

【0 4 4 0】

実施例170 : 3-[4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



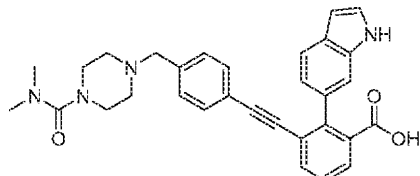
3-[4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.64-7.84 (m, 2 H),

7.59 (s, 1 H), 7.35-7.52 (m, 2 H), 7.24-7.35 (m, 1 H), 7.19 (d,  $J=7.92$  Hz, 2 H), 6.94-7.11 (m, 3 H), 6.48 (dd,  $J=2.93$ , 0.88 Hz, 1 H), 3.63 (s, 2 H), 3.39-3.57 (m, 3 H), 2.55-2.95 (m, 4 H), 1.99-2.27 (m, 2 H), 1.54-1.91 (m, 8 H). MS (ESI)  $m/z$  504 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

【0 4 4 1】

実施例171 : 3-[4-(4-ジメチルカルバモイル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



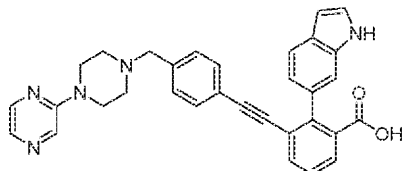
3-[4-(4-ジメチルカルバモイル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.63-7.77 (m, 2

H), 7.58 (d,  $J=7.33$  Hz, 1 H), 7.38-7.45 (m, 2 H), 7.25-7.32 (m, 3 H), 7.16 (d,  $J=8.21$  Hz, 2 H), 6.96-7.12 (m, 1 H), 6.49 (dd,  $J=3.22$ , 0.88 Hz, 1 H), 4.21 (s, 2 H), 3.11-3.30 (m, 8 H), 2.83 (s, 6 H). MS (ESI)  $m/z$  507 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

【0 4 4 2】

実施例172 : 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2,3,5,6-テトラヒドロ-[1,2']ピピラジン-4-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸



10

20

30

40

50

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2,3,5,6-テトラヒドロ-[1,2']ピピラジニル-4-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.24 (s, 1 H),

8.16 (dd,  $J=2.49, 1.32$  Hz, 1 H), 7.90 (br d,  $J=2.05$  Hz, 1 H), 7.74 (ddd,  $J=7.70, 6.08, 1.47$  Hz, 2 H),

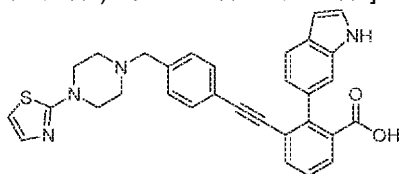
7.57 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H), 7.36-7.49 (m, 2 H), 7.23-7.36 (m, 3 H), 7.11 (d,  $J=8.21$  Hz, 2 H), 7.02 (dd,

$J=8.06, 1.61$  Hz, 1 H), 6.48 (dd,  $J=3.22, 0.88$  Hz, 1 H), 4.26 (s, 2 H), 3.14-3.34 (m, 8 H). MS (ESI)

$m/z$  514 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

#### 【 0 4 4 3 】

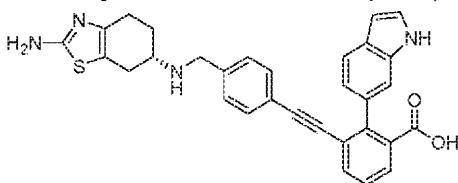
実施例173：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-チアゾール-2-イル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸



2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-チアゾール-2-イル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。MS (ESI)  $m/z$  519 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ 。

#### 【 0 4 4 4 】

実施例174：3-{4-[(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-メチル]-フェニルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



3-{4-[(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-メチル]-フェニルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$

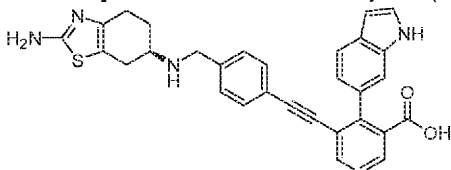
7.73 (ddd,  $J=7.70, 5.94, 1.32$  Hz, 2 H), 7.57 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 7.38-7.51 (m, 2 H), 7.35 (d,  $J=8.21$

Hz, 2 H), 7.26 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H), 6.99-7.20 (m, 3 H), 6.48 (dd,  $J=3.22, 0.88$  Hz, 1 H), 4.25 (s, 2 H),

2.57-2.84 (m, 5 H), 1.90-1.95 (m, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  519.13 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

#### 【 0 4 4 5 】

実施例175：3-{4-[(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-メチル]-フェニルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



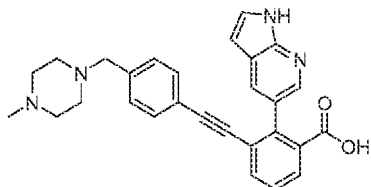
3-{4-[(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-メチル]-フェニルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$

7.63-7.81 (m, 2 H), 7.51-7.63 (m, 1 H), 7.38-7.51 (m, 2 H), 7.33 (d,  $J=7.92$  Hz, 2 H), 7.17-7.29 (m, 1 H), 6.93-7.17 (m, 3 H), 6.47 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 3.46-3.73 (m, 1 H), 2.98-3.23 (m, 1 H), 2.53-2.88 (m, 3 H), 2.25-2.49 (m, 1 H), 1.82-2.15 (m, 1 H). MS (ESI)  $m/z$  519.14 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

【 0 4 4 6 】

実施例176 : 3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸



10

3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

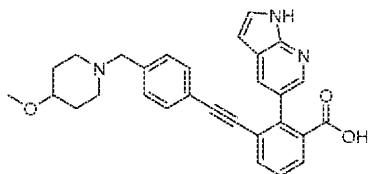
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.40 (d,  $J=1.17$

Hz, 1 H), 8.18 (d,  $J=1.47$  Hz, 1 H), 8.02 (dd,  $J=7.62, 1.17$  Hz, 1 H), 7.70-7.84 (m, 1 H), 7.42-7.58 (m, 2 H), 7.13 (d,  $J=8.21$  Hz, 2 H), 6.98 (d,  $J=7.92$  Hz, 2 H), 6.69 (d,  $J=3.52$  Hz, 1 H), 3.66 (s, 2 H), 3.07-3.47 (m, 4 H), 2.87 (br s, 4 H), 2.74 (s, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  451 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

20

【 0 4 4 7 】

実施例177 : 3-[4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸



3-[4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

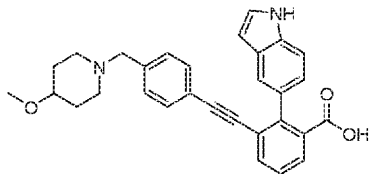
30

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.43 (d,  $J=1.47$

Hz, 1 H), 8.11-8.23 (m, 1 H), 8.05 (dd,  $J=7.92, 1.17$  Hz, 1 H), 7.79 (dd,  $J=7.62, 1.17$  Hz, 1 H), 7.40-7.60 (m, 2 H), 7.13-7.32 (m, 2 H), 7.04 (d,  $J=8.21$  Hz, 2 H), 6.71 (d,  $J=3.22$  Hz, 1 H), 4.03 (s, 2 H), 3.70-3.81 (m, 4 H), 3.05-3.29 (m, 4 H), 1.79-2.09 (m, 4 H). MS (ESI)  $m/z$  466.1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

【 0 4 4 8 】

実施例178 : 2-(1H-インドール-5-イル)-3-[4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸



40

2-(1H-インドール-5-イル)-3-[4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77-7.88 (m, 1 H), 7.63-7.74 (m,

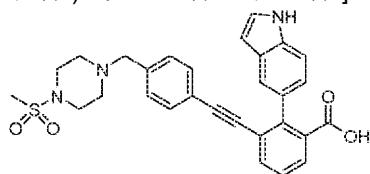
1 H), 7.59 (d,  $J=0.88$  Hz, 1 H), 7.30-7.42 (m, 2 H), 7.05-7.22 (m, 4 H), 6.98 (d,  $J=8.21$  Hz, 2 H), 6.47 (br d,  $J=3.22$  Hz, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.47 (br d,  $J=1.47$  Hz, 1 H), 3.05-3.31 (m, 5 H), 2.60-2.95 (m, 2 H), 1.73-2.06 (m, 4 H). MS (ESI)  $m/z$  465.23 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

50



## 【 0 4 4 9 】

実施例179：2-(1H-インドール-5-イル)-3-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸



2-(1H-インドール-5-イル)-3-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

10

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 (dd,  $J=7.77, 1.32$

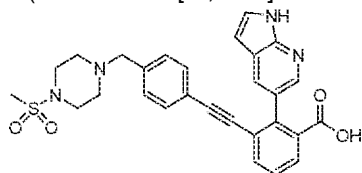
Hz, 1 H), 7.68 (dd,  $J=7.77, 1.32$  Hz, 1 H), 7.53 (d,  $J=1.17$  Hz, 1 H), 7.27-7.41 (m, 2 H), 7.17 (t,

$J=1.47$  Hz, 1 H), 7.02-7.12 (m, 3 H), 6.92-7.02 (m, 2 H), 6.44 (d,  $J=2.64$  Hz, 1 H), 3.95 (s, 2 H), 3.34

(br dd,  $J=3.22, 1.47$  Hz, 2 H), 2.86-3.07 (m, 2 H), 2.47-2.86 (m, 7 H). MS (ESI)  $m/z$  514.10 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

## 【 0 4 5 0 】

実施例180：3-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸



20

3-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

8.37-8.54 (m, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.02-8.15 (m, 1 H), 7.82 (dd,  $J=7.77, 1.32$  Hz, 1 H), 7.44-7.64 (m,

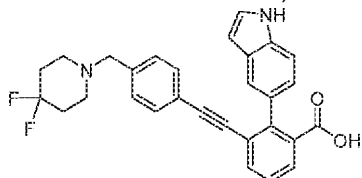
2 H), 7.17-7.32 (m, 2 H), 7.08 (d,  $J=7.92$  Hz, 2 H), 6.73 (d,  $J=3.52$  Hz, 1 H), 4.11 (s, 2 H), 3.53 (br s,

4 H), 3.00-3.31 (m, 4 H), 2.82 (s, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  515.17 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

30

## 【 0 4 5 1 】

実施例181：3-[4-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-5-イル)-安息香酸



3-[4-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-5-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

40

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (dd,  $J=7.77, 1.03$

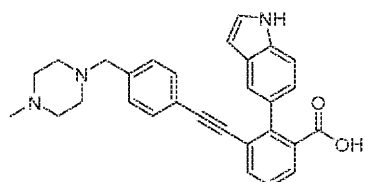
Hz, 1 H), 7.67 (dd,  $J=7.77, 1.03$  Hz, 1 H), 7.57 (d,  $J=1.47$  Hz, 1 H), 7.30-7.41 (m, 2 H), 7.05-7.21

(m, 4 H), 6.95-7.05 (m, 2 H), 6.44 (d,  $J=3.22$  Hz, 1 H), 3.99 (s, 2 H), 3.18-3.55 (m, 4 H), 2.81-3.17

(m, 2 H), 2.04-2.43 (m, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  471.08 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

## 【 0 4 5 2 】

実施例182：2-(1H-インドール-5-イル)-3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸



2-(1H-インドール-5-イル)-3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

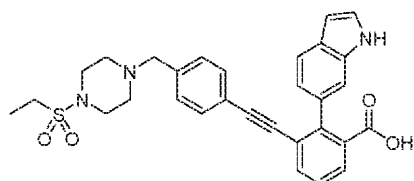
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (dd,  $J=7.77$ , 1.32 Hz, 1 H),

7.72 (dd,  $J=7.62$ , 1.47 Hz, 1 H), 7.33-7.50 (m, 2 H), 7.19 (d,  $J=8.50$  Hz, 1 H), 7.02-7.15 (m, 3 H), 6.83-6.97 (m, 3 H), 6.36 (dd,  $J=3.22$ , 0.88 Hz, 1 H), 3.87 (s, 2 H), 2.97 (br d,  $J=5.86$  Hz, 8 H), 2.62

(s, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  450.17 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 5 3 】

実施例183 : 3-[4-(4-エタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



3-[4-(4-エタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

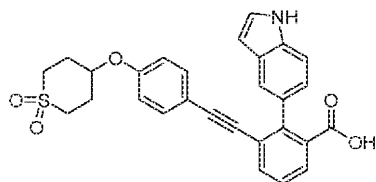
$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.85 (d,  $J=7.9$  Hz, 1

H), 7.74 (td,  $J=1.2$ , 7.8 Hz, 1 H), 7.66 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.37-7.49 (m, 2 H), 7.13-7.25 (m, 4 H),

7.03-7.10 (m, 2 H), 6.45-6.49 (m, 1 H), 4.10 (s, 2 H), 3.56-3.69 (m, 4 H), 2.96-3.12 (m, 6 H), 1.38 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  528.33 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 5 4 】

実施例184 : 3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-5-イル)-安息香酸



3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-5-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

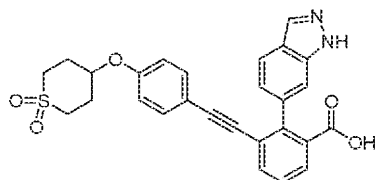
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.22 (br s, 1 H), 7.62-7.81

(m, 3 H), 7.30-7.46 (m, 2 H), 7.18-7.30 (m, 2 H), 6.98-7.18 (m, 2 H), 6.63-6.82 (m, 2 H), 6.57 (br s, 1 H), 4.52-4.65 (m, 1 H), 3.25-3.41 (m, 2 H), 2.82-2.90 (m, 2 H), 2.20-2.49 (m, 4 H). MS (ESI)  $m/z$

486.14 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 5 5 】

実施例185 : 3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-チオピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-2-(1H-インダゾール-6-イル)-安息香酸



10

20

30

40

50

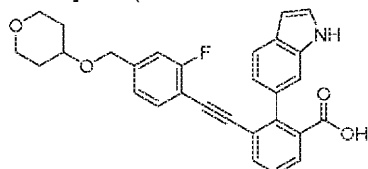
3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-チオピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  = 8.08 (s, 1 H),

7.67-7.81 (m, 3 H), 7.42-7.55 (m, 2 H), 7.18 (d,  $J$ =8.2 Hz, 1 H), 6.91-6.96 (m, 2 H), 6.81-6.86 (m, 2 H), 4.62-4.70 (m, 1 H), 3.20-3.26 (m, 2 H), 2.95-3.06 (m, 2 H), 2.22-2.36 (m, 4 H). MS (ESI)  $m/z$  487.08 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 5 6 】

実施例186 : 3-[2-フルオロ-4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



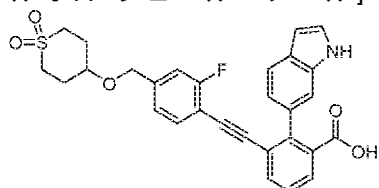
3-[2-フルオロ-4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (br s, 1 H), 7.89

(dd,  $J$ =7.77, 1.32 Hz, 1 H), 7.81 (dd,  $J$ =7.92, 1.47 Hz, 1 H), 7.67 (d,  $J$ =7.92 Hz, 1 H), 7.34-7.55 (m, 2 H), 7.25-7.21 (m, 1 H), 7.15 (dd,  $J$ =8.06, 1.61 Hz, 1 H), 6.98 (br d,  $J$ =10.26 Hz, 1 H), 6.83-6.93 (m, 2 H), 6.58 (dt,  $J$ =2.05, 1.03 Hz, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 3.96 (dt,  $J$ =11.87, 4.32 Hz, 2 H), 3.37-3.64 (m, 3 H), 1.77-1.98 (m, 2 H), 1.48-1.77 (m, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  470 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 5 7 】

実施例187 : 3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルオキシメチル)-2-フルオロ-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



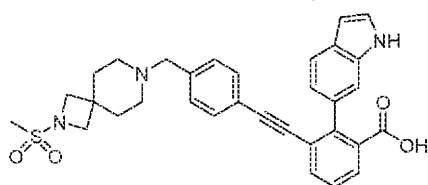
3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルオキシメチル)-2-フルオロ-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79

(dd,  $J$ =10.41, 7.77 Hz, 2 H), 7.65 (d,  $J$ =8.21 Hz, 1 H), 7.48 (d,  $J$ =1.47 Hz, 1 H), 7.40 (t,  $J$ =7.77 Hz, 1 H), 7.13-7.28 (m, 2 H), 6.83-7.02 (m, 3 H), 6.48 (dt,  $J$ =2.05, 1.03 Hz, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 3.61-3.80 (m, 1 H), 3.20-3.40 (m, 2 H), 2.80-2.99 (m, 2 H), 2.06-2.44 (m, 4 H). MS (ESI)  $m/z$  518 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 5 8 】

実施例188 : 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2-メタンスルホニル-2,7-ジアザ-スピロ[3.5]ノナ-7-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸



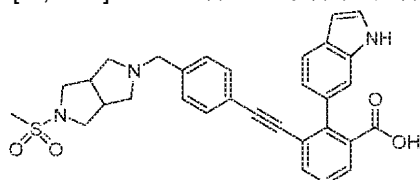
2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2-メタンスルホニル-2,7-ジアザ-スピロ[3.5]ノナ-7-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例58と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84

(dd,  $J=7.62, 1.47$  Hz, 2 H), 7.74 (dd,  $J=7.77, 1.32$  Hz, 1 H), 7.64 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H), 7.34-7.52 (m, 2 H), 7.04-7.32 (m, 5 H), 6.49 (dd,  $J=3.22, 0.88$  Hz, 1 H), 4.05 (s, 2 H), 3.61-3.68 (m, 2 H), 3.41 (dt,  $J=3.22, 1.61$  Hz, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 2.13-2.44 (m, 4 H), 1.77-2.13 (m, 4 H). MS (ESI)  $m/z$  554.2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 5 9 】

実施例189：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(5-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸



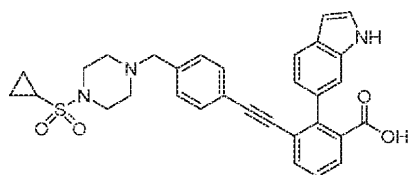
2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(5-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例58と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

$\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.74 (ddd,  $J=7.84, 6.38, 1.32$  Hz, 2 H), 7.58 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H), 7.37-7.50 (m, 2 H), 7.34 (d,  $J=8.21$  Hz, 2 H), 7.27 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H), 7.09-7.19 (m, 2 H), 7.01-7.09 (m, 1 H), 6.49 (dd,  $J=3.22, 0.88$  Hz, 1 H), 4.33 (s, 2 H), 3.75-3.63 (m, 2 H), 3.28-3.42 (m, 6 H), 3.15-3.00 (m, 2 H), 2.87 (s, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  540.2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 6 0 】

実施例190：3-[4-(4-シクロプロパンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



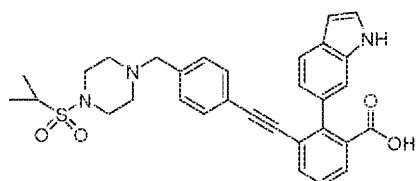
3-[4-(4-シクロプロパンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例58と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.65-7.88 (m, 2 H),

7.58 (dd,  $J=8.21, 0.88$  Hz, 1 H), 7.38-7.51 (m, 2 H), 7.21-7.38 (m, 3 H), 7.09-7.21 (m, 2 H), 7.04 (dd,  $J=8.21, 1.76$  Hz, 1 H), 6.49 (dd,  $J=3.22, 0.88$  Hz, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 3.60-3.42 (m, 2 H), 3.17-3.12 (m, 6 H), 2.56-2.49 (m, 1 H), 1.05-1.11 (m, 4 H). MS (ESI)  $m/z$  540.24 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 6 1 】

実施例191：2-(1H-インドール-6-イル)-3-{4-[4-(プロパン-2-スルホニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-フェニルエチニル}-安息香酸

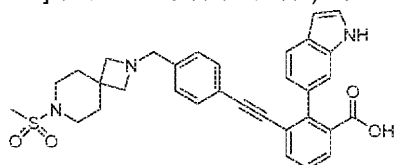


2-(1H-インドール-6-イル)-3-{4-[4-(プロパン-2-スルホニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-フェニルエチニル}-安息香酸を、実施例58と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.74 (ddd,  $J=7.84$ , 6.52, 1.17 Hz, 2 H), 7.49-7.65 (m, 1 H), 7.38-7.49 (m, 2 H), 7.30-7.38 (m, 2 H), 7.24-7.30 (m, 1 H), 7.08-7.19 (m, 2 H), 7.04 (dd,  $J=8.21$ , 1.47 Hz, 1 H), 6.49 (dd,  $J=3.22$ , 0.88 Hz, 1 H), 4.30 (s, 2 H), 3.62-3.45 (m, 4 H), 3.29-3.36 (m, 1 H), 3.13-3.29 (m, 4 H), 1.31 (d,  $J=6.74$  Hz, 6 H). MS (ESI)  $m/z$  542.13 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 6 2 】

実施例192：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(7-メタンスルホニル-2,7-ジアザ-スピロ[3.5]ノナ-2-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸

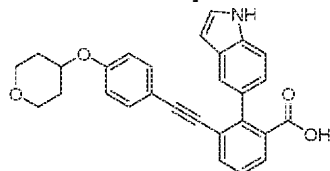


2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(7-メタンスルホニル-2,7-ジアザ-スピロ[3.5]ノナ-2-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例58と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.74 (td,  $J=7.62$ , 1.47 Hz, 2 H), 7.57 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H), 7.37-7.51 (m, 3 H), 7.21-7.37 (m, 2 H), 7.08-7.21 (m, 2 H), 7.04 (dd,  $J=8.06$ , 1.61 Hz, 1 H), 6.48 (dd,  $J=3.22$ , 0.88 Hz, 1 H), 4.33 (s, 2 H), 3.94 (s, 4 H), 3.10-3.24 (m, 4 H), 2.80 (s, 3 H), 1.86-2.05 (m, 4 H). MS (ESI)  $m/z$  554.16 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 6 3 】

実施例193：2-(1H-インドール-5-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-安息香酸

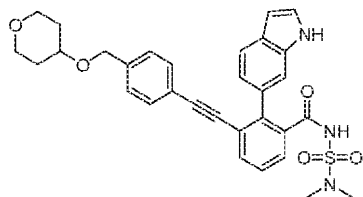


2-(1H-インドール-5-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.53-7.74 (m, 3 H), 7.30-7.49 (m, 2 H), 7.25 (t,  $J=1.61$  Hz, 1 H), 7.14 (dd,  $J=8.35$ , 1.61 Hz, 1 H), 6.91-7.05 (m, 2 H), 6.67-6.77 (m, 2 H), 6.47 (dd,  $J=3.22$ , 0.88 Hz, 1 H), 4.45 (tt,  $J=8.03$ , 3.99 Hz, 1 H), 3.76-3.97 (m, 2 H), 3.51 (ddd,  $J=11.73$ , 8.65, 3.08 Hz, 2 H), 1.79-2.03 (m, 2 H), 1.61 (dtd,  $J=12.94$ , 8.56, 8.56, 3.96 Hz, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  438.15 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 6 4 】

実施例194：-(N,N-ジメチルスルファモイル)-2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンズアミド



2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸 (45.1mg, 0.1mmol) およびジメチルスルファモイルアミン (149mg, 0.14mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) に溶解し、次いで1-エチル-3-(3-ジメ

10

20

30

40

50

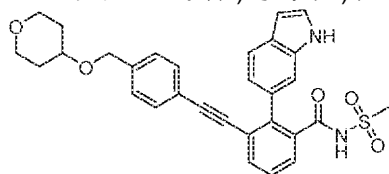
チルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.2当量)、4-ジメチルアミノピリジン(2当量)およびヒドロキシベンゾトリアゾール(1.2当量)を添加した。反応物を室温で16時間撹拌した。次いで、溶媒を蒸発乾固し、反応混合物を分取HPLCで精製して、生成物をオフホワイトの固体として68%の収率で得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.39 (br. s., 1 H) 7.71-7.86 (m, 3 H) 7.54 (s, 1 H)

7.39-7.51 (m, 2 H) 7.20-7.33 (m, 4 H) 7.16 (d,  $J=7.92$  Hz, 2 H) 7.01 (d,  $J=8.21$  Hz, 2 H) 6.63 (br. s., 1 H) 4.49 (s, 2 H) 3.88-4.06 (m, 2 H) 3.37-3.61 (m, 3 H) 2.56 (s, 6 H) 1.82-1.99 (m, 2 H) 1.54-1.75 (m, 2 H). MS  $m/z$  (M+H) 558.2

#### 【 0 4 6 5 】

実施例195: 2-(1H-インドール-6-イル)-N-(メチルスルホニル)-3-((4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンズアミド



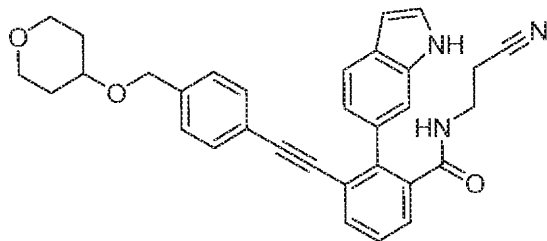
2-(1H-インドール-6-イル)-N-(メチルスルホニル)-3-((4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンズアミドを、実施例194と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-

$d_6$ )  $\delta$  ppm 12.18 (br. s., 1 H) 11.34 (br. s., 1 H) 7.84 (dd,  $J=7.48, 1.32$  Hz, 1 H) 7.68 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H) 7.52-7.64 (m, 3 H) 7.48 (t,  $J=2.64$  Hz, 1 H) 7.29-7.37 (m, 2 H) 7.14-7.27 (m, 3 H) 6.54 (br. s., 1 H) 4.55 (s, 2 H) 3.85 (dt,  $J=11.58, 4.18$  Hz, 2 H) 3.58 (tt,  $J=8.80, 4.25$  Hz, 1 H) 3.31-3.45 (m, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 1.91 (dd,  $J=12.90, 3.52$  Hz, 2 H) 1.40-1.60 (m, 2 H). MS  $m/z$  (M+H) 529.2

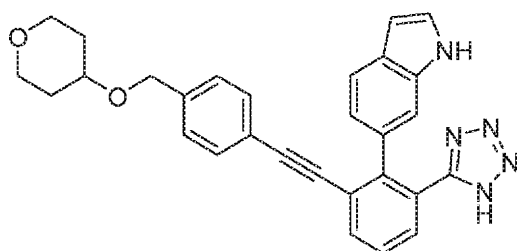
#### 【 0 4 6 6 】

実施例196: 6-[2-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-1H-インドール



N-(2-シアノエチル)-2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンズアミド:

2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]安息香酸(451mg、1mmol)および3-アミノプロパンニトリル(77mg、1.1mmol)をDMFに溶解し、次いで1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.2当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2当量)およびヒドロキシベンゾトリアゾール(1.2当量)を加えた。反応物を室温で16時間撹拌した。溶媒を蒸発し、反応混合物を分取HPLCで精製して、生成物を白色固体として98%の収率で得た。



6-[2-[4-(4-(2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンゾイルアミノ]メチル]-1H-インドール-6-イル]-1H-インドール :

N-(2-シアノエチル)-2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンゾアミド (500mg、1mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (808mg、4mmol)、トリフェニルホスフィン (1048mg、4mmol) およびトリメチルシリルアジド (460mg、4mmol) およびテトラヒドロフラン (5mL) を窒素下でバイアルに加えた。周囲温度で24時間撹拌した後、追加の4当量のジイソプロピルアゾジカルボキシレート (808mg、4mmol)、トリフェニルホスフィン (1048mg、4mmol) およびトリメチルシリルアジドを反応混合物に加え、さらに24時間撹拌した。反応物をシールドの後ろで減圧濃縮した。テトラヒドロフラン (5mL) および2M水酸化ナトリウム水溶液 (5mL) を反応混合物に添加し、4時間撹拌した。テトラヒドロフランを蒸発により除去した。10mlの水および10mlのジエチルエーテルを加え、層を分離した。水層を3×2mLのジエチルエーテルで洗浄した。2M塩化水素水溶液 (5mL) を水層に加えて溶液を酸性化した。水を蒸発により除去し、得られた物質をN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、分取HPLCにより精製して、生成物を白色泡状物として48%の収率で得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.71 (br. s., 1 H) 8.50 (br. s., 1 H) 8.30 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H)

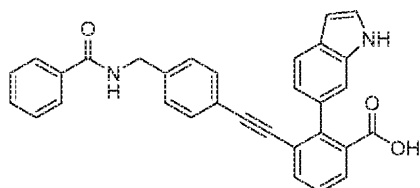
7.81 (t,  $J=8.06$  Hz, 2 H) 7.46-7.60 (m, 1 H) 7.31-7.38 (m, 2 H) 7.06-7.22 (m, 3 H) 6.93 (d,  $J=8.21$

Hz, 2 H) 6.68 (br. s., 1 H) 4.48 (s, 2 H) 3.86-4.13 (m, 2 H) 3.31-3.72 (m, 3 H) 1.82-1.98 (m, 2 H)

1.53-1.73 (m, 2 H). MS  $m/z$  (M+H) 476.2

【 0 4 6 7 】

実施例197 : 3-[4-(ベンゾイルアミノ-メチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



3-[4-(ベンゾイルアミノ-メチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

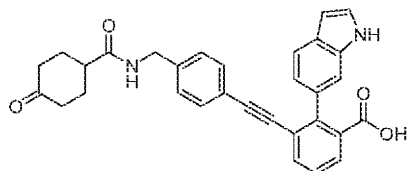
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.75-7.85 (m, 2 H), 7.70 (d,  $J=7.62$  Hz, 2

H), 7.30-7.60 (m, 6 H), 7.23-7.28 (m, 1 H), 7.17 (d,  $J=7.92$  Hz, 2 H), 6.95-7.10 (m, 3 H), 6.48 (d,

$J=3.15$  Hz, 1 H), 4.49 (s, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  471.49 (M+1) $^+$

【 0 4 6 8 】

実施例198 : 2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-[[4-オキソ-シクロヘキサンカルボニル]-アミノ]-メチル)-フェニルエチニル)-安息香酸



2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-[[4-オキソ-シクロヘキサンカルボニル]-アミノ]-メ

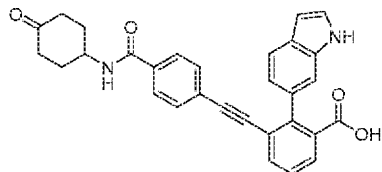
チル}-フェニルエチニル)-安息香酸:Aを、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.69 (d,

$J=7.62$  Hz, 2 H), 7.57 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H), 7.33-7.48 (m, 2 H), 7.26 (t,  $J=1.61$  Hz, 1 H), 6.91-7.13 (m, 5 H), 6.48 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H), 4.26 (s, 2 H), 2.18-2.25 (m, 1 H), 1.97-2.12 (m, 2 H), 1.54-1.75 (m, 4 H), 1.18-1.44 (m, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  490.86 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

【 0 4 6 9 】

実施例199 : 2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-オキソ-シクロヘキシルカルバモイル)-フェニルエチニル]-安息香酸



10

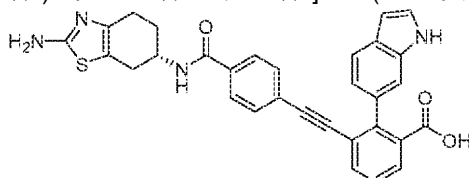
2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-オキソ-シクロヘキシルカルバモイル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.67-7.82 (m, 2 H), 7.50-7.67 (m, 3 H), 7.36-7.50 (m, 2 H), 7.21-7.31 (m, 1 H), 6.94-7.14 (m, 3 H), 6.41-6.56 (m, 1 H), 3.80-3.94 (m, 1 H), 2.44-2.67 (m, 1 H), 2.09-2.44 (m, 2 H), 1.67-2.07 (m, 3 H), 1.36-1.67 (m, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  477.19 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

20

【 0 4 7 0 】

実施例200 : 3-[4-(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



3-[4-(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

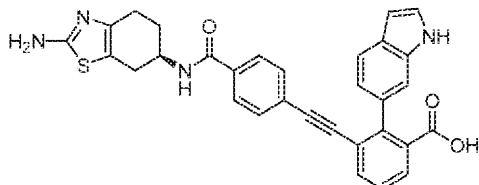
30

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.67-

7.82 (m, 2 H), 7.53-7.67 (m, 3 H), 7.37-7.53 (m, 2 H), 7.22-7.33 (m, 1 H), 6.98-7.16 (m, 3 H), 6.49 (d,  $J=3.21$  Hz, 1 H), 4.18-4.45 (m, 1 H), 2.90 (br dd,  $J=15.83, 5.28$  Hz, 1 H), 2.65 (br s, 2 H), 2.42-

【 0 4 7 1 】

実施例201 : 3-[4-(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸



40

3-[4-(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

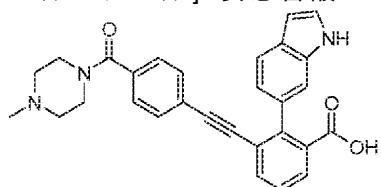


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.68-

7.80 (m, 2 H), 7.54-7.67 (m, 3 H), 7.32-7.50 (m, 2 H), 7.21-7.32 (m, 1 H), 6.98-7.15 (m, 3 H), 6.49 (dd,  $J=3.22, 0.88$  Hz, 1 H), 4.26-4.42 (m, 1 H), 2.87 (br dd,  $J=15.98, 5.13$  Hz, 1 H), 2.63 (br s, 2 H), 2.51 (br dd,  $J=15.83, 8.79$  Hz, 1 H), 2.02-2.19 (m, 1 H), 1.81-2.02 (m, 1 H). MS (ESI)  $m/z$  533.18 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 7 2 】

実施例202：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニルエチニル]-安息香酸

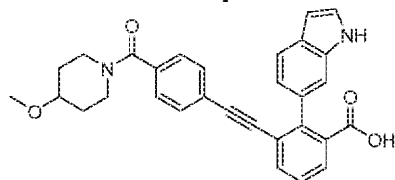


2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (dt,  $J=7.55, 1.21$  Hz, 1 H), 7.70-7.81 (m, 1 H), 7.55-7.70 (m, 1 H), 7.37-7.50 (m, 2 H), 7.14-7.26 (m, 4 H), 7.09 (d,  $J=7.33$  Hz, 2 H), 6.52 (br d,  $J=2.93$  Hz, 1 H), 3.62-3.97 (m, 2 H), 3.41-3.45 (m, 2 H), 2.88-3.26 (m, 4 H), 2.80 (s, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  464.28 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 7 3 】

実施例203：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-カルボニル)-フェニルエチニル]-安息香酸

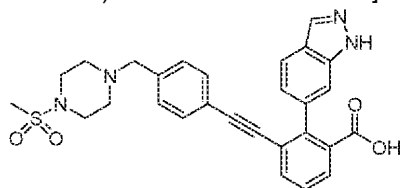


2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-カルボニル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例1と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (br s, 1 H), 7.83-7.98 (m, 1 H), 7.77 (dt,  $J=7.48, 1.10$  Hz, 1 H), 7.68 (d,  $J=8.21$  Hz, 1 H), 7.33-7.50 (m, 2 H), 7.09-7.23 (m, 4 H), 6.92-7.09 (m, 2 H), 6.58 (ddd,  $J=3.22, 2.05, 0.88$  Hz, 1 H), 3.50-3.41 (m, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 2.38-2.53 (m, 6 H). MS (ESI)  $m/z$  479.4 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 7 4 】

実施例204：2-(1H-インダゾール-6-イル)-3-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸

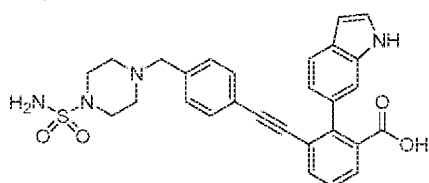


2-(1H-インダゾール-6-イル)-3-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (br d,  $J=2.05$  Hz, 1 H), 7.70-7.94 (m, 3 H), 7.37-7.55 (m, 2 H), 7.09-7.26 (m, 3 H), 7.04 (d,  $J=8.21$  Hz, 2 H), 4.12 (s, 2 H), 3.52-3.67 (m, 4 H), 3.04-3.31 (m, 4 H), 2.87 (s, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  515.2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 7 5 】

実施例205：2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-スルファモイル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸



2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-スルファモイル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸を、実施例145と同じ手順で調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.74 (ddd,  $J=7.62$ , 6.16, 1.17 Hz, 2 H), 7.58 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H), 7.39-7.49 (m, 2 H), 7.26-7.37 (m, 3 H), 7.11-7.17 (m, 2 H), 7.05 (dd,  $J=8.21$ , 1.47 Hz, 1 H), 6.49 (dd,  $J=3.08$ , 1.03 Hz, 1 H), 4.30 (s, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  515.23 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

【 0 4 7 6 】

実施例206：Alpha Screen技術を用いたHis-EBNA1への5'-ビオチン-oPL4624結合の阻害

Hisタグを付けたEBNA1(His-EBNA1)のDNA結合ドメイン(アミノ酸459~607)、および配列 5'-bt-GGGTAGCATATGCTATCTAGATAGCAT-ATGCTACCC-3' (bt-

oPL4624;または 5'-bt-SEQ ID NO:1)

を有する自己相補的ビオチン化(bt)オリゴヌクレオチドを使用して、アッセイを行った。このタンパク質を、大腸菌(E. coli)中で発現させ、Barwellら1995, J Biol Chem. 270:2 0556-9.)に従って精製した。bt-oPL4624オリゴヌクレオチドをIntegrated DNA Technologies, Inc (IDT)から購入した。AlphaScreenドナー、アクセプタービーズ、および白色不透明384ウェルアッセイプレートはPerkinElmer, Inc.から購入した。

【 0 4 7 7 】

アッセイは、15nM His-EBNA1、0.2nM bt-oPL4624、5  $\mu\text{g/mL}$  AlphaScreenストレプトアビジンドナービーズおよびニッケルキレートアクセプタービーズ、ならびに3.2nM~100  $\mu\text{M}$ の範囲の一連の濃度の試験化合物をアッセイ緩衝液(25mM Tris、pH 7.2、160mM NaCl、1 mM  $\text{MgCl}_2$ )総量40  $\mu\text{L}$ 中に含んだ。His-EBNA1(30nM)およびbt-oPL4624(0.4nM)をアッセイ緩衝液中でそれぞれ10  $\mu\text{g/mL}$ ニッケルキレートAlphaScreenアクセプタービーズまたは10  $\mu\text{g/mL}$ ストレプトアビジンAlphaScreenドナービーズと共に室温で30分間ブレインキュベートした。His-EBNA1/アクセプタービーズミックスおよびbt-oPL4624/ドナービーズミックス20マイクロリットルを、既に調製された0.32  $\mu\text{M}$ ~10mMの範囲の濃度の試験化合物のDMSO中1:3系列希釈液0.4  $\mu\text{L}$ を含むアッセイプレートに移した。非特異的結合を、5  $\mu\text{g/mL}$  Alpha ScreenアクセプタービーズをHis-EBNA1の非存在下で用いて確定した。室温で2時間のインキュベーションの後、AlphaScreenシグナルをEnvisionプレートリーダー(PerkinElmer, Inc.)上に680nm励起および570nm発光で測定した。試験化合物の各濃度での阻害値を、EBNA1の非存在下での生データ値に等しい100%、およびEBNA1の存在下での生データ値に等しい0%を設定することで確定した。1サイト用量反応式への阻害値の非線形回帰フィットを、GraphPad Prismを使用して行った。

【 0 4 7 8 】

実施例207：EBNA1阻害の細胞ベースのルシフェラーゼアッセイ

本開示の化合物について、EBNA1のインビボ阻害を細胞ベースのルシフェラーゼレポーターアッセイを使用して確定した。ファミリー・オブ・リピート(FR)領域へのEBNA1結合

はEBVの潜伏感染および宿主細胞の生存に不可欠であり、これにより、生理学的に意味のある細胞ベースの読み出し情報が得られる。完全長EBNA1と機能的に等価でありかつGGAリピート(90~325)を欠く、EBNA1誘導体を、p3xFLAG-Myc-CMV(商標)-24(Sigma-Aldrich Co., LLC)(N803)にクローニングした。EBNA1の発現レベルを減少させることでアッセイの感受性を高めるために、CMVプロモーターを切除し、TKプロモーターをEBNA1の上流に挿入した。EBNA1誘導性ルシフェラーゼシグナルを強化するために、ヘルペスウイルスVP16の活性化ドメイン(411~490)を、SacIIおよびBamHI制限部位を使用してEBNA1のC末端に融合させることで、プラスミドpTK-3xFLAG-Myc-EBNA1-VP16ADを得た。空のベクターp3xFLAG-Myc-CMV-24を対照として使用した。ルシフェラーゼレポータープラスミドを作り出すために、21個の近接するEBNA1結合部位(7421~8042)の位置であるFR領域を、EBVゲノムDNAからPCR増幅し、KpnIおよびHindIII制限部位を使用してpGLuc-Basic 2(New England Biolabs)にクローニングすることで、プラスミドpGLuc2-21xFRを得た。

#### 【0479】

一過性導入アッセイにおいて、HEK293T細胞を10cmプレート中で、10%ウシ胎仔血清(FBS)(Gemini Bio-Products)を補充したダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)(Life Technologies Corp.)に細胞 $4 \sim 8 \times 10^6$ 個の濃度で播種した。終夜のインキュベーション後、遺伝子導入をLipofectamine 2000(Life Technologies)を使用して行った。pGLuc2-21xFR 3ug、およびpTK-3xFLAG-Myc-EBNA1-VP16ADまたはp3xFLAG-Myc-CMV-24(空のベクター)0.6ugを、Optimem緩衝液(Life Technologies Corp.)0.5mlに加えた。Lipofectamine 30ulを別のOptimem緩衝液0.5mlに加え、5分間インキュベートした。DNAおよびリポフェクタミン混合物を組み合わせ、室温で20分間インキュベートし、10cmプレートに滴下した。次に細胞を37で6時間インキュベートした。細胞を収集し、カウントし、細胞 $2 \times 10^5$ 個/mlの濃度で再懸濁させ、MicroFloディスペンサー(BioTek)を使用して384ウェル組織培養プレート(Greiner BioOne)にウェルあたり40ul(細胞8000個)で分配した。50mM~976uMの範囲の濃度の本開示の化合物のDMSO溶液160nlを、JanusモジュラーNanoheadディスペンサー(PerkinElmer, Inc.)を使用して細胞に加えた(10地点2倍希釈系列、最終濃度200uM~390nM)。化合物および遺伝子導入細胞を37で終夜インキュベートした。ガウシアルシフェラーゼを培地中に分泌する。384ウェル遺伝子導入HEK293T細胞からの細胞培地の上部10ulを白色不透明384ウェル発光プレートに移す。基質10ulを各ウェルに加え、5分間インキュベートする。次に生物発光をEnvisionマルチプレートリーダー(Perkin Elmer, Inc.)を使用して測定する。本開示の化合物の活性を正規化しかつ毒性化合物をフィルタリングするために、細胞培地(細胞を含む)の残り30ulをレサズリン6ulと共にインキュベートし、37で4~6時間インキュベートし、Envisionマルチプレートリーダーを使用して測定する。データ解析およびIC<sub>50</sub>曲線をPrism(GraphPad)を使用して作成する。

#### 【0480】

##### 実施例208：細胞生存率アッセイ

EBNA1阻害剤の細胞ベースの有効性をさらに評価するために、細胞毒性アッセイを行った。EBNA1阻害剤は、EBV陰性細胞系(Bjab、DG75、HNE-1)に比べてEBV陽性細胞系(Raji、LCL、C666-1)を選択的に死滅させる。Raji、Bjab、およびDG75をAmerican Type Tissue Culture(ATCC)から得て、C666-1およびHNE-1の寄贈をAnne Lee(Hong Kong University)から受け、リンパ芽球細胞系(LCL)をB細胞のEBV B95.8株によるインビトロ感染によって得た。

#### 【0481】

このアッセイを行うために、これら異なる細胞系40ulを透明384ウェルプレートに細胞 $1 \times 10^5$ 個の濃度で播種した(細胞4000個/ウェル)。50mM~976uMの範囲の濃度の化合物160nlを、JanusモジュラーNanoheadディスペンサー(PerkinElmer, Inc.)を使用して各ウェルに加えた(10地点2倍希釈系列、最終濃度200uM~390nM)。細胞を加湿37インキュベーター、5% CO<sub>2</sub>中で72時間インキュベートした。細胞生存率を酸化還元指示薬レサズリンを使用して推定する。レサズリン8ulを各ウェルに加え、37で4~6時間のインキュベーション後、蛍光シグナルをEnvisionマルチプレートリーダーを使用して530~560nm励起波長およ

び590nm発光波長を用いてモニタリングした。

【 0 4 8 2 】

データ解析および $CC_{50}$ (細胞毒性濃度)曲線をPrism(GraphPad)を使用して作成する。選択性指数を、EBV陰性細胞系からの $CC_{50}$ 対EBV陽性細胞系からの $CC_{50}$ の比を確定することで計算する。

【 0 4 8 3 】

(表2) Alpha Screen技術を使用した本開示の代表的化合物によるHis-EBNA1への5'-ビオチン-oPL4624結合の阻害

エントリー	化合物	Alpha Screen 活性
1	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-安息香酸	++
2	3-[3-アセチルアミノ-4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++
3	3-[4-(8-アセチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++
4	3-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++
5	3-[1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++
6	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-安息香酸	+++
7	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-安息香酸	++
8	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-安息香酸	+++
9	3-{2-[3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)フェニル]エチニル}-2-(1H-ピロール-1-イル)安息香酸	+
10	3-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++
11	3-[1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+
12	3-{1-[2-(1,1-ジオキソ-1λ <sup>6</sup> -チオモルホリン-4-イル)-エチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++
13	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-5-イルエチニル]-安息香酸	++
14	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-インドール-5-イルエチニル]-安息香酸	++
15	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-安息香酸	++
16	2-(1H-インドール-6-イル)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-イルエチニル)-安息香酸	+++
17	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-安息香酸	+++
18	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イルエチニル]-安息香酸	+++

10

20

30

40

19	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イルエチニル]-安息香酸	+++	10
20	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[1-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-安息香酸	+++	
21	3-[1-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1λ <sup>6</sup> -チオピラン-4-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
22	3-{1-[2-(1,1-ジオキソ-1λ <sup>6</sup> -チオモルホリン-4-イル)-エチル]-1H-インドール-5-イル-エチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
23	3-{1-[2-(1,1-ジオキソ-1λ <sup>6</sup> -チオモルホリン-4-イル)-エチル]-1H-インドール-6-イルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++	
24	3-{1-[3-(1,1-ジオキソ-1λ <sup>6</sup> -チオモルホリン-4-イル)-プロピル]-1H-インドール-5-イル-エチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++	
25	3-{1-[3-(1,1-ジオキソ-1λ <sup>6</sup> -チオモルホリン-4-イル)-プロピル]-1H-インドール-6-イル-エチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	20
26	3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1λ <sup>6</sup> -チオピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++	
27	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	++	
28	2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-イソプロポキシメチル-フェニルエチニル)-安息香酸	+++	
29	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(1-オキソ-ヘキサヒドロ-1λ <sup>4</sup> -チオピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-安息香酸	++	
30	2-(1H-インドール-6-イル)-3-(3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-6-イルエチニル)-安息香酸	++	
31	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[3-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-安息香酸	+++	30
32	3-[3-(1,1-ジオキソ-1λ <sup>6</sup> -チオモルホリン-4-イルメチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
33	2-(1H-インドール-6-イル)-3-(2-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-6-イルエチニル)-安息香酸	++	
34	3-[2-(1,1-ジオキソ-1λ <sup>6</sup> -チオモルホリン-4-イルメチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
35	3-[1-(4-エトキシ-2-メチル-ブチル)-6-フルオロ-1H-インドール-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
36	3-[7-フルオロ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-1H-インドール-6-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
37	3-[1-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1λ <sup>6</sup> -チオピラン-4-イルメチル)-7-フルオロ-1H-インドール-6-イルエチニル]-2-(1H-インドール-1)-安息香酸	+++	40
38	3-[1-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1λ <sup>6</sup> -チオピラン-4-イルメチル)-6-フルオロ-1H-インドール-5-イルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
39	3-(7-フルオロ-3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-6-イルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	

40	3-(6-フルオロ-3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-5-イルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++	10
41	3-((4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	++++	
42	3-((3-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	++++	
43	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)エチニル)安息香酸	+++	
44	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)エチニル)安息香酸	+++	
45	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((3-メトキシ-4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)安息香酸	++	
46	3-((3-ヒドロキシ-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	++	20
47	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[3-メトキシ-4-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	+	
48	3-((4-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)-3-メトキシフェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	+++	
49	3-((4-((4-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-メトキシフェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸		
50	3-((3-ヒドロキシ-4-(4-モルホリノピペリジン-1-カルボニル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	+++	
51	3-((4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3-ヒドロキシフェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	+++	
52	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)フェニル)エチニル)安息香酸	+++	30
53	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-((1-(トリフルオロメチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)フェニル)エチニル)安息香酸	+++	
54	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-((1-(イソプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)フェニル)エチニル)安息香酸	+++	
55	3-((4-((1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	+++	
56	3-((2-アセチルイソインドリン-5-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	+++	40
57	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(イソプロピルスルホニル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸	+++	
58	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸	++	
59	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸	++	
60	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸	++	

61	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸	++	10
62	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸	++	
63	3-((2-((1-アセチルピロリジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	++	
64	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸	++	
65	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸	++	
66	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(3-(メチルスルホンアミド)ベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸	+++	20
67	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(3-(メチルスルホンアミド)ベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸	+++	
68	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸	+++	
69	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸	+++	
70	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)メチル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸	+++	
71	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸	++	30
72	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)イソインドリン-5-イル)エチニル)安息香酸	++	
73	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸	+++	
74	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(イソプロピルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸	+++	
75	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)エチニル)安息香酸	++	
76	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸	+++	40
77	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-(イソプロピルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸	+++	
78	3-((2-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	+++	
79	2-(1H-インドール-6-イル)-3-((2-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)エチニル)安息香酸	+++	
80	3-[4-(4-シアノフェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	+++	



81	3-[4-(3-シアノ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	10
82	3-[4-(3-カルバモイル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
83	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	+++	
84	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	+++	
85	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メトキシ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	+++	
86	3-[4-(4-カルバモイル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
87	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-メトキシ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	+++	
88	2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-フェノキシメチル-フェニルエチニル)-安息香酸	+++	
89	3-[4-(2-フルオロ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
90	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	+++	20
91	3-[4-(3-クロロ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
92	3-[4-(3,4-ジクロロ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
93	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	+++	
94	3-[4-(2-シアノ-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
95	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メタンスルホニル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	+++	
96	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(ピリミジン-5-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	+++	
97	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2-メタンスルホニル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	+++	
98	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-メタンスルホニル-フェノキシメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	+++	
99	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[2-[3-(3-メタンスルホンアミドフェニル)フェニル]エチニル]安息香酸	+++	40
100	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[2-[6-(オキサソ-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル]エチニル]安息香酸	+++	
101	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[2-[2-(プロピルカルバモイル)-1H-インドール-6-イル]エチニル]安息香酸	+++	

102	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[2-[3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルメチル)フェニル]エチニル]安息香酸	+++
103	3-[2-[3-シアノ-4-(オキサソ-4-イルオキシ)フェニル]エチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	+++
104	3-[2-(3-[[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]メチル]フェニル)エチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	++
105	3-(2-[4-[3-(ヒドロキシメチル)オキセタン-3-イル]フェニル]エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	+++
106	3-[2-[3-(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]エチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	+++
107	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[2-[3-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]エチニル]安息香酸	+++
108	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[2-[4-(オキサソ-4-カルボニル)フェニル]エチニル]安息香酸	+++
109	2-(7-フルオロ-1H-インドール-6-イル)-3-フェニルエチニル安息香酸	++
110	2-ベンゾチアゾール-6-イル-3-フェニルエチニル安息香酸	++
111	2-ベンゾチアゾール-5-イル-3-フェニルエチニル安息香酸	++
112	2-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)-3-フェニルエチニル安息香酸	++
113	2-(5-フルオロ-1H-インドール-6-イル)-3-フェニルエチニル安息香酸	+++
114	2-(6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)-3-フェニルエチニル安息香酸	++
115	2-[1,8]ナフチリジン-3-イル-3-フェニルエチニル安息香酸	+
116	2-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-3-フェニルエチニル安息香酸	++
117	2-[1,8]ナフチリジン-2-イル-3-フェニルエチニル安息香酸	++
118	3-フェニルエチニル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)安息香酸	+
119	2-(4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)-3-(2-フェニルエチニル)安息香酸	+++
120	3-(2-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	+++
121	3-(2-(4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	+++
122	2-(1H-インドール-6-イル)-3-(3-スルファモイルフェニルエチニル)安息香酸	++
123	3-(4-アミノ-3-スルファモイルフェニルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	++
124	2-(1H-インドール-6-イル)-3-(スピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,1'-4-ピペリジン-1-7-ブチルカルボキシレート]-4(3H)-オン)エチニル)安息香酸	+++
125	3-(2-(3-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	+++
126	3-(2-(4-(5-(メトキシカルボニル)-2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	++++
127	3-(2-(4-(5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	+++
128	3-(2-(4-(3-アミノ-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	+++

10

20

30

40

129	2-アミノ-4-[4-[3-カルボキシ-2-(1H-インドール-6-イル)-フェニルエチニル]-フェニル]-チアゾール-5-カルボン酸	++++	10
130	3-(2-(4-(2-アミノオキサゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
131	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2-メタンスルホニルアミノ-チアゾール-4-イル)-フェニルエチニル]-安息香酸	++++	
132	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[3-(2-メタンスルホニルアミノ-チアゾール-4-イル)-フェニルエチニル]-安息香酸	++++	
133	3-(2-(1,4-ジヒドロ-2-((4-メトキシピペリジン-1-イル)メチル)-4-オキソキナゾリン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	++	
134	3-(2-(1,4-ジヒドロ-2-((4-チオモルホリン-1,1-ジオキシド-1-イル)メチル)-4-オキソキナゾリン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	+++	
135	3-(2-(2-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-4-オキソキナゾリン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	+++	20
136	3-(2-(3,4-ジヒドロ-3-(2-メトキシエチル)-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)エチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)安息香酸	+++	
137	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[3-(2-メトキシ-6-メチル-フェニルカルバモイル)-フェニルエチニル]-安息香酸	+++	
138	3-[3-[4-(1,1-ジオキソ-1-チオモルホリン-4-イル)-フェニルカルバモイル]-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
139	3-フェニルエチニル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸	++++	
140	3-(4-フルオロ-フェニルエチニル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸	++	30
141	3-(4-メトキシ-フェニルエチニル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸	++	
142	2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-安息香酸	++	
143	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-[2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エトキシ]-フェニルエチニル]-安息香酸	+++	
144	3-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++	
145	2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニルエチニル)-安息香酸	+++	40
146	3-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++	
147	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	++	
148	3-[4-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
149	3-(4-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-メチル)-フェニルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++	
150	3-[4-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	

151	3-[4-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++	10
152	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	+++	
153	3-[4-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++	
154	3-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++	
155	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	++	
156	3-(4-ジメチルアミノメチル-フェニルエチニル)-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++	
157	2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-メチル)-フェニルエチニル)-安息香酸	++	20
158	3-[4-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
159	3-[4-(3,3-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
160	3-[4-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
161	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	++	
162	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	+++	
163	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(3-メトキシ-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	++	30
164	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	++	
165	3-[4-(4-シクロヘキシル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++	
166	3-[4-(4-シクロプロパンカルボニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
167	2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-ピペラジン-1-イルメチル-フェニルエチニル)-安息香酸	++	
168	3-[4-(4-ベンゼンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
169	3-{4-[(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルアミノ)-メチル]-フェニルエチニル}-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++	40
170	3-[4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++	
171	3-[4-(4-ジメチルカルバモイル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++	

172	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2,3,5,6-テトラヒドロ-[1,2']ピピラジニル-4-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	+++	10
173	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-チアゾール-2-イル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	+++	
174	3-[4-[(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-メチル]-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
175	3-[4-[(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-メチル]-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
176	3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸	++	
177	3-[4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸	+	20
178	2-(1H-インドール-5-イル)-3-[4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	++	
179	2-(1H-インドール-5-イル)-3-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	++	
180	3-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-安息香酸	+++	
181	3-[4-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-5-イル)-安息香酸	+++	
182	2-(1H-インドール-5-イル)-3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	+++	30
183	3-[4-(4-エタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++	
184	3-[4-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-5-イル)-安息香酸	+++	
185	3-[4-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-チオピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-2-(1H-インダゾール-6-イル)-安息香酸	++	
186	3-[2-フルオロ-4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
187	3-[4-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルオキシメチル)-2-フルオロ-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++	40
188	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(2-メタンスルホニル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナ-7-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	++	
189	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(5-メタンスルホニルヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	++	
190	3-[4-(4-シクロプロパンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	++	
191	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-[4-(プロパン-2-スルホニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-フェニルエチニル]-安息香酸	+++	

192	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(7-メタンスルホニル-2,7-ジアザ-スピロ[3.5]ノナ-2-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	++	10
193	2-(1H-インドール-5-イル)-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-フェニルエチニル]-安息香酸	+++	
194	N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-2-(1H-インドール-6-イル)-3-((4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンズアミド	+++	
195	2-(1H-インドール-6-イル)-N-(メチルスルホニル)-3-((4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンズアミド	++	
196	6-[2-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシメチル)-フェニルエチニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-1H-インドール	+++	
197	3-[4-(ベンゾイルアミノ-メチル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	20
198	2-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-[(4-オキソ-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-メチル)-フェニルエチニル)-安息香酸	++++	
199	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-オキソ-シクロヘキシルカルバモイル)-フェニルエチニル]-安息香酸	++++	
200	3-[4-(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
201	3-[4-(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルエチニル]-2-(1H-インドール-6-イル)-安息香酸	+++	
202	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニルエチニル]-安息香酸	++	30
203	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-メトキシ-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニルエチニル]-安息香酸	+++	
204	2-(1H-インダゾール-6-イル)-3-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	++	
205	2-(1H-インドール-6-イル)-3-[4-(4-スルファモイル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルエチニル]-安息香酸	+++	

Alpha Screen 活性:  $IC_{50} < 1\mu M = ++++$ ;  $1\mu M < IC_{50} < 10\mu M = +++$ ;  $10\mu M < IC_{50} < 100\mu M = ++$ ;  $100\mu M < IC_{50} < 1mM = +$ 。

【 0 4 8 4 】

本明細書において引用されるすべての特許、特許出願、および刊行物の開示は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【 0 4 8 5 】

特定の態様を参照して本発明を開示しているが、当業者が、本発明の真意および範囲を逸脱することなく、本発明の他の態様および変形を考案することができることは明らかである。添付の特許請求の範囲は、すべてのそのような態様および同等の変形を含むものと解釈されることが意図されている。

【 配列表 】

0006771491000001.app

10

20

30

40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 25/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/22 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 37/02  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 P 31/22  
 A 6 1 K 31/404

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 メシック トロイ イー .

アメリカ合衆国 1 9 0 8 2 ペンシルベニア州 アッパー ダービー サウス ペノック アベ  
 ニュー 1 4 5

(72)発明者 スミス ギャリー アール .

アメリカ合衆国 1 9 4 0 6 ペンシルベニア州 キング オブ プロシア ロングビュー ロード  
 9 5 8

(72)発明者 ライツ アレン ビー .

アメリカ合衆国 1 9 4 4 6 ペンシルベニア州 ランズデール グリーンブライアー ロード  
 1 0 9

(72)発明者 リーバーマン ボール エム .

アメリカ合衆国 1 9 0 9 6 ペンシルベニア州 ワインウッド マナー レーン 5 4 5

(72)発明者 マクドネル マーク イー .

アメリカ合衆国 1 9 4 4 6 ペンシルベニア州 ランズデール サムニータウン パイク 1 2  
 8 0

(72)発明者 チャン ヤン

アメリカ合衆国 1 9 0 3 4 ペンシルベニア州 フォート ワシントン トレスラー ドライブ  
 1 2 5 9

(72)発明者 カールセン マリアンヌ

アメリカ合衆国 1 9 0 6 7 ペンシルベニア州 ヤードレー アーバーリー アベニュー 2 2  
 2

(72)発明者 チェン シュアイ

アメリカ合衆国 1 9 1 1 4 ペンシルベニア州 フィラデルフィア デライアー ランディング  
 ロード 4 0 2 0 2

審査官 西澤 龍彦

(56)参考文献 特表2014-527047(JP,A)  
特表2008-505125(JP,A)  
国際公開第03/024913(WO,A1)  
特表2014-517847(JP,A)  
特表2016-540045(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D  
CAplus/REGISTRY(STN)