(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-540259
(P2024-540259A)
(43)公表日　令和6年10月31日(2024.10.31)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C07D	*209/10*	*(2006.01)*	C07D	209/10		CSP　4C086
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
A61P	*37/02*	*(2006.01)*	A61P	37/02		
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00		
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00		

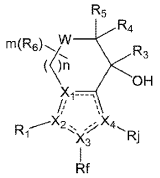
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全112頁）　最終頁に続く

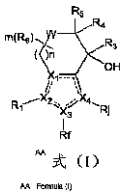
(21)出願番号　特願2024-526002(P2024-526002)
(86)(22)出願日　令和4年11月3日(2022.11.3)
(85)翻訳文提出日　令和6年5月1日(2024.5.1)
(86)国際出願番号　PCT/CN2022/129643
(87)国際公開番号　WO2023/078369
(87)国際公開日　令和5年5月11日(2023.5.11)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2021/128239
(32)優先日　令和3年11月2日(2021.11.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2021/138668
(32)優先日　令和3年12月16日(2021.12.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　519223169
貝達薬業股▲ふん▼有限公司
ＢＥＴＴＡ ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣ ＡＬＳ ＣＯ．，ＬＴＤ
中華人民共和国 ３１１１００ 浙江省杭州市余杭経済技術開発区興中路３５５号
３５５ Ｘｉｎｇｚｈｏｎｇ Ｒｏａｄ，Ｙｕｈａｎｇ，Ｈａｎｇｚｈｏｕ，Ｚｈｅｊｉａｎｇ ３１１１００，Ｃｈｉｎａ
(74)代理人　110002860
弁理士法人秀和特許事務所
(72)発明者　楊 栄文
中華人民共和国１００１７６北京市大興経済技術開発区地盛北街１号Ｂ区２９号楼
最終頁に続く

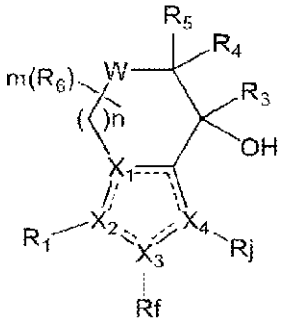
(54)【発明の名称】　二環式化合物及びその応用

(57)【要約】
本発明は、式（Ｉ）に示す化合物に関する。本発明は、またこのような化合物を含む組成物及び製剤、並びにこのような化合物の使用及び製造方法を提供する。


式（Ｉ）


式（Ｉ）

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）に示す化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物であって、
【化１】



式（Ｉ）

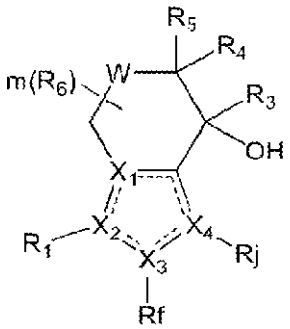
【化２】

は、単結合又は二重結合を表し、
X_1、X_2、X_3、X_4は、それぞれ独立してＣ又はＮから選択され、且つX_1、X_2、X_3及びX_4のうちの少なくとも一つはＮであり、
Ｗは、Ｃ、Ｎ、Ｏ又はＳから選択され、
R_1は、C_1－C_{10}アルキル基、C_2－C_{10}アルケニル基、C_2－C_{10}アルキニル基、C_1－C_{10}アルコキシ基、C_6－C_{10}アリール基、５～１８員ヘテロアリール基、C_5－C_{10}シクロアルキル基、５～１０員ヘテロシクリル基から選択され、ここで、前記５～１８員ヘテロアリール基及び５～１０員ヘテロシクリル基は、それぞれ独立してＮ、Ｏ及びＳから選択される１、２又は３個のヘテロ原子を含有し、前記C_1－C_{10}アルキル基、C_2－C_{10}アルケニル基、C_2－C_{10}アルキニル基、C_1－C_{10}アルコキシ基、C_6－C_{10}アリール基、５～１８員ヘテロアリール基、C_5－C_{10}シクロアルキル基及び５～１０員ヘテロシクリル基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、オキソ基、アミノ基、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_2－C_6アルケニル基、C_3－C_5シクロアルキル基、C_2－C_6アルキニル基、C_1－C_6ハロゲン化アルキル基、シアノ置換C_1－C_6アルキル基、シアノ置換C_1－C_6ハロゲン化アルキル基、C_1－C_6ハロゲン化アルコキシ基、－C_1－C_6アルキレン－OR_c、－C_1－C_6アルキレン－Ｃ＝Ｏ－R_c、－NO_2、－OR_c、－SR_c、－NR_aR_b、－Ｃ（＝Ｏ）R_c、－Ｃ（＝Ｏ）OR_c、－Ｃ（＝Ｏ）NR_aR_b、－ＮＣ（＝Ｏ）R_c、－Ｓ（＝Ｏ）R_c、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R_c$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR_aR_b$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝NR_a）R_b、－Ｐ（＝Ｏ）R_aR_b又は－Ｐ（＝Ｓ）R_aR_bから選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよく、
R_3は、Ｈ、重水素、ハロゲン、－NO_2、－NR_aR_b、－ＣＮ、－ＯＨ、C_1－C_{10}アルキル基、C_2－C_{10}アルケニル基、C_1－C_5ハロゲン化アルキル基、C_1－C_{10}アルコキシ基、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－C_{1-3}アルキル基、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－C_{1-3}アルキル基又はC_2－C_{10}アルキニル基から選択され、前記C_1－C_{10}アルキル基、C_2－C_{10}アルケニル基、C_1－C_5ハロゲン化アルキル基、C_1－C_{10}アルコキシ基、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－C_{1-3}アルキル基、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－C_{1-3}アルキル基、C_2－C_{10}アルキニル基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ基、C_1－C_5アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_2－C_6アルケニル基又はC_1－C_5ハロゲン化アルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよく

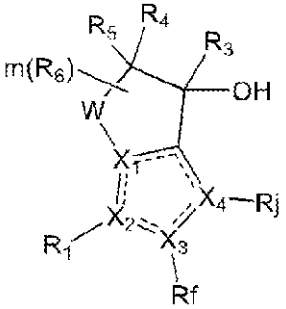
、
R_4及びR_5は、それぞれ独立してH、ハロゲン、－NO_2、－OH、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6ハロゲン化アルキル基、C_2－C_{10}アルケニル基、C_2－C_{10}アルキニル基、C_3－C_5シクロアルキル基及び３～６員ヘテロシクリル基から選択され、前記C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6ハロゲン化アルキル基、C_2－C_{10}アルケニル基、C_2－C_{10}アルキニル基、C_3－C_5シクロアルキル基及び３～６員ヘテロシクリル基は、任意選択的に、H、ハロゲン、－CN、－OH、アミノ基、オキソ基、C_1－C_5アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_2－C_6アルケニル基又はC_1－C_5ハロゲン化アルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよく、又はR_4及びR_5は、一緒になってオキソ基を形成し、又はR_4及びR_5は、それらが結合するC原子とともに置換又は非置換のシクロプロピル基を形成し、
R_6は、H、－CN、ハロゲン、－NO_2、－OH、－NO_2、－NR_aR_b、オキソ基、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6ハロゲン化アルキル基、C_2－C_{10}アルケニル基、C_2－C_{10}アルキニル基、C_3－C_5シクロアルキル基及び３～６員ヘテロシクリル基から選択され、前記C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6ハロゲン化アルキル基、C_2－C_{10}アルケニル基、C_2－C_{10}アルキニル基、C_3－C_5シクロアルキル基及び３～６員ヘテロシクリル基は、任意選択的に、H、ハロゲン、－CN、－OH、アミノ基、オキソ基、C_1－C_5アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_2－C_6アルケニル基又はC_1－C_5ハロゲン化アルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよく、又は２つのR_6は、それらが結合するC原子とともに置換又は非置換のC_3－C_5シクロアルキル基又は３～５員ヘテロシクリル基を形成し、
又はR_6及びR_5は、それらが結合するC原子とともに置換又は非置換のC_3－C_4シクロアルキル基を形成し、
R_fは、存在しないか又はH、－CN、ハロゲン、C_1－C_{10}アルキル基、C_1－C_{10}ハロゲン化アルキル基、C_3－C_{10}シクロアルキル基、オキソ基、－NR_aR_bから選択され、前記C_1－C_{10}アルキル基、C_1－C_{10}ハロゲン化アルキル基及びC_3－C_{10}シクロアルキル基は、任意選択的に、H、ハロゲン、－CN、－OH、アミノ基、C_1－C_5アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_2－C_6アルケニル基又はC_1－C_5ハロゲン化アルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよく、
R_jは、－C_1－C_6アルキレン－C（＝O）R_c、－C_1－C_6アルキレン－C（＝O）OR_c、－C_2F_5、－C（＝O）R_c、－C（＝O）OR_c、－SR_c、－S（＝O）R_c、－S（＝O）$_2R_c$又は－S（＝O）（＝NR_a）R_cから選択され、ここで、前記C_1－C_6アルキレン基は、任意選択的に、H、ハロゲン、シアノ基、C_1－C_4アルキル基、C_2－C_4アルケニル基、C_2－C_4アルキニル基、C_1－C_4ハロゲン化アルキル基、C_1－C_4アルコキシ基及びC_1－C_4ハロゲン化アルコキシ基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよく、
R_a及びR_bは、それぞれ独立してH、CN、C_1－C_{10}アルキル基、C_1－C_{10}ハロゲン化アルキル基、C_1－C_{10}アルコキシ基、C_2－C_{10}アルケニル基、C_2－C_{10}アルキニル基、C_3－C_{10}シクロアルキル基、３～１０員ヘテロシクリル基、C_6－C_{10}アリール基又は５～１０員ヘテロアリール基から選択され、
R_cは、C_1－C_{10}アルキル基、C_1－C_{10}アルコキシ基、C_3－C_6シクロアルキル基及び－NR_aR_bから選択され、前記C_1－C_{10}アルキル基、C_1－C_{10}アルコキシ基及びC_3－C_6シクロアルキル基は、任意選択的に、H、ハロゲン、CN、－NH_2、オキソ基、C_1－C_4ハロゲン化アルキル基、C_1－C_4ハロゲン化アルコキシ基、C_3－C_6シクロアルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよく、
nは、０又は１であり、
mは、０、１、２、３又は４であり、
その条件として、前記化合物は、

３－フルオロ－５－（４－ヒドロキシ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル、
１－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
３－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－５－フルオロベンゾニトリル、
３－（３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－５－フルオロベンゾニトリル、
１－（３，５－ジフルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
１－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－５，６－ジフルオロ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
（Ｓ）－５－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－フルオロベンゾニトリル、
１－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（Ｓ）－メチルスルホキシ）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
１－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（Ｒ）－メチルスルホキシ）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
３－フルオロ－５－（５－フルオロ－４－ヒドロキシ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル、
（Ｓ）－１－（３，５－ジフルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（メチルスルホニル）－２－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
２－クロロ－５－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（メチルスルホニル）－５，６－ジヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール－１（４Ｈ）－イル）ベンゾニトリル、及び
１－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール－４－オールではない、化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。

【請求項２】
前記化合物は、式（ＩＩ－１）又は式（ＩＩ－２）：
【化３】



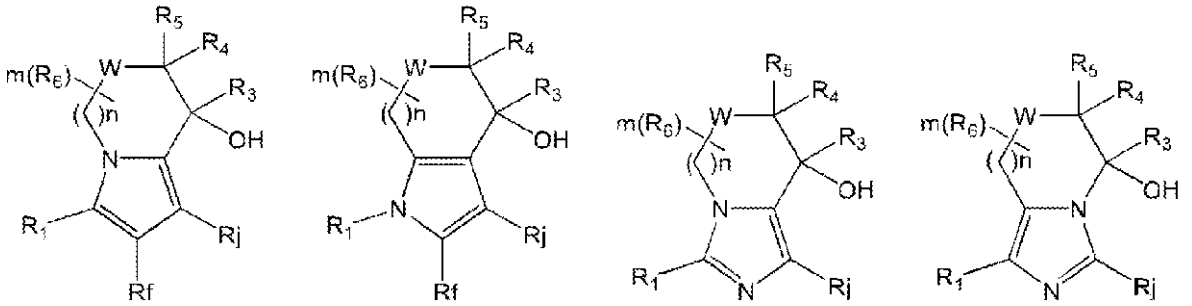
式（II-1）



式（II-2）

に示すとおりである、ことを特徴とする請求項１に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。

【請求項３】
前記化合物は、式（ＩＩＩ－１）、式（ＩＩＩ－２）、式（ＩＩＩ－３）又は式（ＩＩＩ－４）
【化４】



に示すとおりである、ことを特徴とする請求項１に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。
【請求項４】
前記Ｒ３は、Ｈ、重水素、Ｃ１－Ｃ３アルキル基、Ｃ２－Ｃ５アルケニル基から選択され、前記Ｃ１－Ｃ３アルキル基及びＣ２－Ｃ５アルケニル基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ基、Ｃ１－Ｃ５ハロゲン化アルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい、ことを特徴とする請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。
【請求項５】
前記Ｒ３は、Ｈ、重水素又はＣ１－Ｃ３アルキル基から選択される、ことを特徴とする請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。
【請求項６】
前記Ｒ３は、Ｈ又は重水素である、ことを特徴とする請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。
【請求項７】
Ｒ４及びＲ５は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン又はＣ１－Ｃ６アルキル基から選択され、前記Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ基又はオキソ基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい、ことを特徴とする請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。
【請求項８】
Ｒ４及びＲ５は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン又はＣ１－Ｃ６アルキル基から選択される、ことを特徴とする請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。
【請求項９】
Ｒ４及びＲ５は、それぞれ独立してＨ又はハロゲンから選択される、ことを特徴とする請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。
【請求項１０】
Ｒ６は、Ｈ、－ＣＮ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基又は

C_1-C_6ハロゲン化アルキル基から選択され、前記C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6アルコキシ基又はC_1-C_6ハロゲン化アルキル基は、任意選択的に、H、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、オキソ基、アミノ基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい、ことを特徴とする請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。

【請求項１１】

R_6は、H、ハロゲン又はC_1-C_6アルキル基であり、前記C_1-C_6アルキル基は、任意選択的に、H、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、オキソ基、アミノ基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい、ことを特徴とする請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。

【請求項１２】

R_6は、H又はハロゲンである、ことを特徴とする請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。

【請求項１３】

前記R_fは、H、－ＣＮ、$-NH_2$、ハロゲン、C_1-C_3アルキル基、シクロプロピル基又はC_1-C_3ハロゲン化アルキル基から選択され、前記C_1-C_3アルキル基、シクロプロピル基又はC_1-C_3ハロゲン化アルキル基は、任意選択的に、H、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ基、C_1-C_3アルキル基、C_2-C_4アルケニル基、C_1-C_3ハロゲン化アルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい、ことを特徴とする請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。

【請求項１４】

前記R_fは、H、－ＣＮ、ハロゲン、C_1-C_3アルキル基又はC_1-C_3ハロゲン化アルキル基から選択される、ことを特徴とする請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。

【請求項１５】

前記R_fは、H、－ＣＮ又はハロゲンから選択される、ことを特徴とする請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。

【請求項１６】

前記Wは、Ｃ又はＯである、ことを特徴とする請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。

【請求項１７】

前記R_1は、C_6-C_{10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、C_5-C_{10}シクロアルキル基又は５～１０員ヘテロシクリル基であり、前記５～１０員ヘテロアリール基及び５～１０員ヘテロシクリル基は、それぞれ独立してＮ、Ｏ及びＳから選択される１、２又は３個のヘテロ原子を含有し、前記C_6-C_{10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、C_5-C_{10}シクロアルキル基又は５～１０員ヘテロシクリル基は、任意選択的に、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、オキソ基、アミノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロゲン化アルキル基、シアノ置換C_1-C_6アルキル基、シアノ置換C_1-C_6ハロゲン化アルキル基、$-C_1-C_6$アルキレン$-OR_c$、$-C_1-C_6$アルキレン$-C(=O)-R_c$、$-NO_2$、$C(=O)OR_c$又は$-S(=O)_2R_c$から任意選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい、ことを特徴とする請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に

許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。
【請求項１８】
前記R_1は、C_6－C_{10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、C_5－C_{10}シクロアルキル基又は５～１０員ヘテロシクリル基であり、前記５～１０員ヘテロアリール基及び５～１０員ヘテロシクリル基は、１又は２個のＮヘテロ原子を含有し、前記C_6－C_{10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、C_5－C_{10}シクロアルキル基又は５～１０員ヘテロシクリル基は、任意選択的に、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、C_1－C_6アルキル基、C_{3-5}シクロアルキル基、C_1－C_6ハロゲン化アルキル基、シアノ置換C_1－C_6アルキル基、シアノ置換C_1－C_6ハロゲン化アルキル基又はC_1－C_6ハロゲン化アルコキシ基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい、ことを特徴とする請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。
【請求項１９】
前記R_1は、C_6－C_{10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、C_5－C_{10}シクロアルキル基又は５～１０員ヘテロシクリル基であり、前記５～１０員ヘテロアリール基及び５～１０員ヘテロシクリル基は、１又は２個のＮヘテロ原子を含有し、前記C_6－C_{10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、C_5－C_{10}シクロアルキル基又は５～１０員ヘテロシクリル基は、任意選択的に、ハロゲン、シアノ基、シアノ置換C_1－C_6ハロゲン化アルキル基、シアノ置換C_1－C_6アルキル基又はC_1－C_6ハロゲン化アルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい、ことを特徴とする請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。
【請求項２０】
前記R_1は、フェニル基、ピリジル基、ナフチル基、１０員ヘテロアリール基、C_8－C_{10}シクロアルキル基又は８～１０員ヘテロシクリル基であり、前記１０員ヘテロアリール基及び８～１０員ヘテロシクリル基は、任意選択的に、１又は２個のＮヘテロ原子を含有し、前記フェニル基、ピリジル基、ナフチル基、１０員ヘテロアリール基、C_8－C_{10}シクロアルキル基又は８～１０員ヘテロシクリル基は、任意選択的に、ハロゲン、シアノ基又はC_1－C_6ハロゲン化アルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい、ことを特徴とする請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。
【請求項２１】
前記R_jは、－C_1－C_6アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）R_c、－C_1－C_6ハロゲン化アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）R_c、－C_1－C_6ハロゲン化アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＯR_c、－C_2F_5、－C_1－C_6シアノ置換アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）R_c、－Ｃ（＝Ｏ）R_c、－Ｃ（＝Ｏ）ＯR_c、－ＳR_c、－Ｓ（＝Ｏ）R_c、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R_c$又は－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮR_a）R_cから選択される、ことを特徴とする請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。
【請求項２２】
前記R_jは、－C_2F_5、－C_1－C_6ハロゲン化アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）R_c、－C_1－C_6ハロゲン化アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＯR_c、－Ｃ（＝Ｏ）ＯR_c、－Ｃ（＝Ｏ）R_c、－ＳR_c、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R_c$又は－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮR_a）R_cから選択される、ことを特徴とする請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。
【請求項２３】
前記R_cは、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_3－C_6シクロアル

キル基及び－ＮＨ$_2$から選択され、前記Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ基及びＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、ＣＮ、－ＮＨ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ハロゲン化アルキル基、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい、ことを特徴とする請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。

【請求項２４】

前記Ｒ$_c$は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基から選択され、前記Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、ＣＮから選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい、ことを特徴とする請求項１～２３のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。

【請求項２５】

前記Ｒ$_a$は、Ｈ、ＣＮ又はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基から選択される、ことを特徴とする請求項１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。

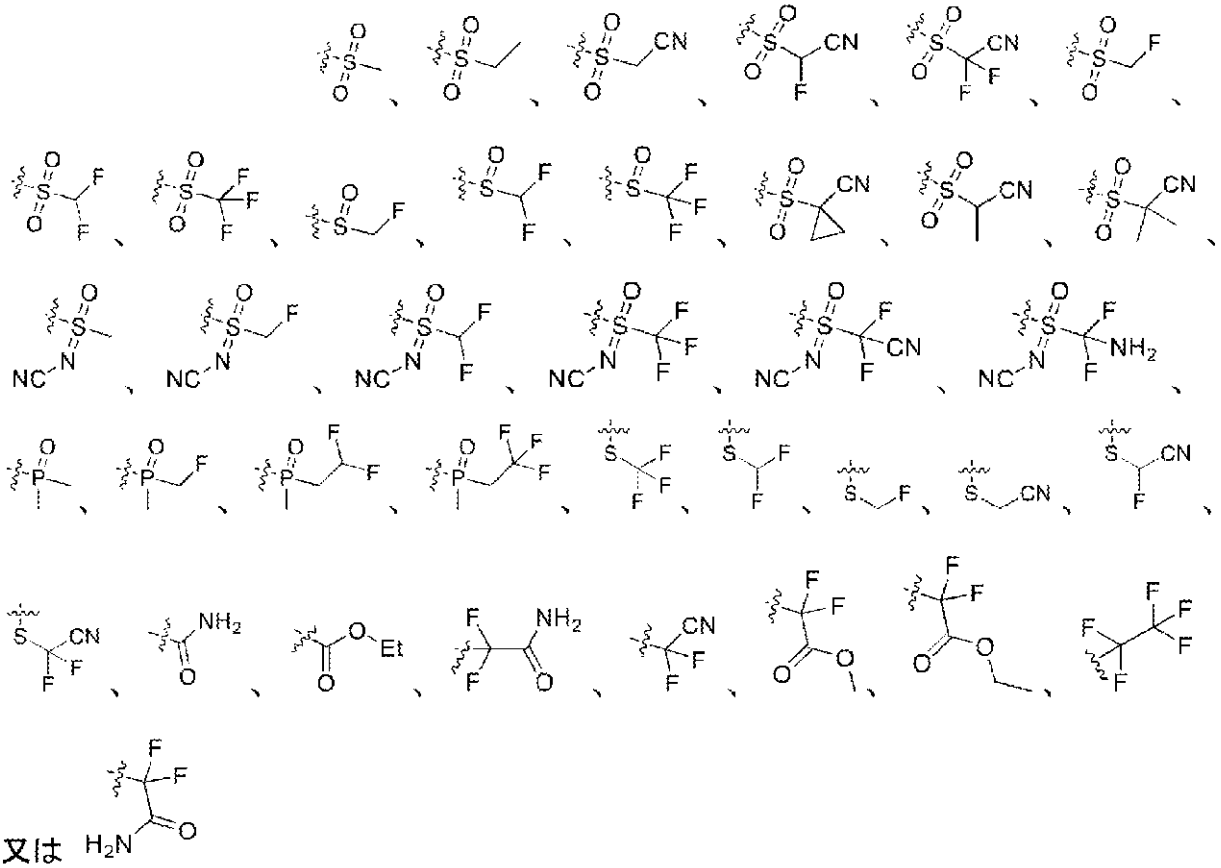
【請求項２６】

前記Ｒ$_b$は、Ｈ、ＣＮ又はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基から選択される、ことを特徴とする請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。

【請求項２７】

前記Ｒ$_j$は、

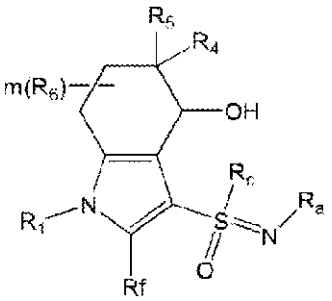
【化５】



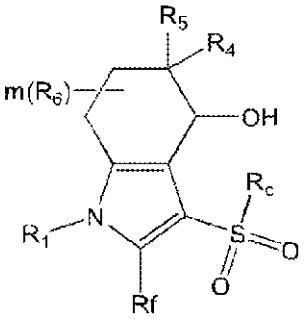
又は

から選択される、ことを特徴とする請求項１～２６のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。

【請求項２８】
前記化合物は、式（ＩＸ－１）又は式（ＩＸ－２）、
【化６】



式（IX-1）



式（IX-2）

に示すとおりである、ことを特徴とする請求項１～２７のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。
【請求項２９】
化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物であって、前記化合物は、
１）　５－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２，３－ジフルオロベンゾニトリル、
２）　５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（フルオロメチル）フェニル）－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
３）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾニトリル、
４）　（Ｓ）－５－（３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－フルオロベンゾニトリル、
５）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
６）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
７）　（Ｓ）－３－（（Ｓ）－（ジフルオロメチル）スルフィニル）－５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
８）　（Ｓ）－３－（（Ｒ）－（ジフルオロメチル）スルフィニル）－５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
９）　５－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（パーフルオロエチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－フルオロベンゾニトリル、
１０）　（Ｓ）－５－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－フルオロベンゾニトリル、

１１）　（Ｓ）－５－（５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－フルオロベンゾニトリル、
１２）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
１３）　（Ｓ）－２－（（５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）スルホニル）アセトニトリル、
１４）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
１５）　２－（１－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、
１６）　（Ｓ）－３－（エチルスルホニル）－５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
１７）　５－（３－（シアノジフルオロメチル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－フルオロベンゾニトリル、
１８）　Ｎ－（（（Ｓ）－１－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）（メチル）（オキソ）－１６－スルフィノ）シアナミド、
１９）　（Ｓ）－２－（（１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）スルホニル）アセトニトリル、
２０）　（Ｓ）－５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
２１）　（Ｓ）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
２２）　（Ｓ）－５－（３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－２，５，５－トリフルオロエーテル－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－フルオロベンゾニトリル、
２３）　（Ｓ）－５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
２４）　１－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
２５）　１－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
２６）　（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
２７）　（Ｓ）－２－クロロ－５－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル、

２８）　（Ｓ）－２－クロロ－５－（３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル、
２９）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾニトリル、
３０）　（Ｓ）－５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
３１）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル、
３２）　（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
３３）　（Ｓ）－１－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
３４）　（Ｓ）－４－（３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル、
３５）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾニトリル、
３６）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル、
３７）　（Ｓ）－１－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
３８）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）フタロニトリル、
３９）　（Ｓ）－４－（３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）フタロニトリル、
４０）　（Ｓ）－２－クロロ－５－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル、
４１）　４－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（パーフルオロエチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾニトリル、
４２）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）フタロニトリル、
４３）　（Ｓ）－２－（ジフルオロメチル）－４－（３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル、
４４）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾニトリル、

４５）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）フタロニトリル、
４６）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（パーフルオロエチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）フタロニトリル、
４７）　２－（（（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）スルホニル）－２－フルオロアセトニトリル、
４８）　（Ｓ）－２－（１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジフルオロ酢酸エチル、
４９）　（Ｓ）－２－（１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジフルオロアセトニトリル、
５０）　（Ｓ）－２－（１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、
５１）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（チアゾール－２－イル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
５２）　（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
５３）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
５４）　（Ｓ）－２－（（１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）スルホニル）－２，２－ジフルオロアセトニトリル、
５５）　２－（（（Ｓ）－５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）スルホニル）－２－フルオロアセトニトリル、
５６）　（Ｓ）－（１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ジメチルホスフィンオキシドメチル、
５７）　２－（（（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）スルホニル）プロピオニトリル、
５８）　（Ｓ）－１－（（１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）スルホニル）シクロプロパン－１－ニトリル、
５９）　Ｎ－（（（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）（メチル）（オキソ）－１６－スルフィノ）シアナミド、
６０）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル、
６１）　（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ

－１Ｈ－インドール－４－オール、
６２）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－ホルムアミド、
６３）　（４Ｓ，５Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５－フルオロ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
６４）　（４Ｓ，５Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５－フルオロ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
６５）　（Ｒ）－２－（ジフルオロメチル）－４－（４－ヒドロキシ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル、
６６）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－３－フルオロベンゾニトリル、
６７）　（４Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルフィニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
６８）　（Ｓ）－１－（（Ｒ）－６，８－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル－イル）－５，５－ジフルオロ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
６９）　（Ｓ）－１－（（Ｓ）－６，８－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル－イル）－５，５－ジフルオロ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
７０）　（Ｓ）－１－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，５－ジフルオロ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
７１）　（Ｓ）－２－（（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）メチル）－５－フルオロベンゾニトリル、
７２）　（Ｓ）－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
７３）　Ｎ－（（（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）（オキシ）（トリフルオロメチル）－ｌ６－スルフィノ）シアナミド、
７４）　Ｎ－（（ジフルオロメチル）（（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）（オキソ）－１６－スルフィノ）シアナミド、
７５）　（Ｓ）－２－（５－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－フルオロフェニル）アセトニトリル、
７６）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－（フルオロメチル）ベンゾニトリル、
７７）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタジエン［ｂ］ピロール－４－オール、
７８）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５

－ジフルオロ－３－（メチルスルホニル）－１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタジエン［ｂ］ピロール－４－オール、
７９）（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタジエン［ｂ］ピロール－４－オール、
８０）（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタジエン［ｂ］ピロール－４－オール、
８１）（Ｓ）－５－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－５，６－ジヒドロシクロペンタジエン［ｂ］ピロール－１（４Ｈ）－イル）－イル２－フルオロベンゾニトリル、
８２）（Ｓ）－３－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－７，７－ジフルオロ－１－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－５，６，７，８－テトラヒドロインドール－８－オール、
８３）（Ｓ）－３－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－７，７－ジフルオロ－１－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
８４）（７Ｒ，８Ｓ）－３－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－７－フルオロ－１－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－５，６，７，８－テトラヒドロインドリジン－８－オール、
８５）１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－１，４，５，７－テトラヒドロピラン［３，４－ｂ］ピロール－４－オール、
８６）２－（ジフルオロメチル）－４－（（４Ｓ，５Ｒ）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５－フルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル、
８７）２－（ジフルオロメチル）－４－（（４Ｓ，５Ｒ）－５－フルオロ－４－ヒドロキシ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル、
８８）（Ｓ）－５，５－ジフルオロ－１－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－８－イル）－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
８９）（４Ｓ，５Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５－フルオロ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
９０）（Ｓ）－８－（５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－５－フルオロ－１－ナフトニトリル、
９１）（Ｓ）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
９２）（Ｓ）－５，５－ジフルオロ－１－（キノリン－８－イル）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
９３）（４Ｓ）－１－（６，８－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－５，５－ジフルオロ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
９４）（４Ｓ）－１－（６，８－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－５，５－ジフルオロ－３－（（トリフルオロメチル）　スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、

９５）　（４Ｓ）－１－（６，８－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
９６）　１－（６，８－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
９７）　（４Ｓ）－１－（５，７ジフルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）－５，５－ジフルオロ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
９８）　（４Ｓ）－５，５－ジフルオロ－１－（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－８－イル）－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
９９）　（４Ｓ）－５，５－ジフルオロ－３－（メチルスルホニル）－１－（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－８－イル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
１００）　５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－１－（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－８－イル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
１０１）　（４Ｓ）－３－（（ジフルオロメチル）　スルホニル）－５，５－ジフルオロ－１－（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－８－イル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
１０２）　（４Ｓ）－５，５－ジフルオロ－１－（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－８－イル）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
１０３）　２－（ジフルオロメチル）－４－（５－フルオロ－４－ヒドロキシ－３－（（トリフルオロメチル）チオ）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル、
１０４）　２－（ジフルオロメチル）－４－（５－フルオロ－４－ヒドロキシ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）　ベンゾニトリル、
１０５）　２－フルオロ－５－（５－フルオロ－４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）－４，７－ジヒドロピラン［３，４－ｂ］ピロール－１（５Ｈ）－イル）ベンゾニトリル、
１０６）　２－フルオロ－５－（２，５，５－トリフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（チオフェン－２－イル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル、又は、
１０７）　２－（ジフルオロメチル）－４－（５－フルオロ－４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリルから選択される、ことを特徴とする化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。

【請求項３０】

治療有効量の少なくとも一つの請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物及び少なくとも一つの薬学的に許容可能な添加物を含む、ことを特徴とする医薬組成物。

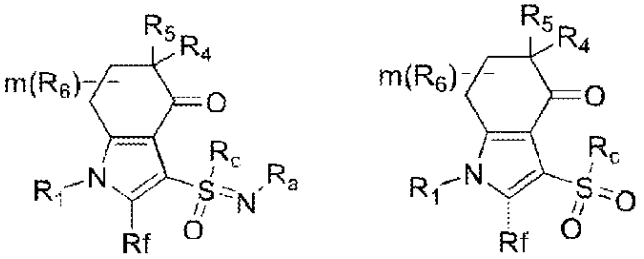
【請求項３１】

請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物又は請求項３０に記載の医薬組成物の、ＨＩＦ－２α媒介性疾患を治療するための医薬品の製造における応用。

【請求項３２】

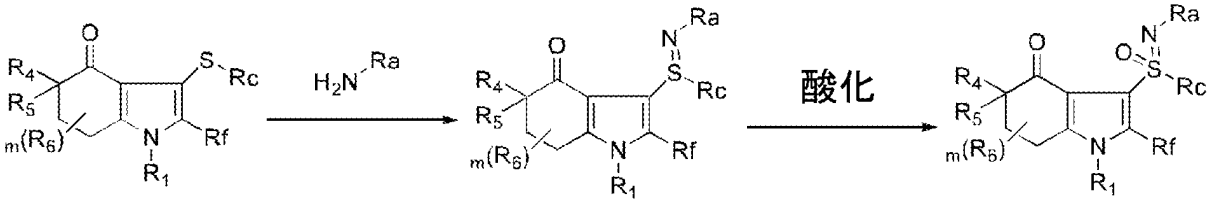
前記疾患は、ＶＨＬ症候群、自己免疫疾患、炎症性疾患及び／又は癌である、ことを特徴とする請求項３１に記載の応用。

【請求項３３】
前記癌は、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、胃癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、リンパ腫、食道癌、結腸癌、甲状腺癌、前立腺癌、肉腫、白血病、膀胱癌、腎臓癌、神経膠腫、嚢胞腺腫、扁平上皮癌、褐色細胞腫、肺癌、肝癌、乳癌、髄膜腫、神経細胞腫、傍神経節腫、芽細胞腫、内分泌腫瘍、髄膜腫及び髄芽細胞腫から選択される、ことを特徴とする請求項３２に記載の応用。
【請求項３４】
ＨＩＦ－２α媒介性疾患を治療及び／又は予防する方法であって、治療有効量の請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物又は請求項３０に記載の医薬組成物を治療対象に投与することを含む、ことを特徴とする方法。
【請求項３５】
前記ＨＩＦ－２α媒介性疾患は、ＶＨＬ症候群、自己免疫疾患、炎症性疾患及び／又は癌である、ことを特徴とする請求項３４に記載の方法。
【請求項３６】
前記癌は、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、悪性黒色腫、卵巣癌、直腸癌、胃癌、子宮癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、リンパ腫、食道癌、結腸癌、甲状腺癌、前立腺癌、肉腫、白血病、膀胱癌、腎臓癌、神経膠腫、嚢胞腺腫、扁平上皮癌、褐色細胞腫、肺癌、肝癌、乳癌、髄膜腫、神経細胞腫、傍神経節腫、芽細胞腫、内分泌腫瘍、髄膜腫及び髄芽細胞腫から選択される、ことを特徴とする請求項３５に記載の方法。
【請求項３７】
請求項２８に記載の化合物を製造する方法であって、中間体である式（Ａ－１）に示す化合物又は式（Ａ－２）に示す化合物を酸化反応させて式（ＩＸ－１）又は式（ＩＸ－２）に示す化合物を形成することを含み、
【化７】



式（A-1）　　式（A-2）、

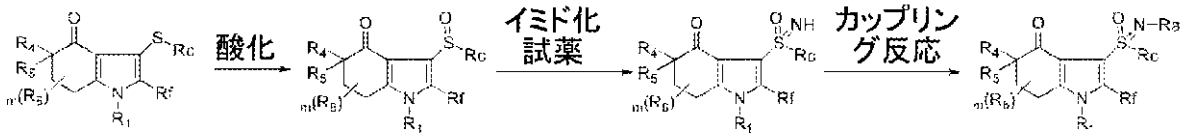
ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、mは、請求項１～２７のいずれか一項に記載のとおりであり、
さらに好ましくは、前記方法は、スキーム１又はスキーム２の方法によって式（Ａ－１）に示す化合物を製造することを含み、
スキーム１
【化８】



式（B-1）　　式（B-2）　　式（A-1）、

ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、mは、請求項１～２７のいずれ

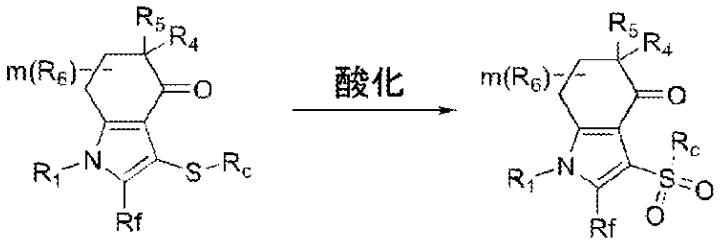
か一項に記載のとおりであり、
スキーム２
【化９】



式（B-1）　式（B-3）　式（B-4）　式（A-1）、

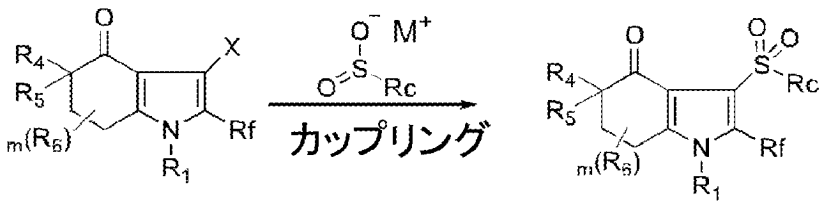
ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、mは、請求項１～２７のいずれか一項に記載のとおりであり、

さらに好ましくは、前記方法は、スキーム３、スキーム４、スキーム５又はスキーム６の方法によって式（Ａ－２）に示す化合物を製造することを含み、
スキーム３
【化１０】



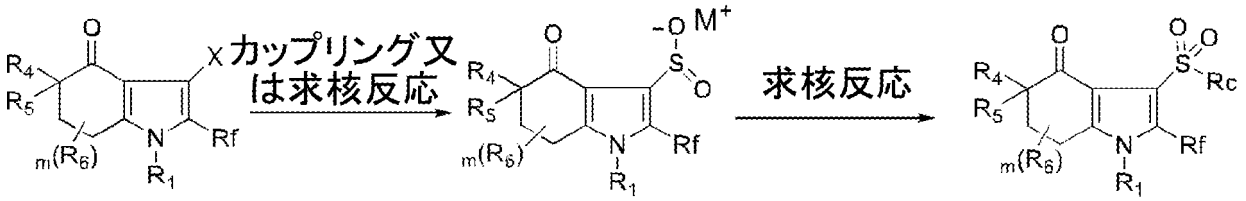
式（B-1）　式（A-2）、

ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、mは、請求項１～２７のいずれか一項に記載のとおりであり、
スキーム４
【化１１】



式（C-1）　式（A-2）、

ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、mは、請求項１～２７のいずれか一項に記載のとおりであり、Ｘはハロゲンであり、
スキーム５
【化１２】

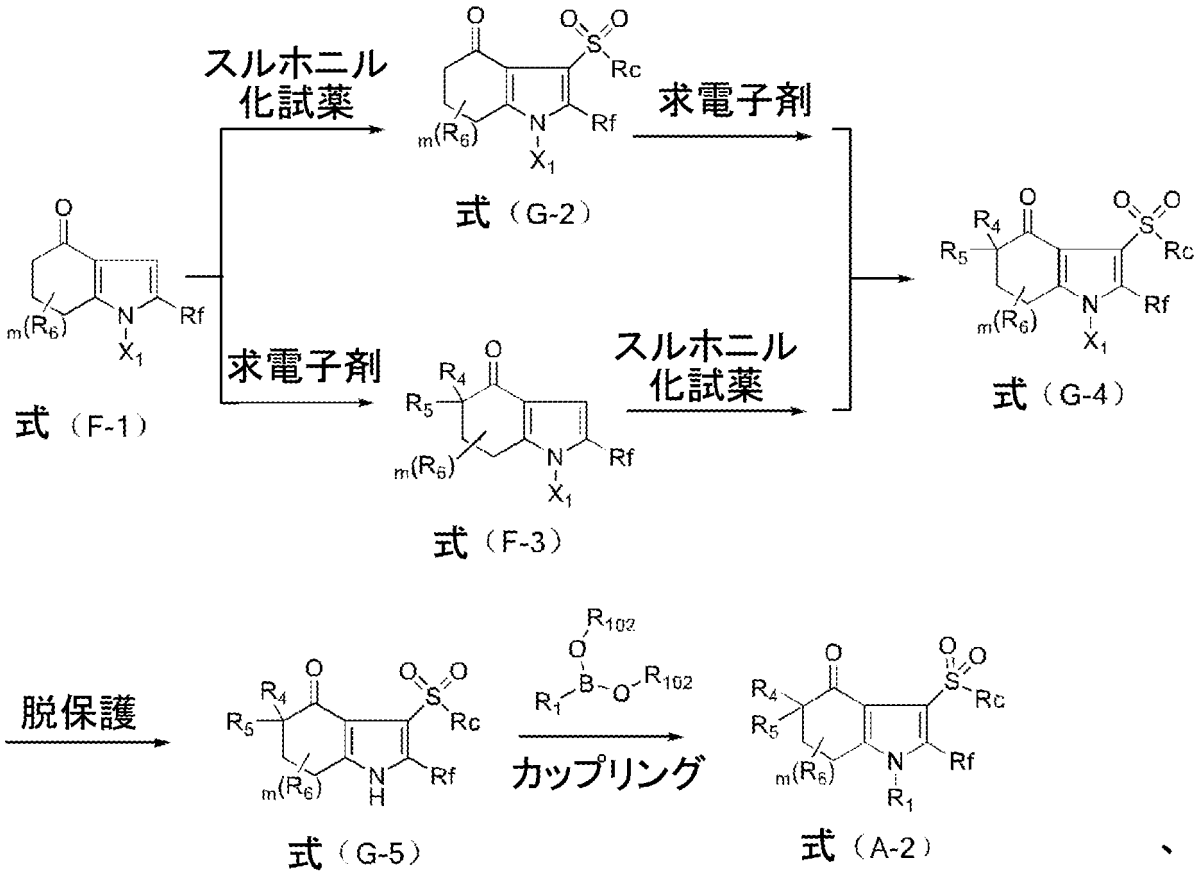


式（C-1）　式（D-1）　式（A-2）、

ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、mは、請求項１～２７のいずれか一項に記載のとおりであり、Ｘはハロゲンであり、

スキーム６

【化１３】

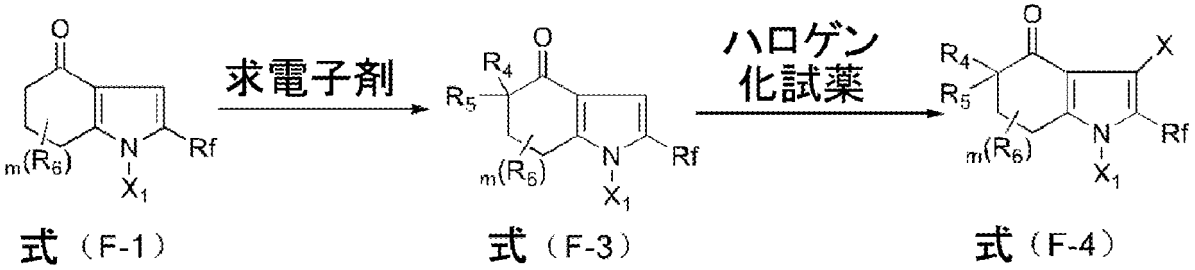


ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、mは、請求項１～２７のいずれか一項に記載のとおりであり、X_1は－ＴＩＰＳ、－Ｔｒｔ又は－ＴＢＤＰＳであり、R_{102}はＨ、C_{1-3}アルキル基であるか、又は２つのR_{102}は、それらが結合するＯ原子とともに、２つの酸素原子と１つのホウ素原子を含有する５員複素環を形成し、前記５員複素環は、任意選択的に、１つ又は複数のC_{1-3}アルキル基で置換されてもよく、

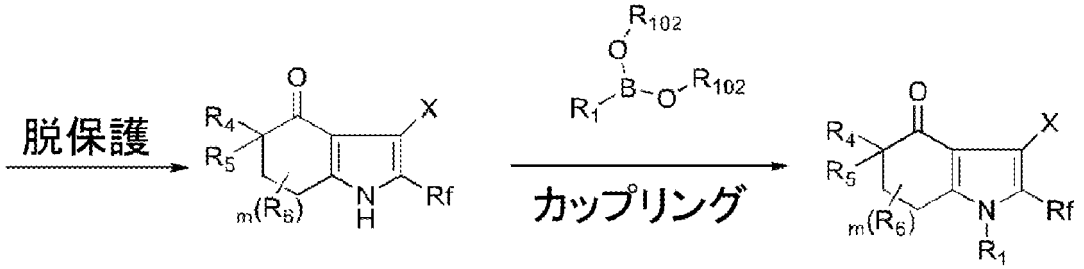
さらに好ましくは、前記方法は、スキーム７の方法によって式（Ｃ－１）に示す化合物を製造することを含み、

スキーム７

【化１４】



式（F-1） 式（F-3） 式（F-4）



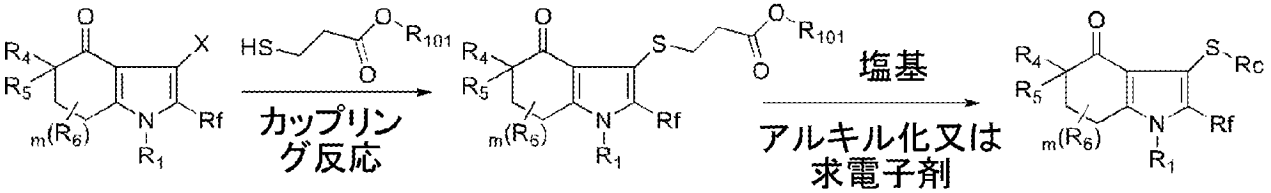
式（F-5） 式（C-1）、

ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、mは、請求項１～２７のいずれか一項に記載のとおりであり、Xはハロゲンであり、X_1は－ＴＩＰＳ、－Ｔｒｔ又は－ＴＢＤＰＳであり、R_{102}はＨ、C_{1-3}アルキル基であるか、又は２つのR_{102}は、それらが結合するＯ原子とともに、２つの酸素原子と１つのホウ素原子を含有する５員複素環を形成し、前記５員複素環は、任意選択的に、１つ又は複数のC_{1-3}アルキル基で置換されてもよく、

さらに好ましくは、前記方法は、スキーム８、スキーム９又はスキーム１０の方法によって式（Ｂ－１）に示す化合物を製造することを含み、

スキーム８

【化１５】

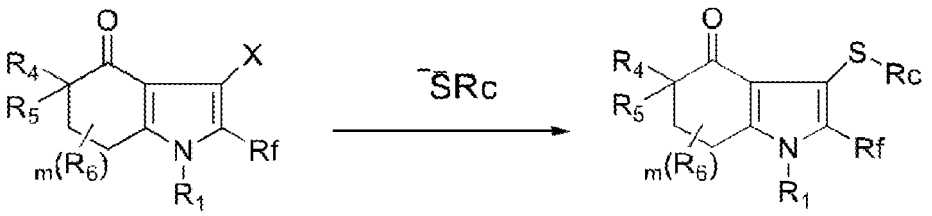


式（C-1） 式（C-2） 式（B-1）、

ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、mは、請求項１～２７のいずれか一項に記載のとおりであり、Xはハロゲンであり、R_{101}はC_{1-10}アルキル基であり、

スキーム９

【化１６】

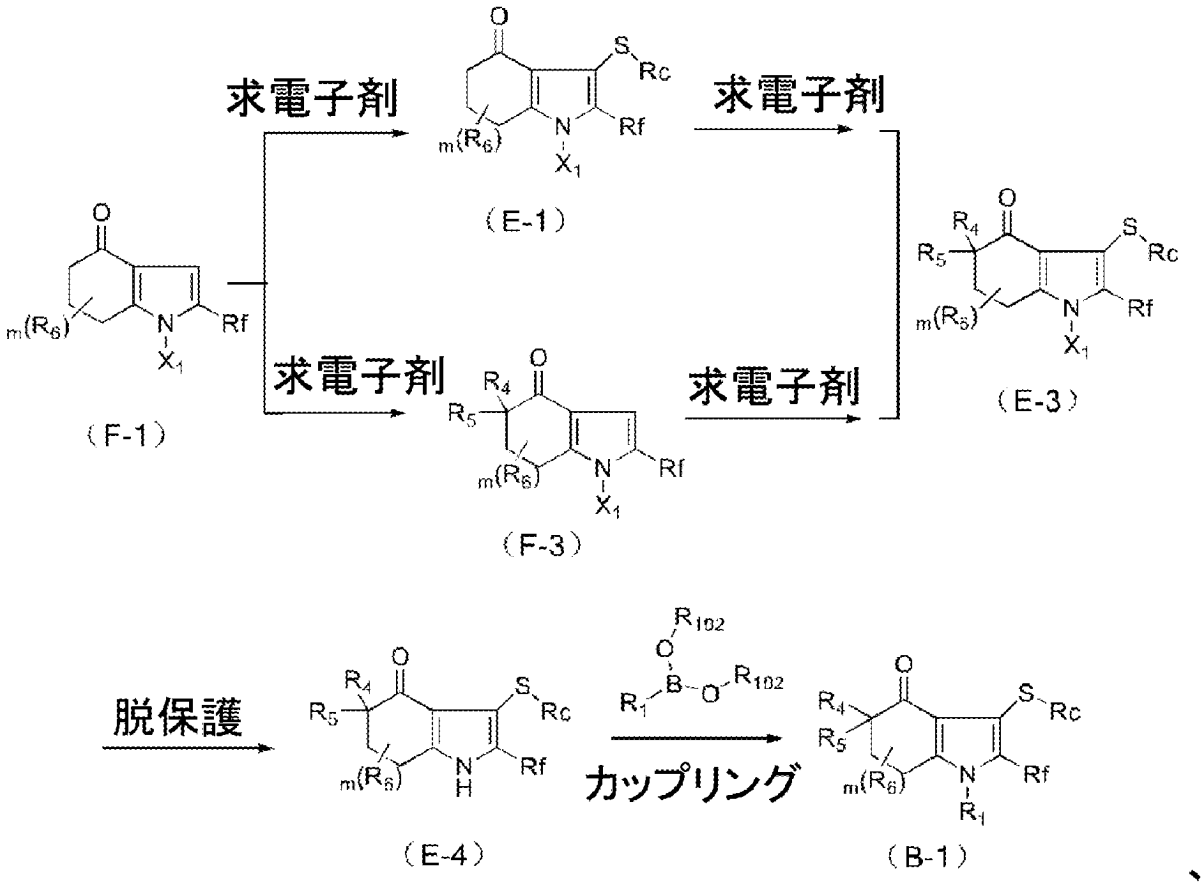


式（C-1）　　式（B-1）、

ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、mは、請求項１～２７のいずれか一項に記載のとおりであり、Xはハロゲンであり、

スキーム１０

【化１７】

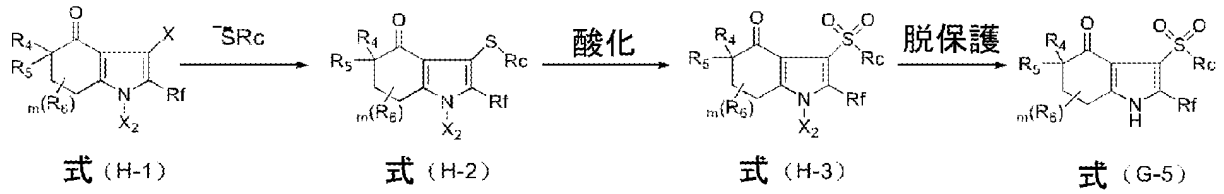


ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、mは、請求項１～２７のいずれか一項に記載のとおりであり、R_{102}はH、C_{1-3}アルキル基であるか、又は２つのR_{102}は、それらが結合するO原子とともに、２つの酸素原子と１つのホウ素原子を含有する５員複素環を形成し、前記５員複素環は、任意選択的に、１つ又は複数のC_{1-3}アルキル基で置換されてもよく、

さらに好ましくは、前記方法は、スキーム１１の方法によって式（Ｇ－５）に示す化合物を製造することを含み、

スキーム１１

【化１８】



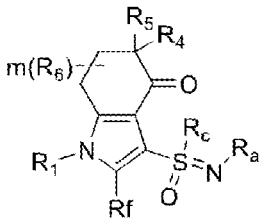
式（H-1）　式（H-2）　式（H-3）　式（G-5）、

ここで、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、mは、請求項１～２７のいずれか一項に記載のとおりであり、Xはハロゲンであり、X_2は－Ｂｏｃ又はフェニルスルホニル基である、ことを特徴とする方法。

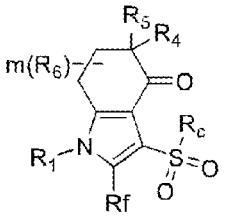
【請求項３８】

化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物であって、前記化合物は、

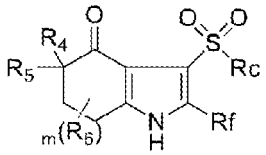
【化１９】



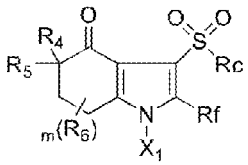
（A-1）、



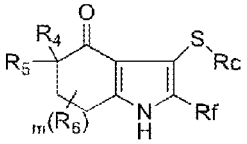
（A-2）、



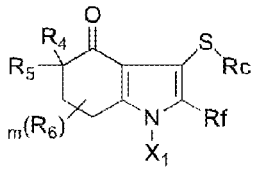
（G-5）、



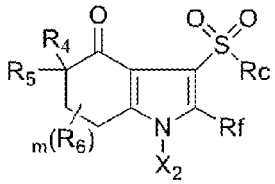
（G-4）、



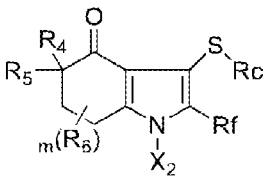
（E-4）、



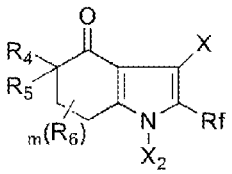
（E-3）、



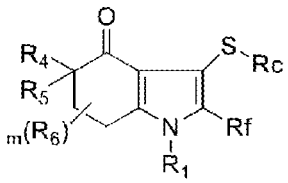
（H-3）、



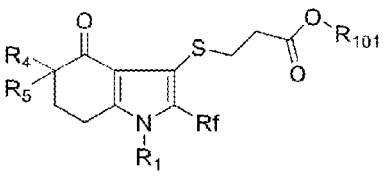
（H-2）、



（H-1）、



（B-1）、又は



（C-2）

という構造から選択され、

ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、mは、請求項１～２７のいずれか一項に記載のとおりであり、Xはハロゲンであり、X_1は－ＴＩＰＳ、－Ｔｒｔ又は－ＴＢＤＰＳであり、X_2は－Ｂｏｃ又はフェニルスルホニル基であり、R_{101}はＣ１－１０アルキル基であり、R_{102}はＨ、Ｃ１－３アルキル基であるか、又は２つのR_{102}

は、それらが結合するO原子とともに、２つの酸素原子と１つのホウ素原子を含有する５員複素環を形成し、前記５員複素環は、任意選択的に、１つ又は複数のC$_{1-3}$アルキル基で置換されてもよい、ことを特徴とする化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体もしくは溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、二環式化合物、このような化合物を含む組成物及び製剤、並びにこのような化合物の使用及び製造方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

ＨＩＦｓ（Ｈｙｐｏｘｉａ ｉｎｄｕｃｉｂｌｅ ｆａｃｔｏｒｓ）は、転写因子ファミリーのメンバーに属し、体が酸素の変化を感知する経路であり、低酸素誘導因子とも呼ばれ、下流の４０個以上の低酸素適応遺伝子を制御することによって細胞の低酸素応答を媒介する。それは、主にＨＩＦα（ＨＩＦ－１α、ＨＩＦ－２α、ＨＩＦ－３α）及びＨＩＦ－１βの二つの部分からなり、ここで、ＨＩＦ－１βは常に細胞核内に存在するが、ＨＩＦαは細胞質内にある。ＨＩＦαは、酸素が十分にある条件下で、ＰＨＤプロリルヒドロキシラーゼによるヒドロキシル化、ＶＨＬ（Ｖｏｎ Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ Ｓｙｎｄｒｏｍｅ）ユビキチン化酵素によるユビキチン化標識などの経路を経て、最終的にプロテアソームによって分解される。しかし低酸素又は代謝経路が異常である場合、ＨＩＦαは、分解できないため、核内に蓄積し、ＨＩＦ－１βと結合してヘテロ二量体を形成し、下流遺伝子プロモータにおける低酸素応答エレメント（Ｈｙｐｏｘｉａ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｅｌｅｍｅｎｔ、ＨＲＥ）を活性化し、さらに関連する遺伝子転写を調節して、細胞が低酸素条件下でも生存できるようにする。これらの遺伝子は、腫瘍血管新生、細胞増殖、生存、代謝、侵襲転移、薬剤耐性、炎症及び免疫などに関する。ここで、ＨＩＦ－２αは、慢性低酸素を媒介し、生理的低酸素条件下で持続的に活性化することができ、腫瘍の発生及び進行により重要な役割を持つ。

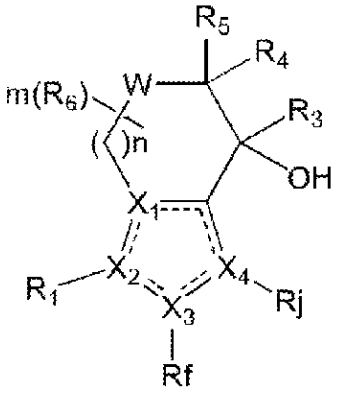
【０００３】

現在の研究によれば、ＨＩＦ－２αが腫瘍の発生及び進行を媒介する機序は、主に以下のことを含み、１、低酸素又はＶＨＬ突然変異などの条件下で、ＨＩＦ－２αは、代謝経路がブロックされ、細胞核内に蓄積し、ＨＩＦ－１βとヘテロ二量体を形成し、さらに低酸素応答エレメント（ＨＲＥ）を活性化し、下流のＶＥＧＦＡ、ＣＸＣＲ４、Ｃｙｃｌｉｎ Ｄ１などの癌関連遺伝子を上方制御し、腫瘍血管新生を促進し、２、ＨＩＦ－２αは、さらにＣＤ７３発現を上方制御することによって免疫抑制シグナルの伝達に関与するため、ＨＩＦ－２αの標的化により成熟ＤＣ細胞、活性化Ｂ細胞及びＮＫ細胞の抗腫瘍免疫機能を回復又は増強することができる。

【０００４】

ＨＩＦ－２α経路の活性化は、腎細胞癌、神経膠腫、神経芽細胞腫及び褐色細胞腫などの発生及び進行に密接に関連している。ＶＨＬタンパク質は、Ｅ３ユビキチンリガーゼの重要な構成部分であり、プロテアソームによるタンパク質の分解を媒介する。ＶＨＬ遺伝子は、腎臓癌細胞（ｒｅｎａｌ ｃｅｌｌ ｃａｒｃｉｎｏｍａ；ＲＣＣ）において、５７％の高い突然変異率又は９８％のヘテロ接合性欠失を有し、偽低酸素をもたらし、核内へのＨＩＦ－２α活性化を誘導する。ここで、明細胞腎細胞癌（Ｃｌｅａｒ ｃｅｌｌ ｒｅｎａｌ ｃｅｌｌ ｃａｒｃｉｎｏｍａ；ｃｃＲＣＣ）は、原発性腎細胞悪性腫瘍の７０％～７５％を占め、ｃｃＲＣＣ患者の９０％超にはＶＨＬタンパク質欠損が存在する。神経膠腫は、血管新生を伴わない場合、血液供給の不安定化で低酸素微小環境をもたらすことによって、ＨＩＦ－２αの局所的高発現を誘導し、腫瘍増殖を促進する。褐色細胞腫及び傍神経節腫において、ＨＩＦ－２αの５２９－５３２位のＡＡ突然変異率は８１％と高く、ＨＩＦ－２αのヒドロキシル化分解に直接影響を与え、ＨＩＦ－２αを持続的に活性化する。

【０００５】
ＨＩＦ－２α活性化とＨＩＦ－１βによるヘテロ二量体の形成は下流活性化を引き起こす重要な要因であり、両者のＰＡＳドメインはヘテロ二量体形成の結合部位であり、Ｐｅｌｏｔｏｎ社の開発チームは、これに基づいてＨＩＦ－２α低分子抑制剤ＰＴ２９７７を開発し、ＨＩＦ－２αとＨＩＦ－１βとの結合を抑制することによって、抗腫瘍効果を発揮する。
【０００６】
ＨＩＦ－２α経路が腫瘍の発生及び移動と非常に重要で密接な関係にあることに基づいて、より多くの効率的な新規分子実体を開発することが非常に必要である。
【発明の概要】
【０００７】
本発明は、まず式（Ｉ）に示す化合物又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、キレート、非共有結合複合体又は溶媒和物を提供し、
【化１】



式（Ｉ）

ここで、
【化２】

は、単結合又は二重結合を表し、
X_1、X_2、X_3、X_4は、それぞれ独立してＣ又はＮから選択され、且つX_1、X_2、X_3及びX_4のうちの少なくとも一つはＮであり、
Ｗは、Ｃ、Ｎ、Ｏ又はＳから選択され、
R_1は、C_1－C_{10}アルキル基、C_2－C_{10}アルケニル基、C_2－C_{10}アルキニル基、C_1－C_{10}アルコキシ基、C_6－C_{10}アリール基、５～１８員ヘテロアリール基、C_5－C_{10}シクロアルキル基、５～１０員ヘテロシクリル基から選択され、ここで、前記５～１８員ヘテロアリール基及び５～１０員ヘテロシクリル基は、それぞれ独立してＮ、Ｏ及びＳから選択される１、２又は３個のヘテロ原子を含有し、前記C_1－C_{10}アルキル基、C_2－C_{10}アルケニル基、C_2－C_{10}アルキニル基、C_1－C_{10}アルコキシ基、C_6－C_{10}アリール基、５～１８員ヘテロアリール基、C_5－C_{10}シクロアルキル基及び５～１０員ヘテロシクリル基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、オキソ基、アミノ基、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_2－C_6アルケニル基、C_3－C_5シクロアルキル基、C_2－C_6アルキニル基、C_1－C_6ハロゲン化アルキル基、シアノ置換C_1－C_6アルキル基、シアノ置換C_1－C_6ハロゲン化アルキル基、C_1－C_6ハロゲン化アルコキシ基、－C_1－C_6アルキレン－OR_c、－C_1－C_6アルキレン－Ｃ＝Ｏ－R_c、－NO_2、－OR_c、－SR_c、－NR_aR_b、－Ｃ（＝Ｏ）R_c、－Ｃ（＝Ｏ）OR_c、－Ｃ（＝Ｏ）NR_aR_b、－ＮＣ（＝Ｏ）R_c、

－Ｓ（＝Ｏ）Ｒｃ、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒｃ、－Ｓ（＝Ｏ）２ＮＲａＲｂ、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲａ）Ｒｂ、－Ｐ（＝Ｏ）ＲａＲｂ又は－Ｐ（＝Ｓ）ＲａＲｂから選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよく、

Ｒ３は、Ｈ、重水素、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ１０アルキル基、Ｃ２－Ｃ１０アルケニル基、Ｃ１－Ｃ５ハロゲン化アルキル基、Ｃ１－Ｃ１０アルコキシ基、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１－３アルキル基、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ１－３アルキル基又はＣ２－Ｃ１０アルキニル基から選択され、前記Ｃ１－Ｃ１０アルキル基、Ｃ２－Ｃ１０アルケニル基、Ｃ１－Ｃ５ハロゲン化アルキル基、Ｃ１－Ｃ１０アルコキシ基、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１－３アルキル基、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ１－３アルキル基、Ｃ２－Ｃ１０アルキニル基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ基、Ｃ１－Ｃ５アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基又はＣ１－Ｃ５ハロゲン化アルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよく、

【０００８】

Ｒ４及びＲ５は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＮＲａＲｂ、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロゲン化アルキル基、Ｃ２－Ｃ１０アルケニル基、Ｃ２－Ｃ１０アルキニル基、Ｃ３－Ｃ５シクロアルキル基及び３～６員ヘテロシクリル基から選択され、前記Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロゲン化アルキル基、Ｃ２－Ｃ１０アルケニル基、Ｃ２－Ｃ１０アルキニル基、Ｃ３－Ｃ５シクロアルキル基及び３～６員ヘテロシクリル基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ５アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基又はＣ１－Ｃ５ハロゲン化アルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよく、又はＲ４及びＲ５は、一緒になってオキソ基を形成し、又はＲ４及びＲ５は、それらが結合するＣ原子とともに置換又は非置換のシクロプロピル基を形成し、

Ｒ６は、Ｈ、－ＣＮ、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＯＨ、－ＮＯ２、－ＮＲａＲｂ、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロゲン化アルキル基、Ｃ２－Ｃ１０アルケニル基、Ｃ２－Ｃ１０アルキニル基、Ｃ３－Ｃ５シクロアルキル基及び３～６員ヘテロシクリル基から選択され、前記Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロゲン化アルキル基、Ｃ２－Ｃ１０アルケニル基、Ｃ２－Ｃ１０アルキニル基、Ｃ３－Ｃ５シクロアルキル基及び３～６員ヘテロシクリル基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ５アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基又はＣ１－Ｃ５ハロゲン化アルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよく、又は２つのＲ６は、それらが結合するＣ原子とともに置換又は非置換のＣ３－Ｃ５シクロアルキル基又は３～５員ヘテロシクリル基を形成し、

又はＲ６及びＲ５は、それらが結合するＣ原子とともに置換又は非置換のＣ３－Ｃ４シクロアルキル基を形成し、

Ｒｆは、不存在、Ｈ、－ＣＮ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ１０アルキル基、Ｃ１－Ｃ１０ハロゲン化アルキル基、Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル基、オキソ基、－ＮＲａＲｂから選択され、前記Ｃ１－Ｃ１０アルキル基、Ｃ１－Ｃ１０ハロゲン化アルキル基及びＣ３－Ｃ１０シクロアルキル基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ基、Ｃ１－Ｃ５アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基又はＣ１－Ｃ５ハロゲン化アルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよく、

Ｒｊは、－Ｃ１－Ｃ６アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｒｃ、－Ｃ１－Ｃ６アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲｃ、－Ｃ２Ｆ５、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒｃ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲｃ、－ＳＲｃ、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒｃ、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒｃ又は－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲａ）Ｒｃから選択され、ここで、前記Ｃ１－Ｃ６アルキレン基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、シアノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ２－Ｃ４アルケニル基、Ｃ２－Ｃ４アルキニル基、Ｃ１－Ｃ４ハロゲン化アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基及びＣ１－Ｃ４ハロゲン化アルコキシ基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよく、

R_a及びR_bは、それぞれ独立してＨ、ＣＮ、C_1－C_{10}アルキル基、C_1－C_{10}ハロゲン化アルキル基、C_1－C_{10}アルコキシ基、C_2－C_{10}アルケニル基、C_2－C_{10}アルキニル基、C_3－C_{10}シクロアルキル基、３～１０員ヘテロシクリル基、C_6－C_{10}アリール基又は５～１０員ヘテロアリール基から選択され、

R_cは、C_1－C_{10}アルキル基、C_1－C_{10}アルコキシ基、C_3－C_6シクロアルキル基及び－ＮＲ$_a$Ｒ$_b$から選択され、前記C_1－C_{10}アルキル基、C_1－C_{10}アルコキシ基及びC_3－C_6シクロアルキル基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、ＣＮ、－NH_2、オキソ基、C_1－C_4ハロゲン化アルキル基、C_1－C_4ハロゲン化アルコキシ基、C_3－C_6シクロアルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよく、

【０００９】

ｎは、０又は１であり、

ｍは、０、１、２、３又は４であり、

その条件として、前記化合物は、

３－フルオロ－５－（４－ヒドロキシ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル、

１－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、

３－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－５－フルオロベンゾニトリル、

３－（３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－５－フルオロベンゾニトリル、

１－（３，５－ジフルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、

１－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－５，６－ジフルオロ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、

（Ｓ）－５－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－フルオロベンゾニトリル、

１－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（Ｓ）－メチルスルホキシ）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、

１－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（Ｒ）－メチルスルホキシ）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、

３－フルオロ－５－（５－フルオロ－４－ヒドロキシ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル（１９３）、

（Ｓ）－１－（３，５－ジフルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（メチルスルホニル）－２－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、

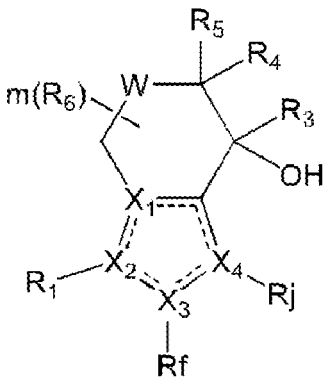
２－クロロ－５－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（メチルスルホニル）－５，６－ジヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール－１（４Ｈ）－イル）ベンゾニトリル、及び

１－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール－４－オールではない。

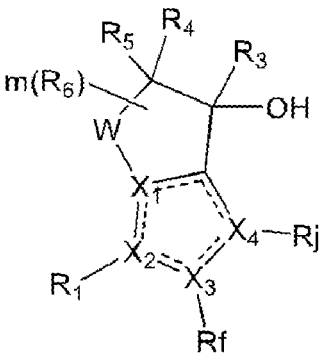
【００１０】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（ＩＩ－１）又は式（ＩＩ－２）：

【化３】



式（II-1）



式（II-2）

に示すとおりである。

【００１１】

いくつかの実施形態において、R_3は、Ｈ、重水素、C_1－C_{10}アルキル基、C_2－C_{10}アルケニル基から選択され、前記C_1－C_{10}アルキル基及びC_2－C_{10}アルケニル基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ基、C_1－C_5ハロゲン化アルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい。

【００１２】

いくつかの実施形態において、R_3は、Ｈ、重水素、C_1－C_3アルキル基、C_2－C_5アルケニル基から選択され、前記C_1－C_3アルキル基及びC_2－C_5アルケニル基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ基、C_1－C_5ハロゲン化アルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい。

【００１３】

いくつかの実施形態において、R_3は、Ｈ、重水素又はC_1－C_3アルキル基から選択され、前記C_1－C_3アルキル基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ基、C_1－C_5ハロゲン化アルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい。

【００１４】

いくつかの実施形態において、R_3は、Ｈ、重水素又はC_1－C_3アルキル基から選択される。

【００１５】

いくつかの実施形態において、R_3は、Ｈ又は重水素である。

【００１６】

いくつかの実施形態において、R_3は、Ｈである。

【００１７】

いくつかの実施形態において、R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン又はC_1－C_6アルキル基から選択され、前記C_1－C_6アルキル基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ基又はオキソ基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい。

【００１８】

いくつかの実施形態において、R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン又はC_1－C_6アルキル基から選択される。

【００１９】

いくつかの実施形態において、R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ又はハロゲンから選択される。

【００２０】

いくつかの実施形態において、R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ又はＦから選択さ

れる。
【００２１】
いくつかの実施形態において、R_fは、Ｈ、－ＣＮ、－NH_2、ハロゲン、－NO_2、C_1－C_3アルキル基、シクロプロピル基又はC_1－C_3ハロゲン化アルキル基から選択され、前記C_1－C_3アルキル基、シクロプロピル基又はC_1－C_3ハロゲン化アルキル基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、アミノ基、C_1－C_3アルキル基、C_2－C_4アルケニル基、C_1－C_3ハロゲン化アルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい。
【００２２】
いくつかの実施形態において、前記R_fは、Ｈ、－ＣＮ、ハロゲン、C_1－C_3アルキル基又はC_1－C_3ハロゲン化アルキル基から選択される。
【００２３】
いくつかの実施形態において、R_fは、Ｈ、－ＣＮ又はハロゲンである。
【００２４】
いくつかの実施形態において、R_fは、Ｈ又はハロゲンである。
【００２５】
いくつかの実施形態において、R_fは、Ｈ、－ＣＮ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ又は－CF_3である。
【００２６】
いくつかの実施形態において、R_fは、Ｈである。
【００２７】
いくつかの実施形態において、前記Ｗは、Ｃ又はＯである。
【００２８】
いくつかの実施形態において、前記Ｗは、Ｃである。
【００２９】
いくつかの実施形態において、R_6は、Ｈ、－ＣＮ、ハロゲン、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基又はC_1－C_6ハロゲン化アルキル基であり、前記C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基又はC_1－C_6ハロゲン化アルキル基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、オキソ基、アミノ基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい。
【００３０】
いくつかの実施形態において、R_6は、Ｈ、ハロゲン又はC_1－C_6アルキル基であり、前記C_1－C_6アルキル基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、オキソ基、アミノ基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい。
【００３１】
いくつかの実施形態において、R_6は、Ｈ、ハロゲン又はC_1－C_6アルキル基である。
【００３２】
いくつかの実施形態において、R_6は、Ｈ、ハロゲン又はC_1－C_3アルキル基である。
【００３３】
いくつかの実施形態において、R_6は、Ｈ又はハロゲンである。
【００３４】
いくつかの実施形態において、R_6は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ又はＢｒである。
【００３５】
いくつかの実施形態において、R_6は、Ｈ又はＦである。
【００３６】
いくつかの実施形態において、R_1は、C_6－C_{10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、C_5－C_{10}シクロアルキル基又は５～１０員ヘテロシクリル基であり、前記５～１０員ヘテロアリール基及び５～１０員ヘテロシクリル基は、それぞれ独立してＮ、

Ｏ及びＳから選択される１、２又は３個のヘテロ原子を含有し、前記Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル基又は５～１０員ヘテロシクリル基は、任意選択的に、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、オキソ基、アミノ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロゲン化アルキル基、シアノ置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、シアノ置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロゲン化アルキル基、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン－ＯＲ$_c$、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン－Ｃ＝Ｏ－Ｒ$_c$、－ＮＯ$_2$、Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_c$又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$_c$から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい。

【００３７】

いくつかの実施形態において、Ｒ$_1$は、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル基又は５～１０員ヘテロシクリル基であり、前記５～１０員ヘテロアリール基及び５～１０員ヘテロシクリル基は、１又は２個のＮヘテロ原子を含有し、前記Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル基又は５～１０員ヘテロシクリル基は、任意選択的に、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$－Ｃ$_5$シクロアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロゲン化アルキル基、シアノ置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、シアノ置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロゲン化アルキル基又はＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロゲン化アルコキシ基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい。

【００３８】

いくつかの実施形態において、Ｒ$_1$は、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル基又は５～１０員ヘテロシクリル基であり、前記５～１０員ヘテロアリール基及び５～１０員ヘテロシクリル基は、１又は２個のＮヘテロ原子を含有し、前記Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル基又は５～１０員ヘテロシクリル基は、任意選択的に、ハロゲン、シアノ基、シアノ置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロゲン化アルキル基、シアノ置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基又はＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロゲン化アルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい。

【００３９】

いくつかの実施形態において、Ｒ$_1$は、フェニル基、ピリジル基、ナフチル基、１０員ヘテロアリール基、Ｃ$_8$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル基又は８～１０員ヘテロシクリル基であり、前記１０員ヘテロアリール基及び８～１０員ヘテロシクリル基は、１又は２個のＮヘテロ原子を含有し、前記フェニル基、ピリジル基、ナフチル基、１０員ヘテロアリール基、Ｃ$_8$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル基又は８～１０員ヘテロシクリル基は、任意選択的に、ハロゲン、シアノ基又はＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロゲン化アルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい。

【００４０】

いくつかの実施形態において、前記Ｒ$_1$は、フェニル基であり、前記フェニル基は、任意選択的に、ハロゲン、－ＣＮ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロゲン化アルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい。

【００４１】

いくつかの実施形態において、前記Ｒ$_1$は、フェニル基であり、前記フェニル基は、任意選択的に、ハロゲン、－ＣＮ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$又は－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい。

【００４２】

いくつかの実施形態において、前記Ｒ$_j$は、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_c$、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロゲン化アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_c$、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロゲン化アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_c$、－Ｃ$_2$Ｆ$_5$、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シアノ置換アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_c$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_c$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_c$、－ＳＲ$_c$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$_c$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$_c$又は－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$_a$）Ｒ$_c$から選択される。

【００４３】

いくつかの実施形態において、前記Ｒ$_j$は、－Ｃ$_2$Ｆ$_5$、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロゲン化アル

キレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_{c}$、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロゲン化アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_{c}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_{c}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_{c}$、－ＳＲ$_{c}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$_{c}$又は－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$_{a}$）Ｒ$_{c}$から選択される。

【００４４】

いくつかの実施形態において、前記Ｒ$_{j}$は、－ＳＲ$_{c}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$_{c}$又は－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$_{a}$）Ｒ$_{c}$である。

【００４５】

いくつかの実施形態において、前記Ｒ$_{c}$は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ基、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル基及び－ＮＨ$_{2}$から選択され、前記Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ基及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、ＣＮ、－ＮＨ$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$ハロゲン化アルキル基、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい。

【００４６】

いくつかの実施形態において、前記Ｒ$_{c}$は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ基及び－ＮＨ$_{2}$から選択され、前記Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、ＣＮ、－ＮＨ$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$ハロゲン化アルキル基から選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい。

【００４７】

いくつかの実施形態において、前記Ｒ$_{c}$は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基から選択され、前記Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基は、任意選択的に、Ｈ、ハロゲン、ＣＮから選択される一つ又は複数の置換基で置換されてもよい。

【００４８】

いくつかの実施形態において、前記Ｒ$_{a}$は、Ｈ、ＣＮ又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル基から選択される。

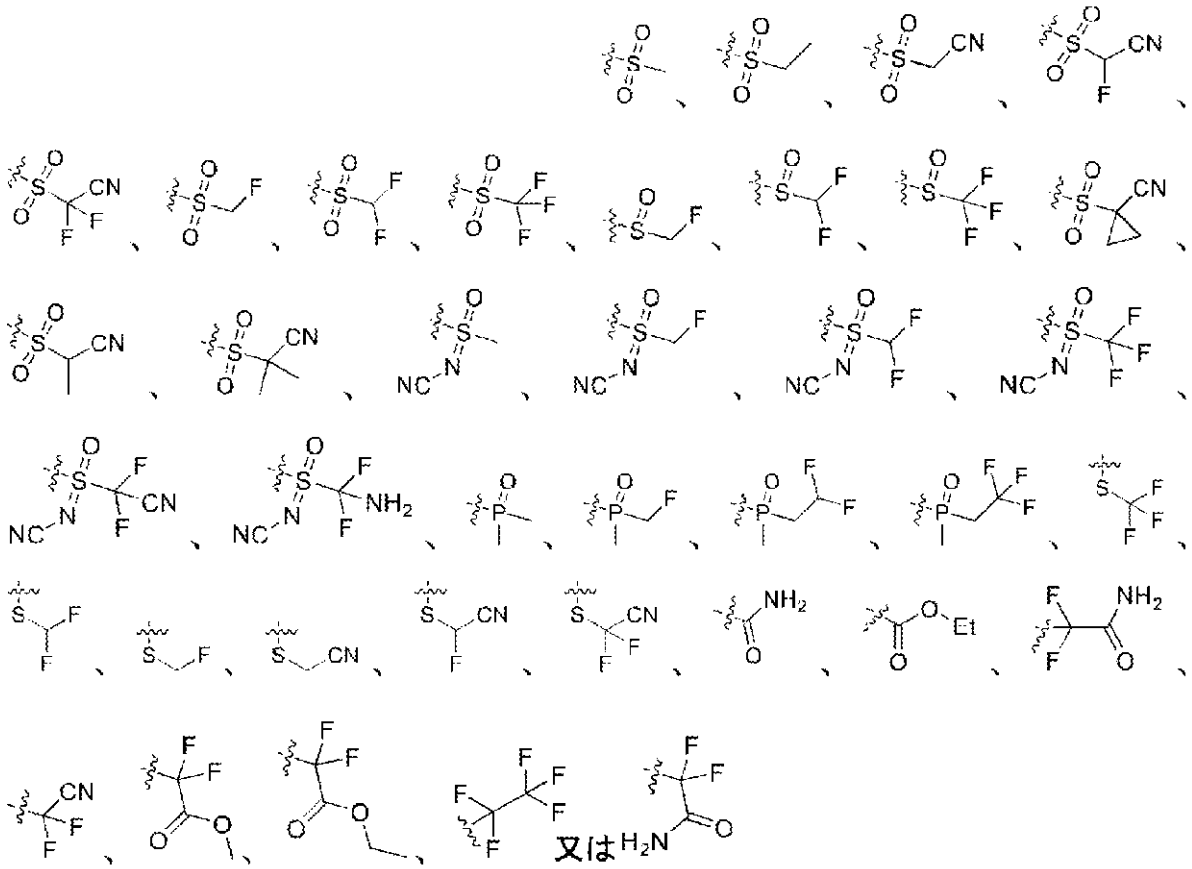
【００４９】

いくつかの実施形態において、前記Ｒ$_{b}$は、Ｈ、ＣＮ又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル基から選択される。

【００５０】

いくつかの実施形態において、前記Ｒ$_{j}$は、

【化４】

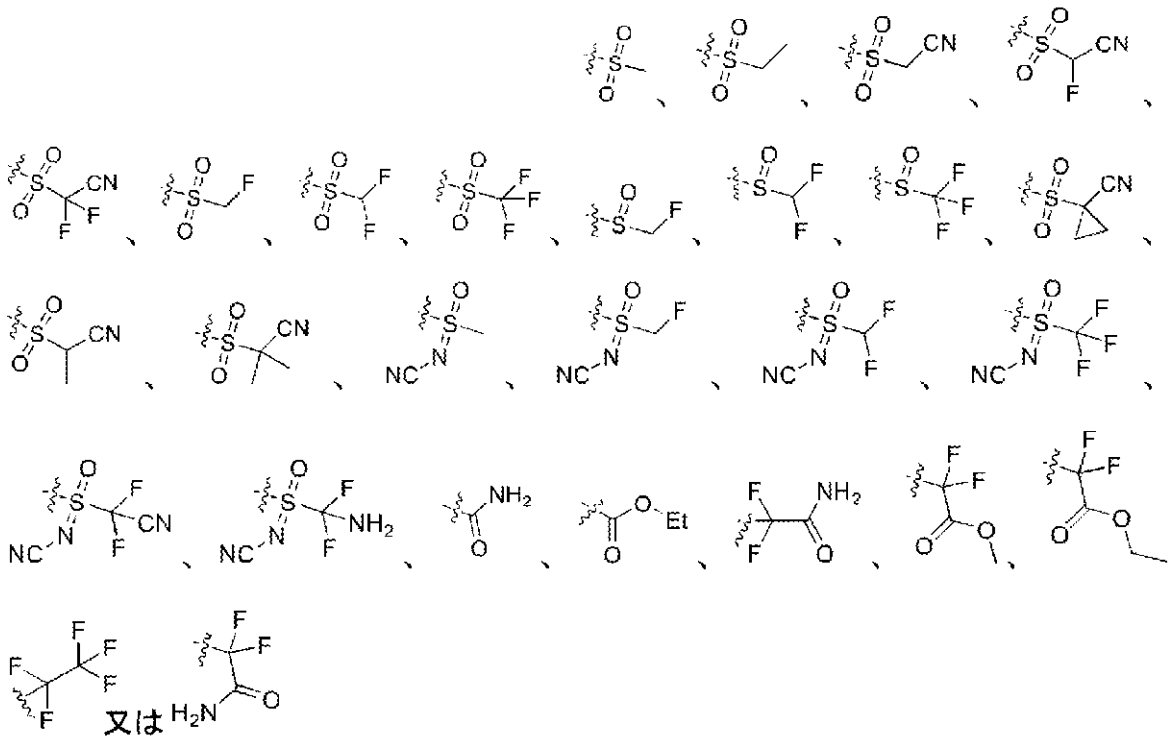


から選択される。

【００５１】

いくつかの実施形態において、前記Ｒｊは、

【化５】

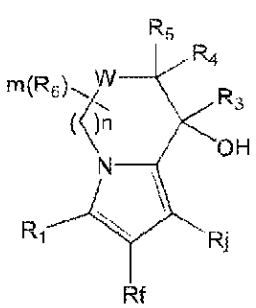


から選択される。

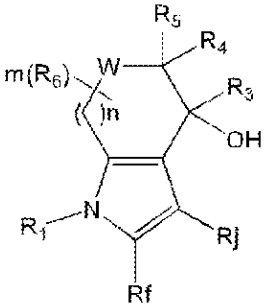
【００５２】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（ＩＩＩ－１）、式（ＩＩＩ－２）、式（ＩＩＩ－３）又は式（ＩＩＩ－４）：

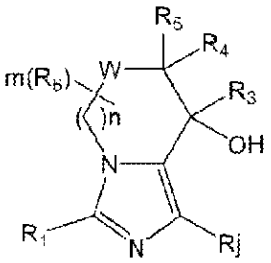
【化６】



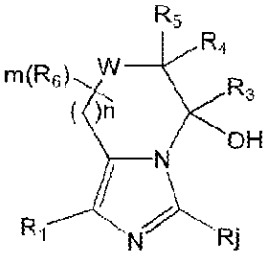
式（III-1）



式（III-2）



式（III-3）



式（III-4）

に示すとおりである。

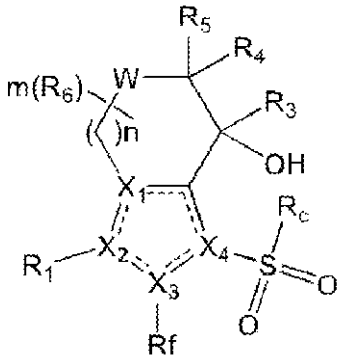
【００５３】

ここで、R_1、R_3、R_4、R_5、R_6、R_f、R_j、m、n、Wは、上記実施形態に記載のとおりである。

【００５４】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（ＶＩ－１）に示すとおりであり、

【化７】



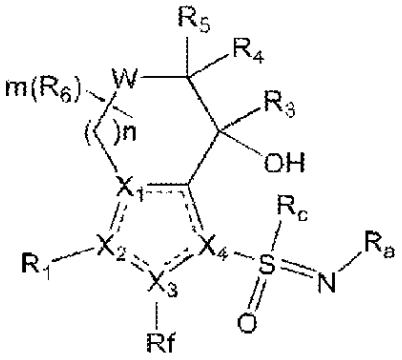
式（VI-1）

ここで、R_1、R_3、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、X_1、X_2、X_3、X_4、m、n、Wは、上記実施形態に記載のとおりである。

【００５５】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（ＶＩ－２）に示すとおりであり、

【化８】



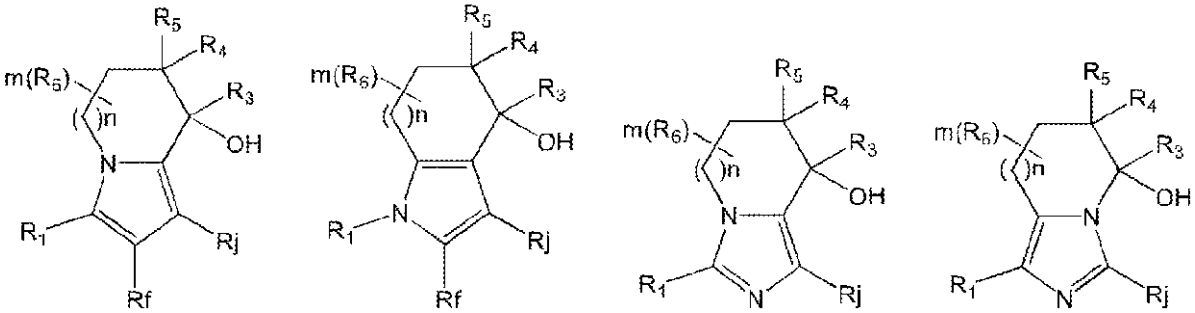
式（VI-2）

ここで、R_1、R_3、R_4、R_5、R_6、R_f、R_a、R_c、X_1、X_2、X_3、X_4、m、n、Wは、上記実施形態に記載のとおりである。

【００５６】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（ＶＩＩ－１）、式（ＶＩＩ－２）、式（ＶＩＩ－３）又は式（ＶＩＩ－４）：

【化９】



式（VII-1）　式（VII-2）　式（VII-3）　式（VII-4）

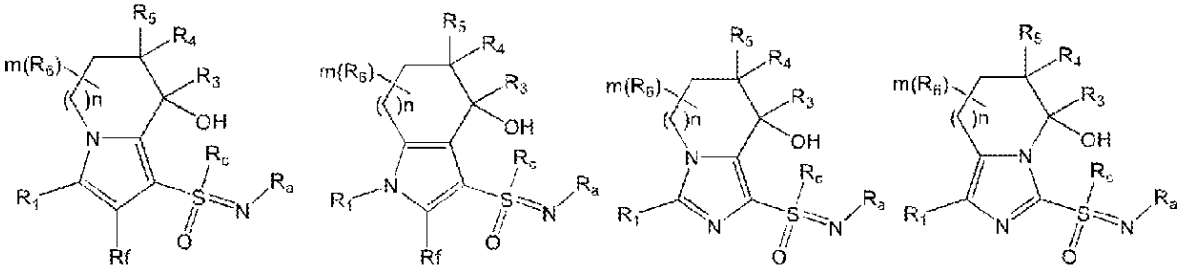
に示すとおりであり、

ここで、R_1、R_3、R_4、R_5、R_6、R_f、R_j、m、nは、上記実施形態に記載のとおりである。

【００５７】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（ＶＩＩＩ－１）、式（ＶＩＩＩ－２）、式（ＶＩＩＩ－３）又は式（ＶＩＩＩ－４）：

【化１０】



式（VIII-1）　式（VIII-2）　式（VIII-3）　式（VIII-4）

に示すとおりであり、

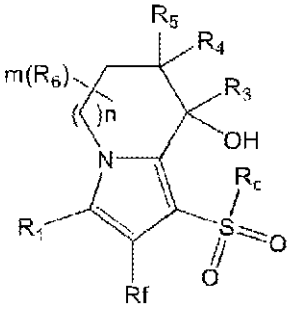
ここで、R_1、R_3、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、m、nは、上記実施形態に

記載のとおりである。

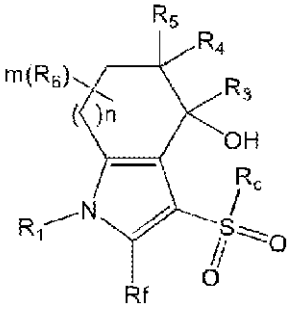
【００５８】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（ＶＩＩＩ－５）、式（ＶＩＩＩ－６）、式（ＶＩＩＩ－７）又は式（ＶＩＩＩ－８）：

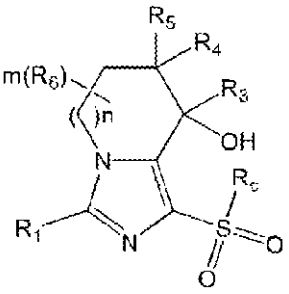
【化１１】



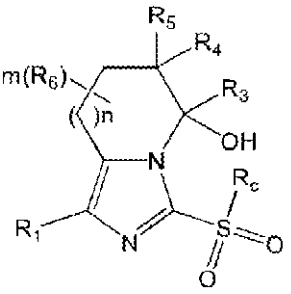
式（VIII-5）



式（VIII-6）



式（VIII-7）



式（VIII-8）

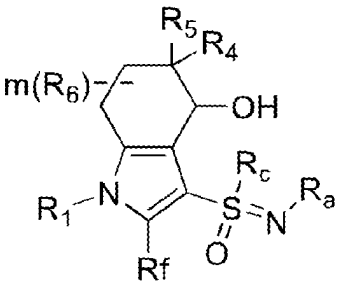
に示すとおりであり、

ここで、R_1、R_3、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、m、nは、上記実施形態に記載のとおりである。

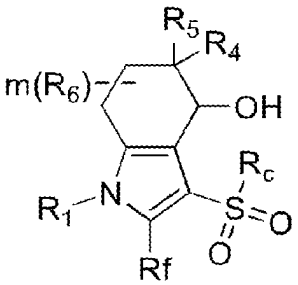
【００５９】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（ＩＸ－１）又は式（ＩＸ－２）：

【化１２】



式（IX-1）



式（IX-2）

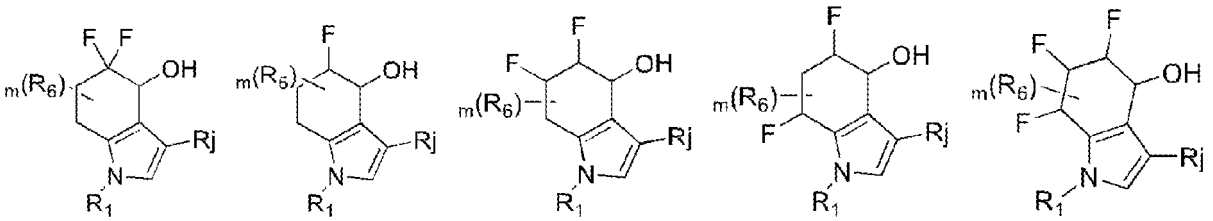
に示すとおりであり、

ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、mは、上記実施形態に記載のとおりである。

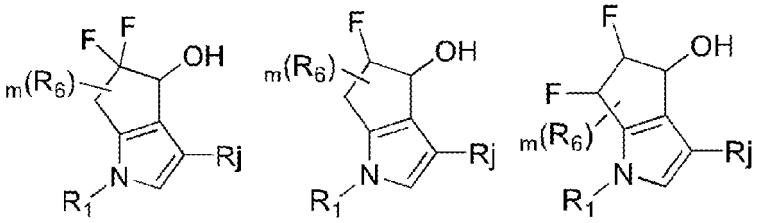
【００６０】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（Ｘ－１）、式（Ｘ－２）、式（Ｘ－３）、式（Ｘ－４）、式（Ｘ－５）、式（Ｘ－６）、式（Ｘ－７）又は式（Ｘ－８）：

【化１３】



式（X-1）　式（X-2）　式（X-3）　式（X-4）　式（X-5）



式（X-6）　式（X-7）　式（X-8）

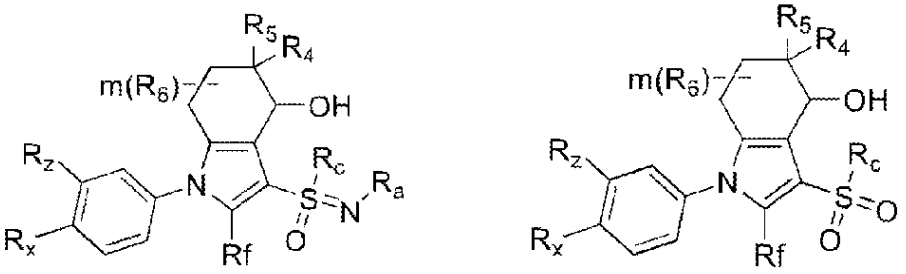
に示すとおりであり、

ここで、R_1、R_6、R_j、mは、上記実施形態に記載のとおりである。

【００６１】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（ＸＩ－１）又は式（ＸＩ－２）、

【化１４】



式（XI-1）　式（XI-2）

に示すとおりであり、

ここで、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、mは、上記実施形態に記載のとおりであり、

R_x及びR_zは、それぞれ独立してハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、オキソ基、アミノ基、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6ハロゲン化アルキル基、シアノ置換C_1－C_6アルキル基、シアノ置換C_1－C_6ハロゲン化アルキル基、－C_1－C_6アルキレン－OR_c、－C_1－C_6アルキレン－Ｃ＝Ｏ－R_c、－NO_2、－Ｃ（＝Ｏ）OR_c及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2R_c$から任意に選択される。

【００６２】

本発明は、化合物又はその薬学的に許容可能な塩をさらに提供し、前記化合物は、

１）　５－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２，３－ジフルオロベンゾニトリル、

２）　５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（フルオロメチル）フェニル）－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、

３）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチ

ル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾニトリル、
４）　（Ｓ）－５－（３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－フルオロベンゾニトリル、
５）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
６）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
７）　（Ｓ）－３－（（Ｓ）－（ジフルオロメチル）スルフィニル）－５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
８）　（Ｓ）－３－（（Ｒ）－（ジフルオロメチル）スルフィニル）－５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
９）　５－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（パーフルオロエチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－フルオロベンゾニトリル、
１０）　（Ｓ）－５－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－フルオロベンゾニトリル、
１１）　（Ｓ）－５－（５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－フルオロベンゾニトリル、
１２）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
１３）　（Ｓ）－２－（（５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）スルホニル）アセトニトリル、
１４）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
１５）　２－（１－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、
１６）　（Ｓ）－３－（エチルスルホニル）－５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
【００６３】
１７）　５－（３－（シアノ基ジフルオロメチル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－フルオロベンゾニトリル、
１８）　Ｎ－（（（Ｓ）－１－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）（メチル）（オキソ）－１６－スルフィノ）シアナミド、
１９）　（Ｓ）－２－（（１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インド

ール－３－イル）スルホニル）アセトニトリル、
２０）　（Ｓ）－５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
２１）　（Ｓ）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
２２）　（Ｓ）－５－（３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－２，５，５－トリフルオロエーテル－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－フルオロベンゾニトリル、
２３）　（Ｓ）－５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
２４）　１－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
２５）　１－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
２６）　（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
２７）　（Ｓ）－２－クロロ－５－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル、
２８）　（Ｓ）－２－クロロ－５－（３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル、
２９）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾニトリル、
３０）　（Ｓ）－５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
３１）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル、
３２）　（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
【００６４】
３３）　（Ｓ）－１－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
３４）　（Ｓ）－４－（３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル、
３５）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾニトリル、
３６）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）

－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル、
３７）　（Ｓ）－１－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
３８）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）フタロニトリル、
３９）　（Ｓ）－４－（３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）フタロニトリル、
４０）　（Ｓ）－２－クロロ－５－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル、
４１）　４－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（パーフルオロエチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾニトリル、
４２）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）フタロニトリル、
４３）　（Ｓ）－２－（ジフルオロメチル）－４－（３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル、
４４）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾニトリル、
４５）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）フタロニトリル、
４６）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（パーフルオロエチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）フタロニトリル、
４７）　２－（（（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）スルホニル）－２－フルオロアセトニトリル、
４８）　（Ｓ）－２－（１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジフルオロ酢酸エチル、
４９）　（Ｓ）－２－（１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジフルオロアセトニトリル、
【００６５】
５０）　（Ｓ）－２－（１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、
５１）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（チアゾール－２－イル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
５２）　（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、

５３）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
５４）　（Ｓ）－２－（（１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）スルホニル）－２，２－ジフルオロアセトニトリル、
５５）　２－（（（Ｓ）－５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）スルホニル）－２－フルオロアセトニトリル、
５６）　（Ｓ）－（１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ジメチルホスフィンオキシドメチル、
５７）　２－（（（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）スルホニル）　プロピオニトリル、
５８）　（Ｓ）－１－（（１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）スルホニル）シクロプロパン－１－ニトリル、
５９）　Ｎ－（（（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）（メチル）（オキソ）－１６－スルフィノ）シアナミド、
６０）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル、
６１）　（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
６２）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－ホルムアミド、
６３）　（４Ｓ，５Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５－フルオロ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
６４）　（４Ｓ，５Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５－フルオロ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
６５）　（Ｒ）－２－（ジフルオロメチル）－４－（４－ヒドロキシ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル、

【００６６】

６６）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－３－フルオロベンゾニトリル、
６７）　（４Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルフィニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
６８）　（Ｓ）－１－（（Ｒ）－６，８－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル－イル）－５，５－ジフルオロ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
６９）　（Ｓ）－１－（（Ｓ）－６，８－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロ

ナフタレン－１－イル－イル）－５，５－ジフルオロ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
７０）　（Ｓ）－１－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，５－ジフルオロ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
７１）　（Ｓ）－２－（（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）メチル）－５－フルオロベンゾニトリル、
７２）　（Ｓ）－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
７３）　Ｎ－（（（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）（オキシ）（トリフルオロメチル）－λ６－スルフィノ）シアナミド、
７４）　Ｎ－（（ジフルオロメチル）（（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）（オキソ）－１６－スルフィノ）シアナミド、
７５）　（Ｓ）－２－（５－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－フルオロフェニル）アセトニトリル、
７６）　（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－（フルオロメチル）ベンゾニトリル、
７７）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタジエン［ｂ］ピロール－４－オール、
７８）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（メチルスルホニル）－１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタジエン［ｂ］ピロール－４－オール、
７９）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタジエン［ｂ］ピロール－４－オール、
８０）　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタジエン［ｂ］ピロール－４－オール、
８１）　（Ｓ）－５－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－５，６－ジヒドロシクロペンタジエン［ｂ］ピロール－１（４Ｈ）－イル）－イル２－フルオロベンゾニトリル、
８２）　（Ｓ）－３－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－７，７－ジフルオロ－１－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－５，６，７，８－テトラヒドロインドール－８－オール、
【００６７】
８３）　（Ｓ）－３－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－７，７－ジフルオロ－１－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
８４）　（７Ｒ，８Ｓ）－３－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－７－フルオロ－１－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－５，６，７，８－テトラヒドロインドリジン－８－オール、
８５）　１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－１，４，５，７－テトラヒドロピラ

ン［３，４－ｂ］ピロール－４－オール、
８６）　２－（ジフルオロメチル）－４－（（４Ｓ，５Ｒ）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５－フルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル、
８７）　２－（ジフルオロメチル）－４－（（４Ｓ，５Ｒ）－５－フルオロ－４－ヒドロキシ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル、
８８）　（Ｓ）－５，５－ジフルオロ－１－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－８－イル）－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
８９）　（４Ｓ，５Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５－フルオロ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
９０）　（Ｓ）－８－（５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－５－フルオロ－１－ナフトニトリル、
９１）　（Ｓ）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
９２）　（Ｓ）－５，５－ジフルオロ－１－（キノリン－８－イル）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
９３）　（４Ｓ）－１－（６，８－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－５，５－ジフルオロ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
９４）　（４Ｓ）－１－（６，８－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－５，５－ジフルオロ－３－（（トリフルオロメチル）　スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
９５）　（４Ｓ）－１－（６，８－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
９６）　１－（６，８－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）　スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
９７）　（４Ｓ）－１－（５，７ジフルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）－５，５－ジフルオロ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
９８）　（４Ｓ）－５，５－ジフルオロ－１－（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－８－イル）－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
【００６８】
９９）　（４Ｓ）－５，５－ジフルオロ－３－（メチルスルホニル）－１－（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－８－イル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
１００）　５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）　スルホニル）－１－（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－８－イル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
１０１）　（４Ｓ）－３－（（ジフルオロメチル）　スルホニル）－５，５－ジフルオロ－１－（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－８－イル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、

１０２）　（４Ｓ）－５，５－ジフルオロ－１－（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－８－イル）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール、
１０３）　２－（ジフルオロメチル）－４－（５－フルオロ－４－ヒドロキシ－３－（（トリフルオロメチル）チオ）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル、
１０４）　２－（ジフルオロメチル）－４－（５－フルオロ－４－ヒドロキシ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリル、
１０５）　２－フルオロ－５－（５－フルオロ－４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）－４，７－ジヒドロピラン［３，４－ｂ］ピロール－１（５Ｈ）－イル）ベンゾニトリル、
１０６）　２－フルオロ－５－（２，５，５－トリフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（チオフェン－２－イル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）　ベンゾニトリル、又は、
１０７）　２－（ジフルオロメチル）－４－（５－フルオロ－４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ベンゾニトリルを指す。

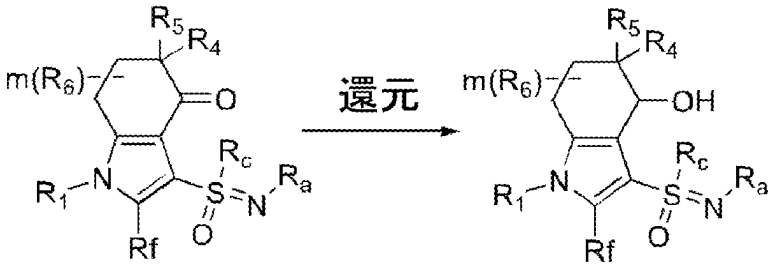
【００６９】

本発明は、化合物の製造方法をさらに提供し、本発明の式（Ｉ）に記載の化合物又は具体的な実施例に記載の化合物は、いずれも市販されている出発材料、文献に既知の化合物、又は容易に製造できる中間体を用いて、当業者に既知、又は本明細書に記載の内容に基づいて当業者に既知の有機合成技術により製造することができ、具体的な実施例に類似している製造方法を用いて得ることができる。

【００７０】

具体的には、別の実施形態において、本発明は、一般式（ＩＸ－１）に示す化合物を製造する方法に関し、式（Ａ－１）に示す化合物を用いて還元剤と反応させて得ることを含み、

【化１５】



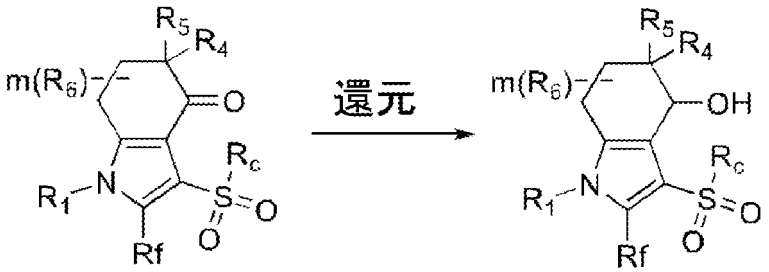
式（A-1）　　式（IX-1）

ここで、Ｒ１、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒｆ、Ｒｃ、Ｒａ、ｍは、前述の実施形態に定義されたとおりである。

【００７１】

別の実施形態において、本発明は、一般式（ＩＸ－２）に示す化合物を製造する方法に関し、式（Ａ－２）に示す化合物を用いて還元剤と反応させて得ることを含み、

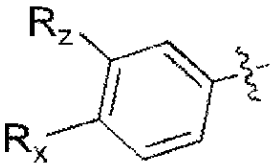
【化１６】



式（A-2）　　式（IX-2）

ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、mは、前述の実施形態に定義されたとおりであり、さらに、前記R_1は

【化１７】



であり、前記R_x、R_zは、前述の実施形態に定義されたとおりである。

【００７２】

ここで、前記還元剤は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどの一般的な還元剤であってもよく、式（ＩＸ－１）化合物及び式（ＩＸ－２）化合物の骨格構造のヒドロキシ基位置における対応するキラルモノマーは、式（Ａ－１）化合物及び式（Ａ－２）化合物のキラル還元（例えば、Ｎｏｙｏｒｉ不斉還元、ＣＢＳ不斉還元など）によって得られ得る。

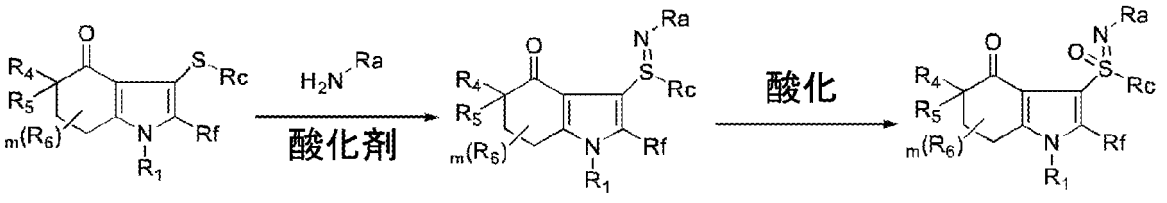
【００７３】

いくつかの実施形態において、前記キラル還元に用いられる還元剤は、［（Ｒ，Ｒ）－Ｔｓ－ＤＰＥＮ］ＲｕＣｌ（ｐ－ｃｙｍｅｎｅ）］である。

【００７４】

いくつかの別の実施形態において、式（Ａ－１）化合物は、以下の方法で製造することができ、ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、mは、前述の実施形態に定義されたとおりであり、

【化１８】



式（B-1）　　式（B-2）　　式（A-1）　。

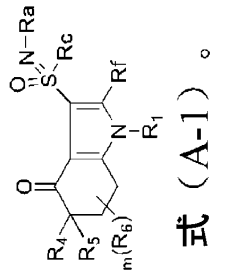
【００７５】

式（Ｂ－１）に示す化合物は、NH_2-R_a（例えば、シアナミドなど）とともに、酸化剤（例えば、ヨードベンゼンジアセタート）の条件下で、式（Ｂ－２）に示す化合物を製造することができ、式（Ｂ－２）に示す化合物は、酸化により式（Ａ－１）に示す化合物を製造することができる。

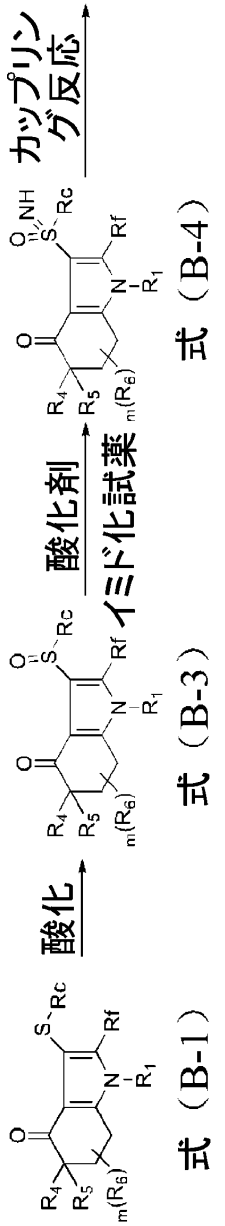
【００７６】

いくつかの別の実施形態において、式（Ａ－１）に示す化合物は、以下の方法で製造することができ、ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、ｍは、前述の実施形態に定義されたとおりであり、

【化１９】



式（A-1）。



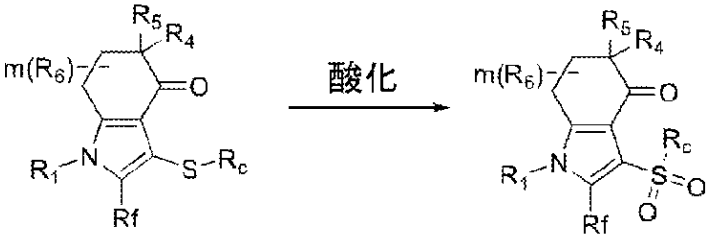
式（B-4）　式（B-3）　式（B-1）

【００７７】

式（Ｂ－１）に示す化合物は、酸化反応（例えば、メタクロロ過安息香酸、ペルオキシモノスルホン酸カリウムなど）によって式（Ｂ－３）に示す化合物を得て、式（Ｂ－３）に示す化合物は、酸化剤（例えば、ヨードベンゼンジアセタート）の存在下でイミド化試薬（例えば、カルバミン酸アンモニウム、トリフルオロアセトアミドなど）と反応して式（Ｂ－４）に示す化合物を製造し、式（Ｂ－４）に示す化合物は、アルキル化（例えば、

ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど）によってＲａを導入し、又はカップリング反応によってＲａ（例えば、シアン化第１銅とのカップリング）導入して、式（Ａ－１）に示す化合物を得ることができる。いくつかの別の実施形態において、式（Ａ－２）に示す化合物は、以下の方法で製造することができ、

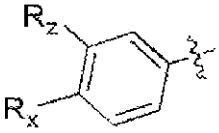
【化２０】



式（B-1）　　式（A-2）；

ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、ｍは、前述の実施形態に定義されたとおりであり、さらに、前記R_1は

【化２１】



であり、前記R_x、R_zは、前述の実施形態に定義されたとおりである。

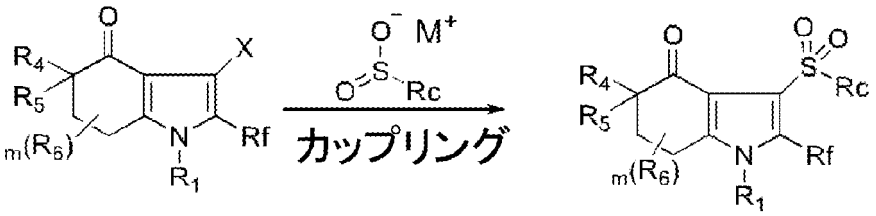
【００７８】

式（Ｂ－１）に示す化合物は、酸化反応によって式（Ａ－２）に示す化合物を得ることができ、ここで、酸化剤は、メタクロロ過安息香酸、ペルオキシモノスルホン酸カリウム、三塩化ルテニウム／過ヨウ素酸ナトリウム系、三塩化ルテニウム／次亜塩素酸ナトリウム系などを含む。

【００７９】

いくつかの別の実施形態において、式（Ａ－２）に示す化合物は、以下の方法で製造することができ、ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、ｍは、前述の実施形態に定義されたとおりであり、Ｘはハロゲンであり、

【化２２】



式（C-1）　　式（A-2）。

【００８０】

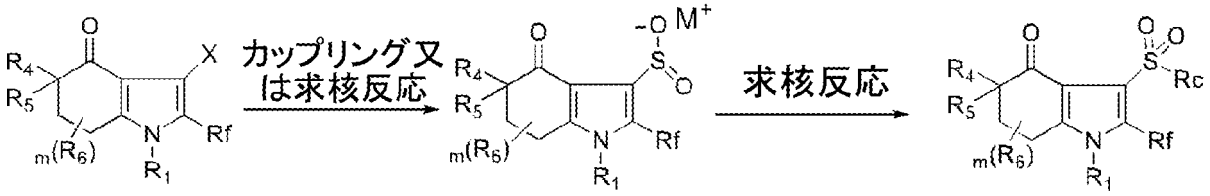
式（Ｃ－１）に示す化合物を、対応するスルフィン酸塩（例えば、メタンスルフィン酸ナトリウム塩など）と、金属触媒（例えば、第１銅塩）下でカップリングし製造して式（Ａ－２）に示す化合物を得ることができる。

【００８１】

いくつかの別の実施形態において、式（Ａ－２）に示す化合物は、以下の方法で製造することができ、ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、ｍは、前述の実施形態に

定義されたとおりであり、Ｘはハロゲンであり、

【化２３】



式（C-1）　式（D-1）　式（A-2）。

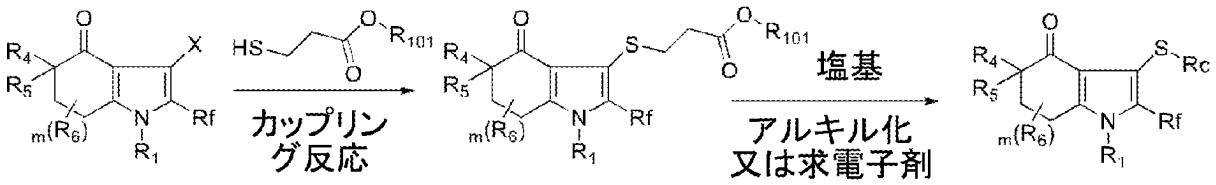
【００８２】

式（Ｃ－１）に示す化合物は、カップリング反応でスルフィン酸基を導入することによって式（Ｄ－１）に示す化合物を得るか、又はそのハロゲン原子Ｘをマイナスイオンに変換して、インサイツで二酸化硫黄を発生させる二酸化硫黄等価体（例えば、メタ重亜硫酸カリウム、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－１，４－ジイウム－１，４－ジスルフィン酸など）と反応してスルフィン酸基を導入することによって式（Ｄ－１）に示す化合物を得ることができ、式（Ｄ－１）に示す化合物は、求電子剤（例えば、Ｔｏｇｎｉ’ｓ試薬、ヨウ化メチル、トリフルオロヨウ化メチルなど）との求核反応によって、式（Ａ－２）に示す化合物を製造することができ、ここで、M^+は、塩化可能な任意の１価プラスイオン、例えば、Na^+、K^+、$MgBr^+$などである。

【００８３】

いくつかの別の実施形態において、式（Ｂ－１）に示す化合物は、以下の方法で製造することができ、

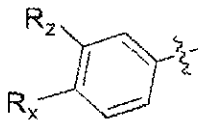
【化２４】



式（C-1）　式（C-2）　式（B-1）、

ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、ｍは、前述の実施形態に定義されたとおりであり、Ｘはハロゲンであり、R_{101}はＣ$_{1-10}$アルキル基であり、さらに、前記R_1は

【化２５】



であり、前記R_x、R_zは、前述の実施形態に定義されたとおりである。

【００８４】

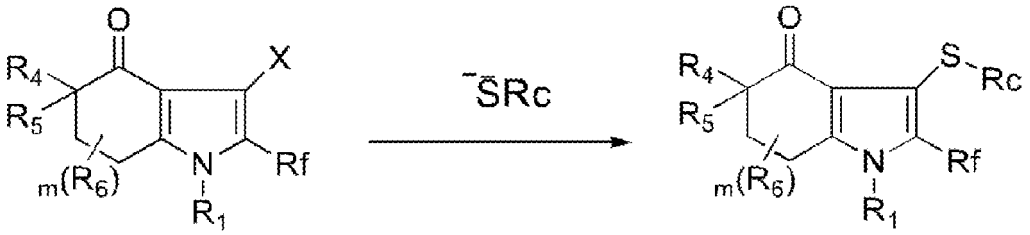
式（Ｃ－１）に示す化合物をメルカプトプロピオン酸アルキル（例えば、メルカプトプロピオン酸メチル、メルカプトプロピオン酸エチル、メルカプトプロピオン酸ｔｅｒｔ－ブチルなど）とカップリング反応させて式（Ｃ－２）に示す化合物を得ることができ、式（Ｃ－２）化合物に対して、アルカリ条件下（炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドなど）で、対応するアルキル化又は求電子剤（例えば、ヨウ化メチル、フルオロヨウ化メチル、トリフルオロヨウ化メチル、ブロモアセトニ

トリル、ブロモフルオロメチルリン酸ジエチルなど）により、硫黄原子に、対応するＲｃ基を導入して、式（Ｂ－１）に示す化合物を製造する。

【００８５】

いくつかの別の実施形態において、式（Ｂ－１）に示す化合物は、以下の方法で製造することができ、ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、ｍは、前述の実施形態に定義されたとおりであり、Ｘはハロゲンであり、

【化２６】



式（C-1）　　式（B-1）。

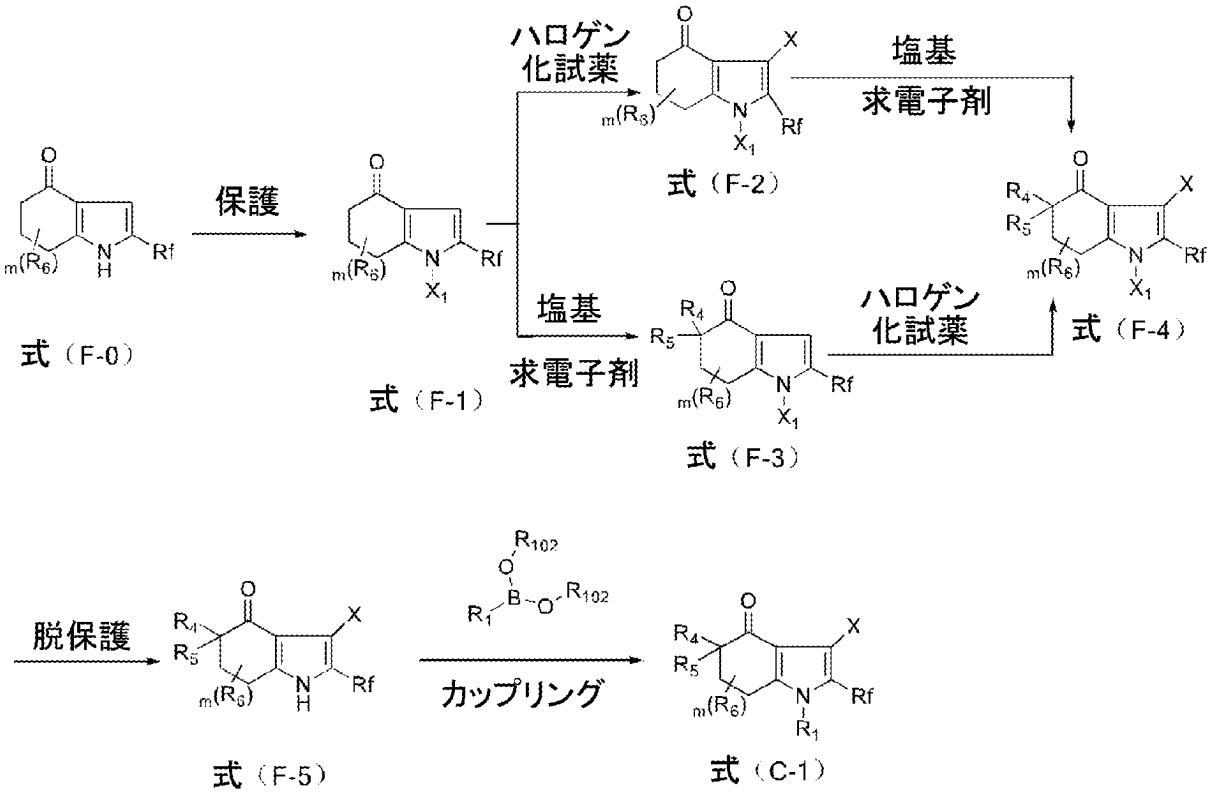
【００８６】

求核性硫黄試薬⁻ＳＲｃ（例えば、銀トリフラート、銅トリフラートなど）を式（Ｃ－１）に示す化合物とカップリング反応させることによって、式（Ｂ－１）に示す化合物を得ることができる。

【００８７】

いくつかの別の実施形態において、式（Ｃ－１）に示す化合物は、以下の方法で製造することができ、ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、ｍは、前述の実施形態に定義されたとおりであり、Ｘはハロゲンであり、X_1は－ＴＩＰＳ、－Ｔｒｔ又は－ＴＢＤＰＳであり、R_{102}はＨ、C_{1-3}アルキル基であるか、又は２つのR_{102}は、それらが結合するＯ原子とともに、２つの酸素原子と１つのホウ素原子を含有する５員複素環を形成し、前記５員複素環は、任意選択的に、１つ又は複数のC_{1-3}アルキル基で置換されてもよく、

【化２７】



【００８８】

式（Ｆ－０）に示す化合物は、市販ルートで入手することができ（例えば、１，５，６，７－テトラヒドロ－４Ｈ－インドール－４－オン）、アルカリ条件下で、式（Ｆ－０）に示す化合物に対してＮ原子保護反応を行えば、式（Ｆ－１）に示す化合物を得る。式（Ｆ－１）に示す化合物は、求電子ハロゲン化試薬（例えば、ＮＩＳ）によりピロールの３位にハロゲン原子を導入することによって式（Ｆ－２）に示す化合物を得て、式（Ｆ－２）に示す化合物は、アルカリ条件下（例えば、ＬｉＨＤＭＳ、ＬＤＡなど）でカルボニル基のオルト位のプロトンを除去し、求電子剤（例えば、ＮＦＳＩ、Ｓｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒなど）と反応してＲ４及びＲ５基を導入することによって、式（Ｆ－４）に示す化合物を得て、式（Ｆ－４）に示す化合物を脱保護して式（Ｆ－５）に示す化合物を得て、そしてカップリング反応により式（Ｃ－１）に示す化合物を得る。

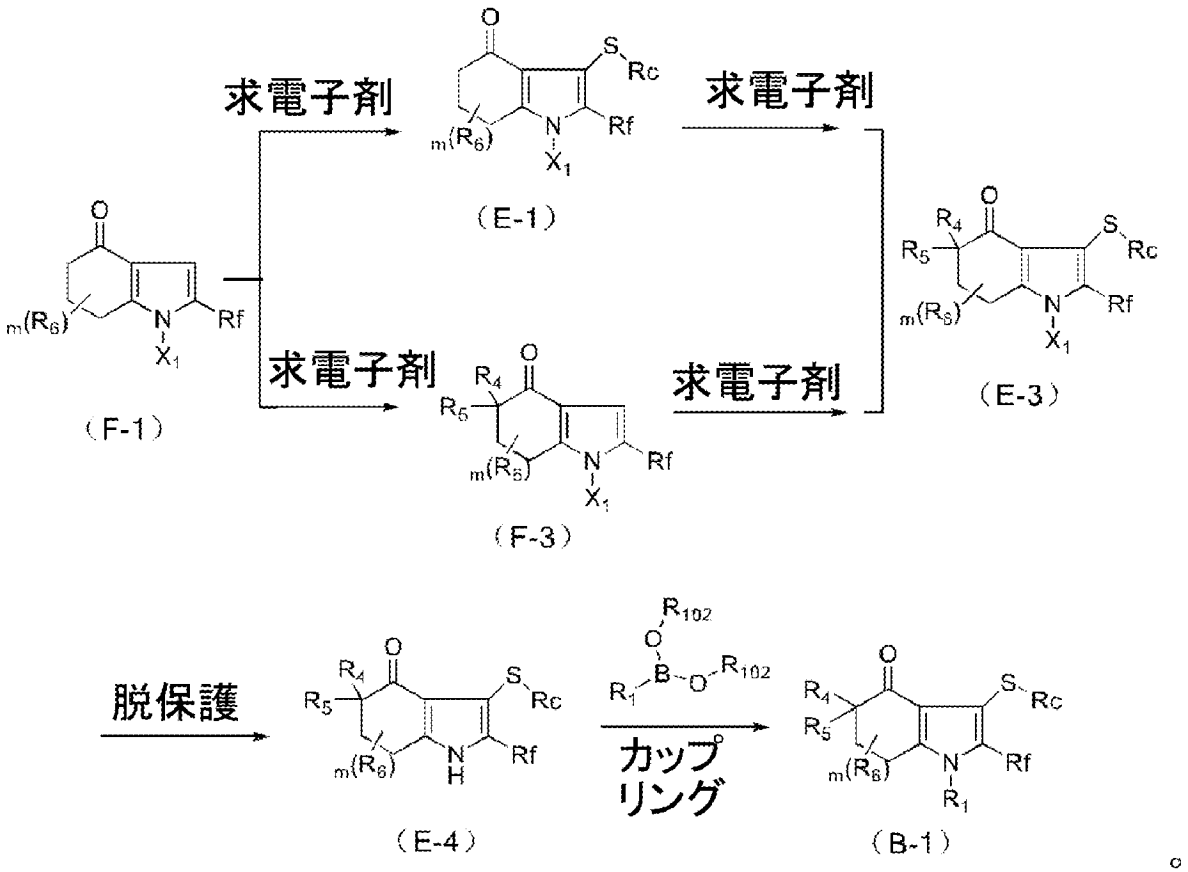
【００８９】

まずアルカリ条件下で、求電子剤により式（Ｆ－１）化合物のカルボニル基のオルト位にＲ$_4$及びＲ$_5$基を導入して、式（Ｆ－３）化合物を得て、そして対応する求電子ハロゲン化試薬により式（Ｆ－３）化合物のピロールの３位にハロゲン原子を導入して式（Ｆ－４）に示す化合物を得ることができる。

【００９０】

いくつかの別の実施形態において、式（Ｂ－１）に示す化合物は、以下の方法で製造することができ、ここで、Ｒ$_1$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ$_f$、Ｒ$_c$、ｍは、前述の実施形態に定義されたとおりであり、Ｘ$_1$は－ＴＩＰＳ、－Ｔｒｔ又は－ＴＢＤＰＳであり、Ｒ$_{102}$はＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル基であるか、又は２つのＲ$_{102}$は、それらが結合するＯ原子とともに、２つの酸素原子と１つのホウ素原子を含有する５員複素環を形成し、前記５員複素環は、任意選択的に、１つ又は複数のＣ$_{1-3}$アルキル基で置換されてもよく、

【化２８】



【００９１】

式（Ｆ－１）に示す化合物を求電子剤（例えば、沈試薬、Ｎ－（トリフルオロメチルチオ）フタルイミドなど）と反応させてピロールの３位の求電子置換を行って、式（Ｅ－１）に示す化合物を製造し、そしてアルカリ条件下で、カルボニル基のオルト位脱プロトン化してR_4及びR_5基を導入して、式（Ｅ－３）に示す化合物を得て、式（Ｅ－３）に示す化合物を脱保護して式（Ｅ－４）に示す化合物を得て、そしてカップリング反応により式（Ｂ－１）に示す化合物を製造する。

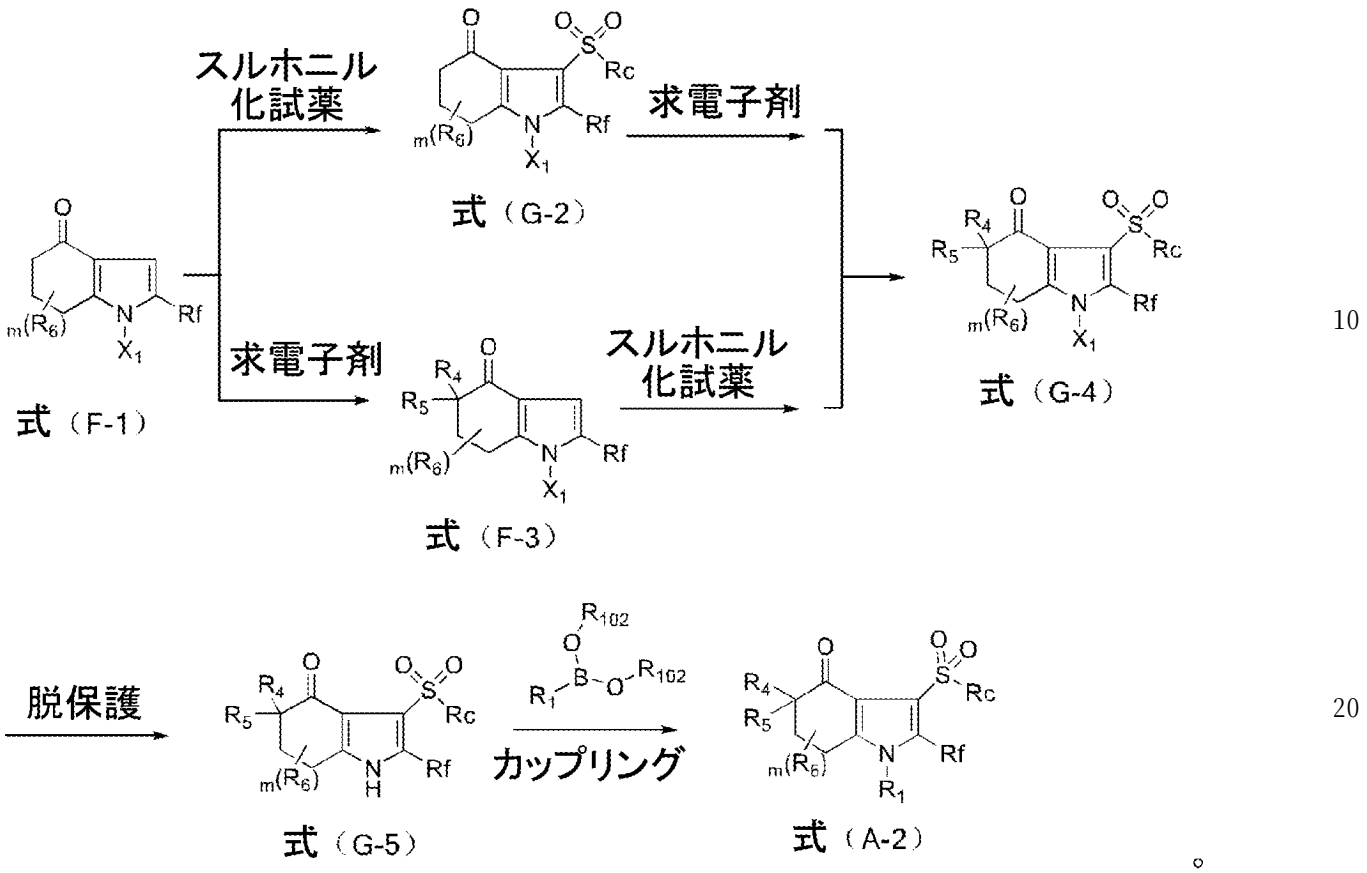
【００９２】

まずアルカリ条件下で、式（Ｆ－１）化合物に対してカルボニル基のオルト位で脱プロトン化を行ってR_4及びR_5基を導入して（Ｆ－３）化合物を得て、そしてアルカリ条件下で、式（Ｆ－３）化合物に対して求電子置換を行って式（Ｅ－３）に示す化合物を得ることができる。

【００９３】

いくつかの別の実施形態において、式（Ａ－２）に示す化合物は、以下の方法で製造することができ、ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、ｍは、前述の実施形態に定義されたとおりであり、X_1は－ＴＩＰＳ、－Ｔｒｔ又は－ＴＢＤＰＳであり、R_{102}はＨ、C_{1-3}アルキル基であるか、又は２つのR_{102}は、それらが結合するＯ原子とともに、２つの酸素原子と１つのホウ素原子を含有する５員複素環を形成し、前記５員複素環は、任意選択的に、１つ又は複数のC_{1-3}アルキル基で置換されてもよく、

【化２９】



。

【００９４】

式（Ｆ－１）に示す化合物に対してスルホニル化試薬（例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物など）との求電子置換を行ってスルホニル導入して式（Ｇ－２）に示す化合物を得て、そしてアルカリ条件下で、カルボニル基のオルト位で脱プロトン化を行ってＲ４及びＲ５基を導入して式（Ｇ－４）に示す化合物を得て、式（Ｇ－４）に示す化合物を脱保護して式（Ｇ－５）に示す化合物を得て、そしてカップリング反応により式（Ａ－２）に示す化合物を得る。

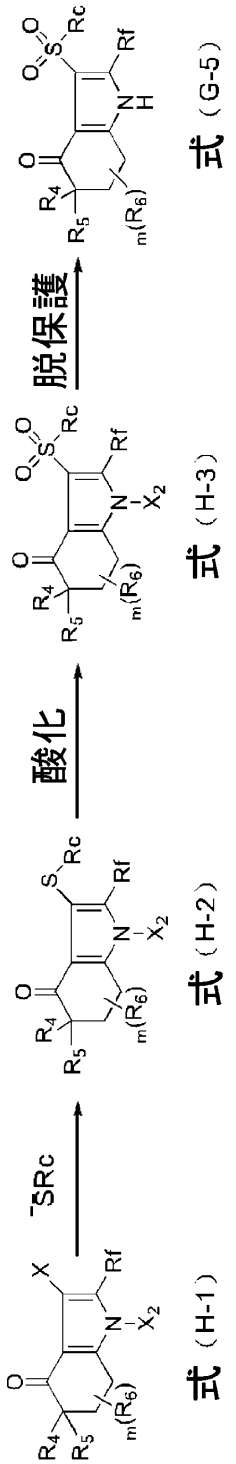
【００９５】

まずアルカリ条件下で、式（Ｆ－１）に示す化合物に対してカルボニル基のオルト位でプロトン化を行ってＲ４及びＲ５基を導入して、式（Ｆ－３）に示す化合物を得て、そしてアルカリ条件下で、式（Ｆ－３）に示す化合物に対してスルホニル化試薬（例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物などの）との求電子置換を行ってスルホニルを導入して、式（Ｇ－４）に示す化合物を得る。

【００９６】

いくつかの別の実施形態において、式（Ｇ－５）に示す化合物は、以下の方法で製造することができ、ここで、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒｆ、Ｒｃ、ｍは、前述の実施形態に定義されたとおりであり、Ｘはハロゲンであり、Ｘ２は－Ｂｏｃ又はフェニルスルホニル基であり、

【化３０】



【００９７】

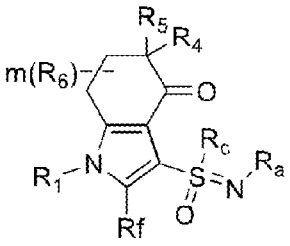
式（Ｈ－１）に示す化合物は、式（Ｆ－０）に示す化合物でＮ原子保護を行い、そしてハロゲン化反応を行うことによって得ることができ、式（Ｈ－１）化合物を、カップリング反応によって求核性硫黄試薬⁻ＳＲｃ（例えば、銀トリフラート、銅トリフラートなど）と反応させて式（Ｈ－２）に示す化合物を得て、式（Ｈ－２）に示す化合物に対して酸化反応を行って式（Ｈ－３）に示す化合物を得て、そして脱保護反応を行い、最終的に式（Ｇ－５）に示す化合物を得る。

【００９８】

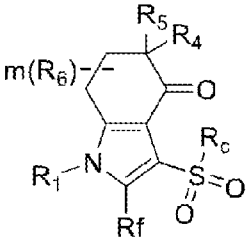
本発明の別の態様では、式（ＩＸ－１）及び式（ＩＸ－２）に示す化合物を製造する中

間体をさらに提供し、それは、

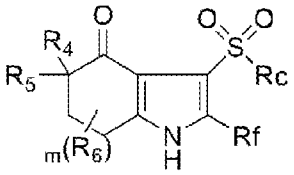
【化３１】



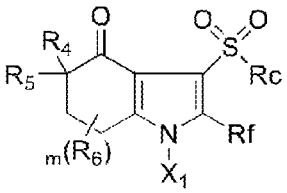
（A-1）、



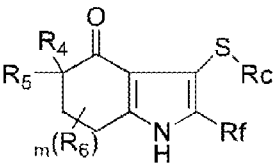
（A-2）、



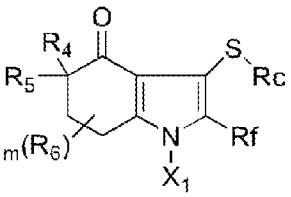
（G-5）、



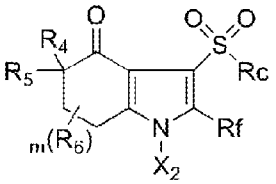
（G-4）、



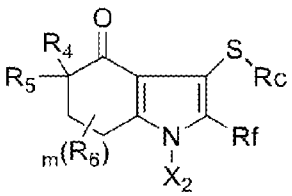
（E-4）、



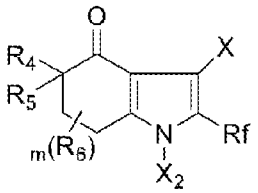
（E-3）、



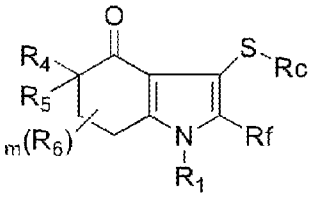
（H-3）、



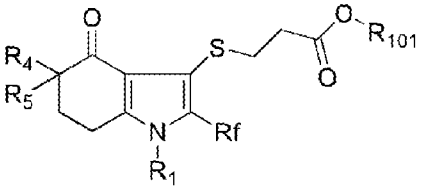
（H-2）、



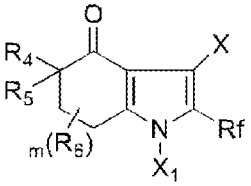
（H-1）、



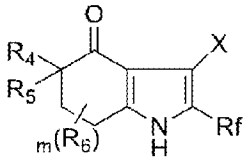
（B-1）、



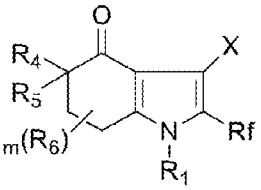
（C-2）、



（F-4）、



（F-5）、又は



（C-1）

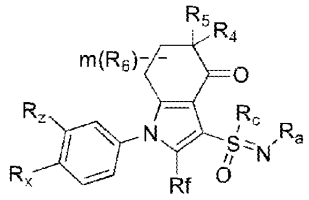
という構造から選択され、

ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、mは、前述実施形態に記載のとおりであり、Xはハロゲンであり、X_1は、－ＴＩＰＳ、－Ｔｒｔ又は－ＴＢＤＰＳから選択され、X_2は－Ｂｏｃ又はフェニルスルホニル基であり、R_{101}はC_{1-3}アルキル基である。

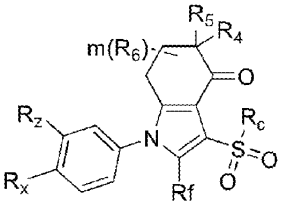
【００９９】

さらに、本発明は、式（ＸＩ－１）及び式（ＸＩ－２）に示す化合物を製造する中間体をさらに提供し、それは、

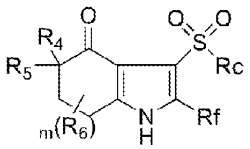
【化３２】



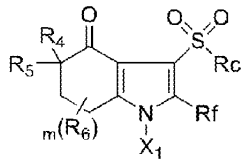
（A-11）、



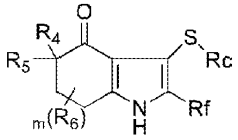
（A-21）、



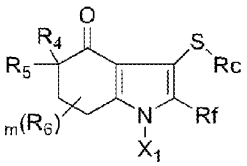
（G-5）、



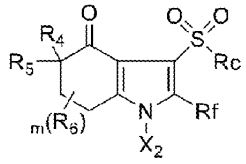
（G-4）、



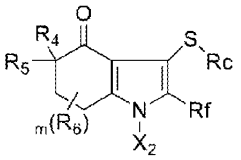
（E-4）、



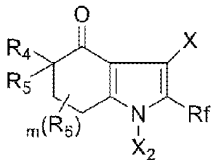
（E-3）、



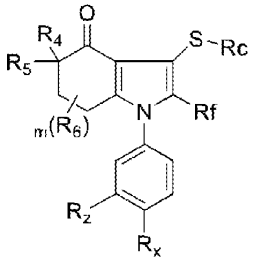
（H-3）、



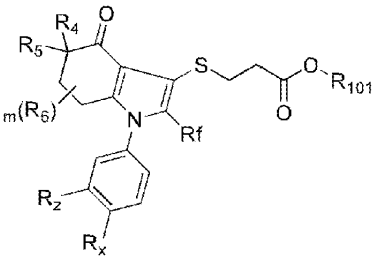
（H-2）、



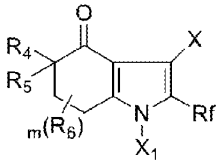
（H-1）、



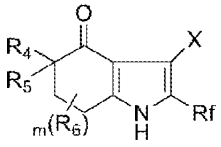
（B-11）、



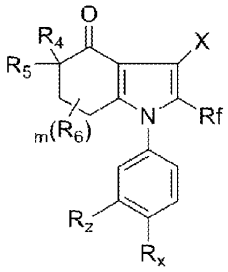
（C-21）、



（F-4）、



（F-5）、又は



（C-11）

という構造から選択され、

ここで、R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、R_x、R_z、mは、前述実施形態に記載のとおりであり、Xはハロゲンであり、X_1は、ＴＩＰＳ－、Ｔｒｔ－から選択され、X_2は－Ｂｏｃであり、R_{101}はＣ１－１０アルキル基である。

【０１００】

本発明は、医薬組成物をさらに提供し、それは、治療有効量の少なくとも一つの上記化合物及び薬学的に許容可能な添加物、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。いくつかの組成物において、前記化合物と前記添加物との重量比は約０．００１～１０である。

【０１０１】
なお、本発明は、ＨＩＦ－２α媒介性疾患又は病症に罹患している被験体を治療する方法をさらに提供し、それは、治療有効量の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。
【０１０２】
いくつかの態様では、疾患又は病症は、ＶＨＬ症候群、自己免疫疾患、癌、炎症性疾患、神経変性疾患、心血管障害、腎障害、ウイルス感染及び肥満から選択される。
【０１０３】
いくつかの態様では、前記疾患又は病症は、関節リウマチ、変形性関節症、アテローム性動脈硬化症、乾癬、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、炎症性腸疾患、喘息、慢性閉塞性気道疾患、肺炎、皮膚炎、脱毛症、腎炎、血管炎、アテローム性動脈硬化症、アルツハイマー病、肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、糖尿病（Ｉ型糖尿病を含む）、移植臓器の急性拒絶反応から選択される。
【０１０４】
いくつかの態様では、前記疾患又は病症は癌であり、前記癌は、悪性固形腫瘍及び血液学的腫瘍から選択される。
【０１０５】
いくつかの態様では、前記癌は、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、胃癌、子宮癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、リンパ腫、食道癌、結腸癌、直腸癌、甲状腺癌、前立腺癌、肉腫、白血病、膀胱癌、腎臓癌、神経膠腫、嚢胞腺腫、扁平上皮癌、褐色細胞腫、肺癌、膵臓癌、肝癌、腎臓癌、乳癌、髄膜腫、神経細胞腫、傍神経節腫、芽細胞腫、内分泌腫瘍、髄膜腫及び髄芽細胞腫を含むが、それらに限らない。
【０１０６】
いくつかの態様では、前記疾患又は病症は、ＶＨＬ症候群である。
【０１０７】
いくつかの態様では、前記疾患又は病症は、腎臓癌であり、さらに、前記疾患は、腎細胞癌であり、前記疾患は、明細胞腎臓癌である。
【０１０８】
いくつかの態様では、前記被験体はヒトである。
【０１０９】
いくつかの態様では、前記化合物は、静脈内、筋肉内、非経口、経鼻又は経口投与される。一態様では、前記化合物は経口投与される。
【０１１０】
本発明は、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩の、ＨＩＦ－２α媒介性疾患又は病症を治療するための医薬品の製造における用途をさらに提供する。
【０１１１】
本発明は、治療するための式（Ｉ）に示す化合物又はその薬学的に許容される塩をさらに提供する。さらに、ＨＩＦ－２α媒介性疾患又は病症に罹患している被験体を治療するための式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。
【０１１２】
本発明は、その精神又は実質的な特性から逸脱することなく、他の特定の形態で実施することができる。本発明は、本明細書で言及される本発明の好ましい態様の全ての組み合わせを包含する。理解すべきこととして、発明の内容に開示される主題は、本発明の技術又は他の任意の実施形態の全ての範囲を網羅的に又は完全に開示しておらず、本発明の任意及び全ての実施形態は、別の任意の一つ又は複数の実施形態との組み合わせで別の実施形態を記述するために使用され得る。さらに理解すべきこととして、実施形態の個々の要素は、それ自体の独立した実施形態である。なお、実施形態の任意の要素は、任意の実施形態からの任意及び全ての他の要素と組み合わせて別の実施形態を説明することが意図されている。
【０１１３】

本発明では、特に説明されていない限り、「ハロゲン」（ｈａｌｏｇｅｎ）という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。好ましいハロゲン基は、フッ素、塩素及び臭素を指す。

【０１１４】

本発明では、特に説明されていない限り、「アルキル基」という用語は、直鎖又は分岐鎖の飽和１価炭化水素基を指す。例えば、アルキル基は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、シクロブチル基、ｎ－ペンチル基、３－（２－メチル）ブチル基、２－ペンチル基、２－メチルブチル基、ネオペンチル基、シクロペンチル基、ｎ－ヘキシル基、２－ヘキシル基、２－メチルペンチル基及びシクロヘキシル基を含む。同様に、C_1－C_6アルキル基における「C_1－C_6」は、１、２、３、４、５又は６個の炭素原子を含有し、直鎖又は分岐鎖の形態で配列されている基を指す。

【０１１５】

「アルコキシ基」という用語は、上記の直鎖、分岐鎖又は環状アルキル基からなる酸素エーテルを指す。

【０１１６】

「アルキレン基」という用語は、２価のアルキル連結基を指す。アルキレン基は、形態的には、２つのＣ－Ｈ結合がアルキレン基と化合物の他の部分との連結点に置き換えられたアルカンを指す。同様に、C_1－C_4アルキレン基における「C_1－C_4」は、１、２、３又は４個の炭素原子を含有するアルキレン基を指す。

【０１１７】

「ハロゲン化アルキル基」という用語は、一つ又は複数のＨがすでにハロゲン原子で置換されたアルキル基を指す。「ハロゲン化アルコキシ基」という用語は、－Ｏ－ハロゲン化アルキル基の基を指す。

【０１１８】

「オキソ」又は「オキソ基」という用語は、ジメチル置換基の形態の酸素原子を指し、それは、Ｃに連結される場合にカルボニル基を形成し、ヘテロ原子に連結されるとスルホキシド基又はスルホン基又はＮ－オキシド基を形成する。

【０１１９】

本発明では、特に説明されていない限り、「芳香環」、「芳香族環」又は「芳香族複素環」という用語は、芳香族特徴（（４ｎ＋２）個の非局在化π電子を有し、ここで、ｎは整数である）を有する、多価不飽和環である炭素環又は複素環である。

【０１２０】

「アリール基」は、置換又は非置換の安定的な６～１０個の環形成炭素原子がある芳香族炭化水素基であり、それは、１つの芳香環又は複数の芳香環（例えば、縮合二環）を含んでもよい。前記芳香環はヘテロ原子を含有しない。アリール基の実施例は、フェニル基、ナフチル基、インデニル基などを含むが、それらに限らない。

【０１２１】

「ヘテロアリール基」という用語は、少なくとも一つのヘテロ原子環員を有する単環又は多環（例えば、縮合二環）芳香族複素環を指し、前記ヘテロ原子は、Ｎ、Ｏ及び／又はＳから選択される。５～１８員ヘテロアリール基における「５～１８員」は、５～１８個の炭素原子を含有するか又はＮ、ＯもしくはＳの環形成原子からなるヘテロアリール基を指す。このようなヘテロアリール基の例は、ピリジル基、ピリミジニル基、ピロール基、イミダゾリル基、チアゾール基、チオフェニル基、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェニル基、ベンゾフラニル基などを含むが、それらに限らない。

【０１２２】

「シクロアルキル基」という用語は、少なくとも一つの環化アルキル基を有する環系を指す。C_3－C_{10}シクロアルキル基における「C_3－C_{10}」という用語は、シクロアルキル基が３、４、５、６、７、８、９又は１０個の環形成原子を有し得ることを指す。シクロアルキル基は、単環及び多環（例えば、２、３又は４個の縮合環、スピロ環、並列

環などを有する）を含んでもよい。いくつかの実施例において、シクロアルキル基は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基などを含むが、それらに限らず、いくつかの実施例において、シクロアルキル基は、環化アルキル基に縮合する一つ又は複数の芳香族環を有する部分、例えば、シクロヘキサンのベンゾ又はチオフェニル基誘導体などをさらに含む。

【０１２３】

「シクロアルケニル基」という用語は、少なくとも一つの環化アルケニル基を有する環系を指し、前記シクロアルケニル基には一つ又は複数の炭素－炭素二重結合がある。Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルケニル基における「Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$」という用語は、シクロアルケニル基が３、４、５、６、７、８、９又は１０個の環形成原子を有し得ることを指す。シクロアルケニル基は、単環及び多環（例えば、２、３又は４個の縮合環、スピロ環、架橋環などを有する）を含んでもよい。いくつかの実施例において、シクロアルケニル基は、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプタトリエニル基などを含むが、それらに限らず、いくつかの実施例において、シクロアルケニル基は、環化アルケニル基に縮合する一つ又は複数の芳香族環を有する部分、例えば、シクロヘキセン環のベンゾ又はチオフェニル基誘導体などをさらに含む。

【０１２４】

「ヘテロシクリル基」という用語は、複素環原子を含有する少なくとも一つの環化アルキル基又は環化アルケニル基を有する環系を指し、前記ヘテロ原子は、Ｎ、Ｏ及び／又はＳから選択される。前記ヘテロシクリル基は、単環又は多環（例えば、２、３又は４個の縮合環、スピロ環、架橋環などを有する）を含んでもよい。ヘテロシクリル基は、環形成炭素原子又は環形成ヘテロ原子を介して化合物の他の部分に連結されてもよい。前記ヘテロシクリル基の定義には、環化アルキル基又は環化アルケニル基環に縮合する一つ又は複数の芳香族環を有する部分、例えば、ピペリジン、モルホリンなどのベンゾ又はチオフェニル基誘導体をさらに含む。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、ピロリジニル基、ピロリニル基、テトラヒドロチオフェニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、アゼパニル基、ジヒドロベンゾフラニル基などを含むが、それらに限らない。

【０１２５】

本発明において、「組成物」という用語は、特定の数の特定の成分を含有する製品を含み、また特定の数の特定の成分から直接又は間接的に得られた製品を含むことが意図されている。そのため、本発明における化合物を活性成分として含む医薬組成物及び該化合物の製造方法も本発明の内容である。そして、いくつかの化合物の結晶形は、結晶多形の形態で存在してもよく、これらも本発明に含まれている。なお、いくつかの化合物及び水（例えば、水和物）又は一般的な有機溶媒は溶媒和物を形成し、これらの溶媒和物も本発明に含まれている。

【０１２６】

本発明に記載の化合物」は、式（Ｉ）の化合物、及びその全ての薬学的に許容可能な形態を含む。これらの薬学的に許容可能な形態は、塩、溶媒和物、非共有結合複合体、キレート、立体異性体（ジアステレオマー、エナンチオマー及びラセミ体を含む）、幾何異性体、同位体標識化合物、互変異性体、薬物前駆体、又は上記全ての形態の任意の混合物を含む。

【０１２７】

前記「エナンチオマー」は、互いに重なり合うことができず、互いに鏡像である一対の立体異性体であり、一対のエナンチオマーの１：１混合物は「ラセミ」混合物である。本発明の化合物の立体化学を特定する場合、一般的なＲＳシステムが使用される（例えば、（１Ｓ，２Ｓ）は、２つのキラル中心を有する、相対及び絶対配置が既知である単一の立体異性体を特定する）。光学活性（Ｒ）－及び（Ｓ）－異性体は、光学活性原料を合成して製造するか又はキラル試薬を用いて製造するか、又は従来の技術を用いて分割する（例えば、キラルＳＦＣ又はＨＰＬＣクロマトグラフィーカラムで分離する）ことができる。

【０１２８】
「ジアステレオマー」は、少なくとも二つの不斉原子を有する立体異性体であるが、それらは互いの鏡像ではない。化合物が純鏡像体である場合、各キラル炭素上の立体化学は、Ｒ又はＳによって特定することができる。
【０１２９】
絶対配置が未知の分割化合物は、それらがナトリウムＤ線の波長で平面偏光を回転させる方向（右旋性又は左旋性）に応じて（＋）又は（－）と名付けられ得る。又は、分割された化合物は、キラルＨＰＬＣの対応するエナンチオマー／ジアステレオマーの対応する保持時間によって定義することができる。
【０１３０】
当業者であれば、本発明の化合物が一つ又は複数のキラル中心を含有し得、それからジアステレオマー及び光学異性体を生成し得ることを認識するであろう。該化合物は、上記式（Ｉ）においてある位置における立体構造が明確に定義されていないため、異なる異性体形態で存在することができる。特に説明されていない限り、本発明は、式（Ｉ）に示す化合物の全ての可能な立体異性体及びその薬学的に許容可能な塩、例えば、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態及び任意の割合の異性体混合物を含む。さらに、立体異性体の混合物及び分離された特定の立体異性体も本発明に含まれている。このような化合物を製造する合成プロセス、又は当業者に周知のラセミ化もしくはエピマー化法を使用するプロセスに、製造された製品は、立体異性体の混合物であってもよい。
【０１３１】
本発明の化合物の薬物前駆体（プロドラッグ）は、本発明の保護範囲に含まれている。通常、前記薬物前駆体は、体内で必要な化合物に容易に変換できる機能性誘導体を指す。そのため、本発明による治療方法における「投与」という用語は、本発明に開示される化合物、又は明確に開示されていないが被験体に投与された後に体内で本発明に開示されるプロドラッグに変換できる化合物を投与すること含む。適切な薬物前駆体誘導体の選択及び製造に関する一般的な方法は、例えば、『薬物前駆体設計』（Ｄｅｓｉｇｎ　ｏｆ　Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，ｅｄ．Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，１９８５）のような本に記載されている。
【０１３２】
明らかに、分子における任意の置換基又は特定の位置の変数の定義は、分子における他の位置から独立している。容易に理解できるように、当業者は、従来の技術手段及び本発明に記載の方法に従って、本発明における化合物の置換基又は置換形態を選択することによって、化学的に安定的で容易に合成できる化合物を提供することができる。
【０１３３】
明らかに、分子における任意の置換基又は特定の位置の変数の定義は、他の分子における任意の置換基又は特定の位置の変数の定義とは無関係である。容易に理解できるように、本発明における化合物は、本学科の従来技術に基づいて適切な置換基又は置換形態を選択することによって、化学的に安定的で本学科の従来技術又は本発明に記載の方法で容易に製造し合成され得るものを提供することができる。
【０１３４】
式（Ｉ）に示す化合物及びその薬学的に許容可能な塩が溶媒和物又は結晶多形の形態である場合、本発明は、任意の可能な溶媒和物及び結晶多形を含む。溶媒和物を形成する溶媒の種類は、該溶媒が薬理学的に許容可能なものであれば特に限定されない。例えば、水、エタノール、プロパノール、アセトンなどの類似している溶媒を使用することができる。
【０１３５】
「薬学的に許容可能な塩」という用語は、薬学的に許容可能な非毒性の塩基又は酸から製造された塩を指す。本発明による化合物が酸である場合、無機塩基及び有機塩基を含む薬学的に許容可能な非毒性塩基から、それらの対応する塩を容易に製造することができる。無機塩基に由来する塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（高原子価及

び低原子価）、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（高原子価及び低原子価）、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩を含む。特に、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム及びナトリウムの塩が好ましい。薬学的に許容可能な塩に誘導体化できる非毒性有機塩基は、第一級アミン、第二級アミン及び第三級アミンを含み、環状アミン及び置換基含有アミノ、例えば、天然及び合成の置換基含有アミノも含まれている。塩形成可能な他の薬学的に許容可能な非毒性有機塩基は、イオン交換樹脂及びアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、Ｎ’，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチルモルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、還元グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、クロロプロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタモールなどを含む。

【０１３６】

本発明による化合物が塩基である場合、無機酸及び有機酸を含む薬学的に許容可能な非毒性酸から、それらの対応する塩を容易に製造することができる。このような酸は、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、シュウ酸、プロピオン酸、グリコール酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸、シクラミン酸、サリチル酸、２－ナフタレンスルホン酸、サッカリン酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸及びｐ－トルエンスルホン酸などを含む。好ましくは、クエン酸、臭化水素酸、ギ酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、及び酒石酸である。より好ましくは、ギ酸及び塩酸である。式（Ｉ）に示す化合物は、医薬品として使用されるため、実質的に純粋な形態、例えば、少なくとも６０％の純度、より適切には少なくとも７５％の純度、特に少なくとも９８％の純度（％が重量比である）を用いることが好ましい。

【０１３７】

本発明による医薬組成物は、活性成分としての式（Ｉ）に示す化合物（又はその薬学的に許容可能な塩）、薬学的に許容可能な賦形剤及び他の選択可能な治療成分又は添加物を含む。いずれかの特定の場合にも、最適な活性成分の投与方式は、投与を受ける特定の対象、対象の性質及び病状の重症度に依存するが、本発明の医薬組成物は、口腔、直腸、局所及び非経口（皮下投与、筋肉ない注射、静脈内投与を含む）投与に適した医薬組成物を含む。本発明の医薬組成物は、当分野に周知の単位剤形で容易に存在し、薬学分野で周知の任意の製造方法で容易に製造することができる。

【０１３８】

実際には、一般的な薬物混合技術によれば、本発明の式（Ｉ）に示す化合物、又は薬物前駆体、又は代謝物、又は薬学的に許容可能な塩は、活性成分として薬物キャリアと混合して医薬組成物を形成することができる。前記薬物キャリアは、様々な形態を用いてもよく、これは、所望の投与方式、例えば、経口投与又は注射（静脈内注射を含む）に依存する。そのため、本発明の医薬組成物は、経口投与に適した個別の単位の形態、例えば、所定用量の活性成分を含むカプセル剤、カシェ剤又は錠剤を用いてもよい。さらに、本発明の医薬組成物は、粉末、顆粒、溶液、水性懸濁液、非水系液体、水中油型エマルション、又は油中水型エマルションの形態を用いてもよい。また、以上で言及された一般的な剤形以外に、式（Ｉ）に示す化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、放出制御の方法及び／又は輸送装置によって投与されてもよい。本発明の医薬組成物は、任意の製薬学的方法で製造され得る。一般的には、このような方法は、活性成分を、一つ又は複数の必須成分を構成するキャリアと会合させるステップを含む。一般的には、前記医薬組成物は、活性成分を、液体キャリア又は微粉化固体キャリア又は両方の混合物と均一で緊密に混合することによって製造される。そして、該製品は、容易に必要な外観に製造することができる。

【０１３９】
そのため、本発明の医薬組成物は、薬学的に許容可能なキャリア及び式（Ｉ）に示す化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む。式（Ｉ）に示す化合物又はその薬学的に許容可能な塩、及び治療上活性を有する他の一つ又は複数の化合物も本発明の医薬組成物に含まれている。
【０１４０】
本発明で使用される薬物キャリアは、例えば、固体キャリア、液体キャリア又は気体キャリアであってもよい。固体キャリアは、ラクトース、石膏粉末、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸を含む。液体キャリアは、シロップ、ラッカセイ油、オリーブ油及び水を含む。気体キャリアは、二酸化炭素及び窒素ガスを含む。薬物の経口製剤を製造する場合、任意の便利な製薬学的媒体を使用することができる。例えば、水、グリコール、油、アルコール、風味増強剤、防腐剤、着色料などは、経口液体製剤、例えば、懸濁剤、エリキシル剤及び溶液剤に用いることができ、キャリア、例えば、デンプン類、糖類、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などは、経口固形製剤、例えば、散剤、カプセル剤及び錠剤に用いることができる。投与の容易さを考慮すると、経口製剤は、錠剤、カプセル剤が好ましく、ここで固体の薬学的キャリアが用いられる。任意選択的に、錠剤コーティングは、標準的な水性又は非水性製剤技術を使用してもよい。
【０１４１】
本発明の化合物又は医薬組成物を含有する錠剤は、任意の一つ又は複数の補助成分又はアジュバントとともに圧縮又は成形することにより製造することができる。活性成分は、自由流動性形態、例えば、粉末又は顆粒で、結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、界面活性剤又は分散剤と混合され、適切な機械で圧縮することによって圧縮錠剤を製造することができる。不活性液体希釈剤で粉末状の化合物又は医薬組成物を湿らせ、そして適切な機械で、成形することによって成形錠剤を製造することができる。好ましくは、各錠剤は、約０．０５ｍｇ～５ｇの活性成分を含有し、各カシェ剤又はカプセル剤は、約０．０５ｍｇ～５ｇの活性成分を含有する。例えば、ヒトへの経口投与を意図した剤形は、約０．５ｍｇ～約５ｇの活性成分を含み、適切で容易に計量できる補助材料と複合し、該補助材料は、医薬組成物の総量の約５％～９５％を占める。単位剤形は、一般的には、約１ｍｇ～約２ｇの活性成分を含み、典型的には２５ｍｇ、５０ｍｇ、１００ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、６００ｍｇ、８００ｍｇ又は１０００ｍｇである。
【０１４２】
本発明による非経口投与に適した医薬組成物は、活性成分を水に加えて水溶液又は懸濁液として製造することができる。ヒドロキシプロピルセルロースのような適切な界面活性剤が含まれていてもよい。グリセロール、液体ポリエチレングリコール、及びそれらの油中の混合物は、分散系として製造することもできる。さらに、防腐剤は、有害な微生物の成長を防止するために本発明の医薬組成物に含まれていてもよい。
【０１４３】
本発明による注射に適した医薬組成物は、無菌の水溶液又は分散系を含む。さらに、上記医薬組成物は、無菌の注射液又は分散液を即時に調製するための無菌粉末の形態で製造され得る。いずれにしても、最終的な注射形態は、無菌でなければならず、且つ注射を容易にするために、容易に流動できるものでなければならない。なお、前記医薬組成物は、製造及び貯蔵中に安定的でなければならない。そのため、微生物、例えば、細菌及び真菌による汚染を防止する保存が好ましい。キャリアは、溶媒又は分散媒、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、液体ポリエチレングリコール）、植物油及びそれらの適切な混合物であってもよい。
【０１４４】
本発明による医薬組成物は、局所投与に適した形態、例えば、エアロゾル、乳剤、軟膏、ローション、散布剤又は他の類似している剤形であってもよい。さらに、本発明による医薬組成物は、経皮投与装置での使用に適した形態を用いてもよい。これらの製剤は、本

発明の式（Ｉ）に示す化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を用いて、一般的な加工方法により製造され得る。一例として、乳剤又は軟膏剤は、約５ｗｔ％～１０ｗｔ％の上記化合物に親水性材料及び水を加え、所望の均一性を有する乳剤又は軟膏を製造することによって製造される。

【０１４５】

本発明による医薬組成物は、固体をキャリアとし、直腸投与に適した形態として製造され得る。好ましい剤形は、混合物を形成する単位用量の坐剤である。適切な添加物は、当分野で一般的に使用されるココアバター及び他の材料を含む。坐剤は、容易に製造することができ、まず医薬組成物を、軟化又は溶融した添加物と混合し、そして冷却し、型成形することによって製造する。

【０１４６】

上記言及されたキャリア成分に加えて、上記薬学的製剤は、適宜、一つ又は複数の追加の添加物成分、例えば、希釈剤、緩衝剤、香味剤、結合剤、界面活性剤、増粘剤、潤滑剤及び防腐剤（酸化防止剤を含む）などをさらに含んでもよい。なお、他のアジュバントは、薬物と血液の等張圧を調節する浸透促進剤をさらに含んでもよい。式（Ｉ）に示す化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物は、散剤又は濃縮液の形態として製造されてもよい。

【０１４７】

一般的には、以上に示す状態又は不快を治療する場合、薬物の用量レベルは、１日あたり約０．０１ｍｇ／ｋｇの体重から１５０ｍｇ／ｋｇの体重であり、又は患者１人あたり０．５ｍｇ～７ｇ／日である。しかし、理解できるように、任意の特定の患者の具体的な用量レベルは、年齢、体重、全体的健康状況、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄率、薬物併用の状況及び治療を受ける特定の疾患の重症度を含む様々な要因に依存する。

【発明を実施するための形態】

【０１４８】

本発明の理解を容易にするために、以下では、実施例を参照しながら本発明を説明し、これらの実施例は、単なる説明するためのものであり、本発明の応用範囲に限定されるものではない。本発明における実験方法は、特に説明されていない限り、いずれも一般的な方法である。本発明で使用される実験材料は、特に説明されていない限り、いずれも市販品として入手可能である。

【０１４９】

特に説明されていない限り、全ての部分及びパーセントはいずれも重量に基づくものであり、全ての温度はいずれも摂氏度である。

【０１５０】

実施例では、以下の略語が使用される：

ＣｕＩ：ヨウ化第１銅、

ＤＡＳＴ：ジエチルアミノトリフルオリド、

ＤＣＭ：ジクロロメタン、

ＤＩＥＡ：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、

ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、

ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド、

ＥＡ：酢酸エチル、

ＥＳＩ－ＭＳ：エレクトロスプレー電離質量分析、

K_2CO_3：炭酸カリウム、

ＮａＨ：水素化ナトリウム、

ＬＤＡ：リチウムジイソプロピルアミド、

ＬｉＨＭＤＳ：リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、

ｍ－ＣＰＢＡ：メタクロロ過安息香酸、

ＭｔＢＥ：メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル、

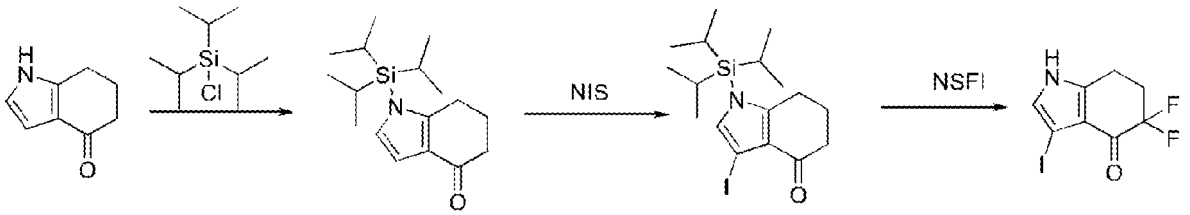
Na_2SO_4：硫酸ナトリウム、

ＮａＢＨ$_4$：水素化ホウ素ナトリウム、
ＮＢＳ：Ｎ－ブロモスクシンイミド、
ＮＦＳＩ：Ｎ－フルオロベンゼンスルホンイミド、
ＮＩＳ：Ｎ－ヨードスクシンイミド、
ＮＭＰ：Ｎ－メチルピロリドン、
ＰＥ：石油エーテル、
Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$：トリ（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、
Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$：１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］二塩化パラジウム、
Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$：テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、
Ｐｒｅｐ－ＴＬＣ：薄層クロマトグラフィー分取、
ＴＭＳＣ$_2$Ｆ$_5$：（ペンタフルオロエチル）トリメチルシラン、
ＴＢＡＦ：テトラブチルアンモニウムフルオリド、
ＴＥＡ：トリエチルアミン、
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン、
Ｘａｎｔｐｈｏｓ：４，５－ビス（ジフェニルホスフィン）－９，９－ジメチルキサンテン、
ＴＬＣ：薄層クロマトグラフィー、
ＥＳＩ－ＭＳ：エレクトロスプレー質量分析、
ＬＣＭＳ又はＬＣ－ＭＳ：液体クロマトグラフィー質量分析、
^{1}Ｈ　ＮＭＲ：プロトン核磁気共鳴、
［（Ｒ，Ｒ）－Ｔｓ－ＤＰＥＮ］ＲｕＣｌ（ｐ－ｃｙｍｅｎｅ）：クロロ｛［（１Ｒ，２Ｒ）－（－）－２－アミノ－１，２－ジフェニルエチル］（４－トルエンスルホニル）アミノ｝（Ｐ－イソプロピルトルエン）ルテニウム（ＩＩ）。

【０１５１】

中間体Ｍ　１の合成（５，５－ジフルオロ－３－ヨード－１，５，６，７－テトラヒドロ－４Ｈ－インドール－４－オン）

【化３３】



M1-1　M1-2　M1

【０１５２】

ステップ１：化合物Ｍ１－１の合成
窒素ガスの保護下で、６，７‐ジヒドロ‐１Ｈ‐インドール‐４（５Ｈ）－オン（１３．５ｇ）をＴＨＦ（１００ｍＬ）に懸濁し、室温でＤＢＵ（３３．４４ｇ）及びトリイソプロピルシリルクロリド（２１．２ｇ）をゆっくりと滴加する。室温で３時間撹拌し、反応液にＭＴＢＥ（１００ｍＬ）及び１０％のクエン酸水溶液（１００ｍＬ）を加えた後に分液し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、目的化合物Ｍ１－１（２０．３ｇ）を得て、次のステップで直接使用した。

【０１５３】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２９２．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１５４】

ステップ２：化合物Ｍ１－２の合成
窒素ガスの保護下で、化合物Ｍ１－１（１３．５ｇ）をアセトニトリル（１００ｍＬ）に溶解させ、ＮＩＳ（１１．５ｇ）を少しずつ加え、室温で５時間反応させ、反応を冷却

させ、析出した固体を濾過し、メタノール（５０ｍＬ＊２）でリンスし、乾燥して、目的化合物Ｍ１－２（１５．４ｇ）を得た。

【０１５５】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４１８．１０［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０１５６】

ステップ３：化合物Ｍ１の合成

化合物Ｍ１－２（４．２ｇ）及びＮＦＳＩ（７．９ｇ）をＴＨＦ（１００ｍＬ）に懸濁させ、－７８℃に冷却させ、１．０ＭのＬｉＨＭＤＳテトラヒドロフラン溶液（２８．２ｍＬ）をゆっくりと滴加し、－６０℃で２時間撹拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウムの水溶液（２００ｍＬ）を加え、酢酸エチルで２回抽出し、飽和食塩水で２回洗浄し、乾燥させ濃縮して粗製物を得て、粗製物をメタノールでリンスして、目的化合物Ｍ１（２．１ｇ）を得た。

【０１５７】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２９７．９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

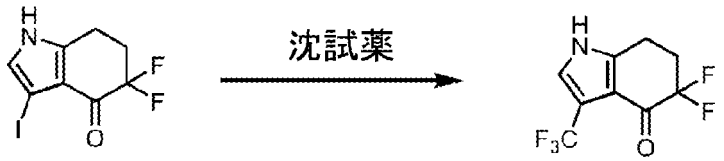
【０１５８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１２．０５（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．９８（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６０－２．５３（ｍ，２Ｈ）。

【０１５９】

中間体Ｍ　２の合成（５，５－ジフルオロ－３－（トリフルオロメチル）－１，５，６，７－テトラヒドロ－４Ｈ－インドール－４－オン）

【化３４】



M1　　M2

【０１６０】

Ｍ１（１２ｇ）、ヨウ化第１銅（７．８ｇ）、フルオロスルホニルジフルオロ酢酸メチル（２４ｇ）をＮＭＰ（１２０ｍＬ）に加え、窒素ガス置換及び保護下で１２０℃に加熱し、一晩反応させ、ＴＬＣ及びＬＣＭＳにより原料の残りがないことを示し、温度を下げて冷却させ、酢酸エチルで希釈し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗製物を得て、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：５）により精製して、目的化合物Ｍ２（８．４ｇ）を得た。

【０１６１】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２３８．００［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

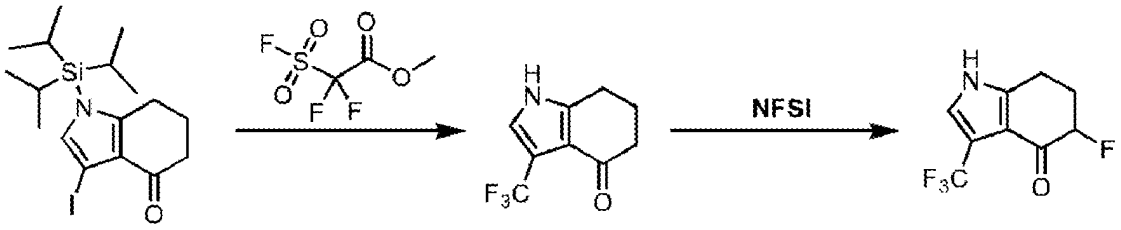
【０１６２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）　δ　１２．３７（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．６８　－　２．５５（ｍ，２Ｈ）。

【０１６３】

中間体Ｍ３の合成（５－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）－１，５，６，７－テトラヒドロ－４Ｈ－インドール－４－オン）

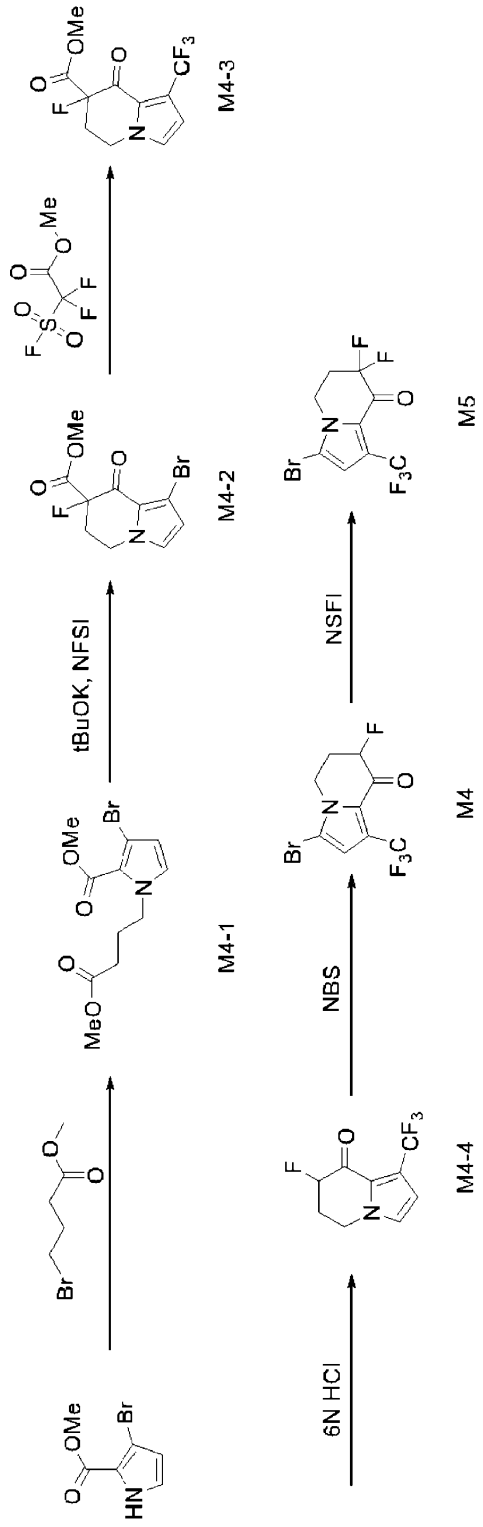
【化３５】



M1-2　　M3-1　　M3

【０１６４】
ステップ１：化合物Ｍ３－１の合成
　５０ｍＬの片口フラスコに化合物Ｍ１－２（８３４ｍｇ）、ヨウ化第１銅（３８０ｍｇ）、ＮＭＰ（２０ｍＬ）及びフルオロスルホニルジフルオロ酢酸メチル（１．１５ｇ）を順次加え、１２０℃に昇温させ、６ｈ反応させ、反応混合液をＥＡにより希釈し、水で３回洗浄し、飽和食塩水で１回洗浄し、乾燥させ濃縮して粗製物を得て、粗製物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ＝１００％）により精製して、目的化合物Ｍ３－１（２６４ｍｇ）を得た。
【０１６５】
　ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２０４．０８［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$。
【０１６６】
ステップ２：化合物Ｍ３の合成
方法１：
　窒素ガスの保護下で、化合物Ｍ３－１（２６４ｍｇ）を超脱水テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解させ、－７８℃に冷却させ、１．０ＭのＬＤＡテトラヒドロフラン溶液（２．５ｍＬ）をゆっくりと滴加し、３０分間撹拌した後に、ＮＦＳＩ（４９１ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液（５ｍＬ）を滴下し、－７８℃に維持して２時間撹拌し続けた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで２回抽出し、飽和食塩水で２回洗浄し、乾燥させ濃縮して粗製物を得て、粗製物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ＝１００％）により精製して、目的化合物Ｍ３（１４７ｍｇ）を得た。
【０１６７】
方法２：
　窒素ガスの保護下で、化合物Ｍ３－１（２００ｍｇ）をメタノール（３ｍＬ）に溶解させ、ＮＦＳＩ（４６５ｍｇ）を加え、７０℃で一晩還流させ、反応完了後、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ＝１００％）により精製して、目的化合物Ｍ３（１７３ｍｇ）を得た。
【０１６８】
　ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２２２．１２［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$。
【０１６９】
中間体Ｍ　４（３－ブロモ－７－フルオロ－１－（トリフルオロメチル）－６，７－ジヒドロインドリジン－８（５Ｈ）－オン）及び中間体Ｍ　５（３－ブロモ－７，７－ジフルオロ－１－（トリフルオロメチル）－６，７－ジヒドロインドリジン－８（５Ｈ）－オン）の合成

【化３６】



【０１７０】

ステップ１：化合物Ｍ４－１の合成

窒素ガスの保護下で、３－ブロモ－１Ｈ－ピロール－２－カルボン酸メチル（２０．４ｇ）及び４－ブロモ酪酸メチル（１９．８ｇ）をＤＭＦ（１００ｍＬ）に溶解させ、炭酸セシウム（６５．２ｇ）を加え、室温で４時間撹拌した後に、反応液を氷水（５００ｍＬ）混合物に入れ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗製物を得て、粗製物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：１０）により精製して、目的化合物Ｍ４－１（２８．３ｇ）を得た。

【０１７１】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３０４．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７２】

ステップ２：化合物Ｍ４－２の合成

窒素ガスの保護下で、化合物Ｍ４－１（１５．２ｇ）をＴＨＦ（１００ｍＬ）に溶解させ、氷浴下で１．０Ｍのカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドテトラヒドロフラン溶液（６０ｍＬ）をゆっくりと滴加し、０℃で３時間撹拌した後に－７８℃に冷却させ、ＮＦＳＩ（１８．９ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（５０ｍＬ）を滴下し、－７８℃で１時間反応させ続け、飽和塩化アンモニウムの水溶液を加えて反応をクエンチした後に、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗製物を得て、粗製物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：５）により精製して、目的化合物Ｍ４－２（９．１ｇ）を得た。

【０１７３】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２７７．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７４】

ステップ３：化合物Ｍ４－３の合成

窒素ガスの保護下で、化合物Ｍ４－２（８．３ｇ）をＤＭＦ（１００ｍＬ）に溶解させ、酢酸パラジウム（３．３ｇ）、ＣｕＩ（１１．４ｇ）及びフルオロスルホニルジフルオロ酢酸メチル（２３ｇ）を加え、１００℃で３時間撹拌し、酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4により乾燥させ、濃縮して粗製物を得て、粗製物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：４）により精製して、目的化合物Ｍ４－３（４．２３ｇ）を得た。

【０１７５】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２７９．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７６】

ステップ４：化合物Ｍ４－４の合成

化合物Ｍ４－３（４．２３ｇ）をエタノール（２０ｍＬ）と６Ｍの塩酸水溶液（２０ｍＬ）との混合溶媒に溶解させ、３時間反応させ還流させた。減圧濃縮してエタノールを遠心して除去し、残留物を酢酸エチル（１００ｍＬ＊２）で抽出し、有機層を食塩水（１００ｍＬ＊２）で洗浄し、Na_2SO_4により乾燥させ、濃縮して粗製物を得て、粗製物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：４）により精製して、目的化合物Ｍ４－４（２．１ｇ）を得た。

【０１７７】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２２１．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７８】

ステップ５：化合物Ｍ４の合成

化合物Ｍ４－４（２．１ｇ）をアセトニトリル（２０ｍＬ）に溶解させ、室温でＮＢＳ（１．８ｇ）を加え、反応液を４時間還流させ、水を加えてクエンチし、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗製物を得て、粗製物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ｍ４（２．５ｇ）を得た。

【０１７９】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３００．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８０】

ステップ６：化合物Ｍ５の合成

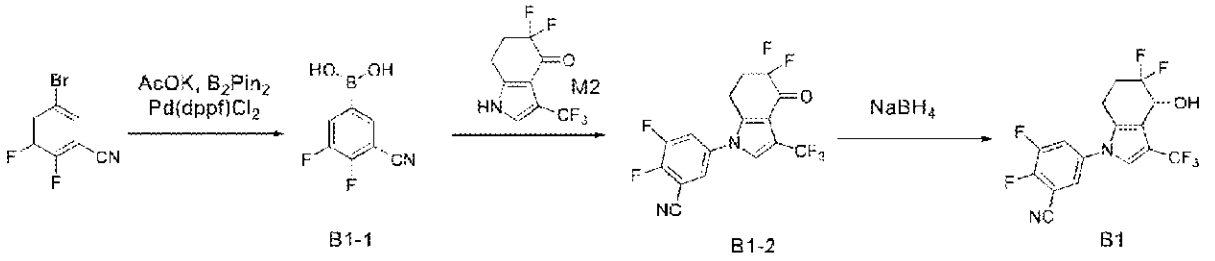
化合物Ｍ４（１．３ｇ）をＴＨＦ（５０ｍＬ）に溶解させ、－７８℃に冷却させ、１．０ＭのＬｉＨＭＤＳテトラヒドロフラン溶液（６ｍＬ）をゆっくりと滴下し、３０分間撹拌した後に、ＮＦＳＩ（１．５ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（１０ｍＬ）を滴下し、２時間撹拌し続け、飽和塩化アンモニウムの水溶液を加えて反応をクエンチした後に、酢酸エチルで２回抽出し、飽和食塩水で２回洗浄し、乾燥させ濃縮して粗製物を得て、粗製物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ｍ５（

０．８ｇ）を得た。

【０１８１】

実施例１　５－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２，３－ジフルオロベンゾニトリルの合成（化合物Ｂ１）

【化３７】



【０１８２】

ステップ１：化合物Ｂ１－１の合成

酢酸カリウム（０．７６ｇ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］二塩化パラジウムジクロロメタン複合体（０．２１ｇ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１．３１ｇ）、５－ブロモ－２，３－ジフルオロベンゾニトリル（０．５６ｇ）をジオキサン（６ｍＬ）及びジメチルスルホキシド（０．０５ｍＬ）に溶解させ、窒素ガスを置換し、９５℃で一晩撹拌し、反応完了後、酢酸エチル及び水を加え、分液し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ濃縮して粗製物Ｂ１－１（０．７ｇ）を得て、次のステップで直接使用した。

【０１８３】

ステップ２：化合物Ｂ１－２の合成

酢酸銅（０．３１ｇ）、４Ａモレキュラシーブ（０．５ｇ）、化合物Ｍ２（０．４７ｇ）及び化合物Ｂ１－１（０．７ｇ）を反応フラスコに入れ、ＤＭＦ（１ｍＬ）及びトリエチルアミン（０．７１ｍＬ）を加え、酸素ガスで置換し、８０℃で一晩撹拌し、室温に冷却させ、濾過し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物Ｂ１－２（０．０７ｇ）を得た。

【０１８４】

ステップ３：化合物Ｂ１の合成

化合物Ｂ１－２（０．０７ｇ）をメタノール（１ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（１ｍＬ）に溶解させ、氷水浴で冷却させ、水素化ホウ素ナトリウム（０．０２ｇ）を加え、室温で一晩撹拌し、反応完了後に反応液に酢酸エチル及び水を加え、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより目的化合物Ｂ１（０．０７ｇ）を得た。

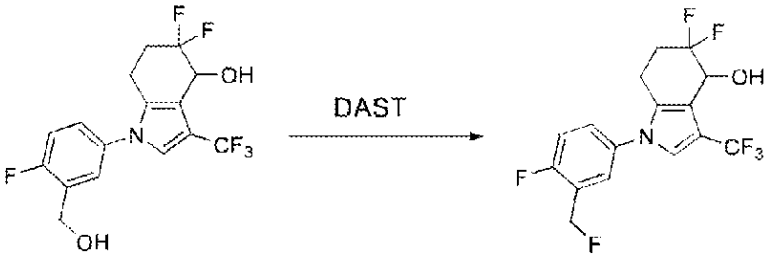
【０１８５】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４２３．２１［Ｍ＋ＨＣＯＯ－］－。

【０１８６】

実施例２　５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（フルオロメチル）フェニル）－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オールの合成（化合物Ｂ２）

【化３８】



B2

【０１８７】

５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（ヒドロキシメチル）フェニル）－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール（１００ｍｇ）をジクロロメタン（２ｍＬ）に溶解させ、氷水浴で冷却させ、ＤＡＳＴ（４８ｍｇ）を加え、氷水浴下で１時間撹拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、ジクロロメタンで希釈し、分液し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣ分取により目的化合物Ｂ２（１０ｍｇ）を得た。

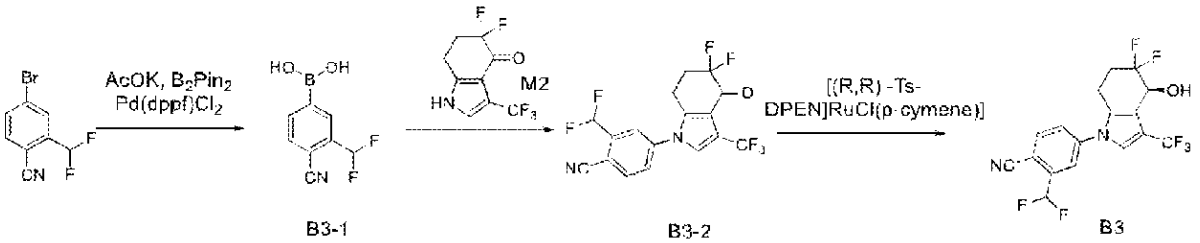
【０１８８】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３５０．１０［Ｍ＋Ｈ$_2$Ｏ－Ｈ$^+$］$^+$。

【０１８９】

実施例３（Ｓ）－４－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－（ジフルオロメチル）ベンゾニトリルの合成（化合物Ｂ３）

【化３９】



B3-1　　B3-2　　B3

【０１９０】

ステップ１：化合物Ｂ３－１の合成

酢酸カリウム（２２４ｍｇ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］二塩化パラジウムジクロロメタン複合体（４２ｍｇ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（３０５ｍｇ）、４－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）ベンゾニトリル（２６５ｍｇ）をジオキサン（６ｍＬ）に溶解させ、窒素ガス保護下で、８０℃で一晩撹拌し、反応完了後、反応液に酢酸エチル及び水を加え、分液し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ濃縮して粗製物を得て、粗製物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物Ｂ３－１（１６５ｍｇ）を得た。

【０１９１】

ステップ２：化合物Ｂ３－２の合成

酢酸銅（９２ｍｇ）、４Ａモレキュラシーブ（１００ｍｇ）、化合物Ｍ２（６１ｍｇ）及び化合物Ｂ３－１（５０ｍｇ）の混合物にＤＣＭ（５ｍＬ）及びジイソプロピルエチルアミン（０．１３ｍＬ）を加え、酸素ガスで置換し、室温で一晩撹拌し、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物Ｂ３－２（６４ｍｇ）を得た。

【０１９２】

ステップ３：化合物Ｂ３の合成

化合物Ｂ３－２（６４ｍｇ）のジクロロメタン溶液にトリエチルアミン（０．０５ｍＬ）、クロロ｛［（１Ｒ，２Ｒ）－（－）－２－アミノ－１，２－ジフェニルエチル］（４－トルエンスルホニル）アミノ｝（Ｐ－イソプロピルトルエン）ルテニウム（ＩＩ）（１０ｍｇ）及びギ酸（２３ｍｇ）を加え、室温で一晩撹拌し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物Ｂ３（３５ｍｇ）を得た。

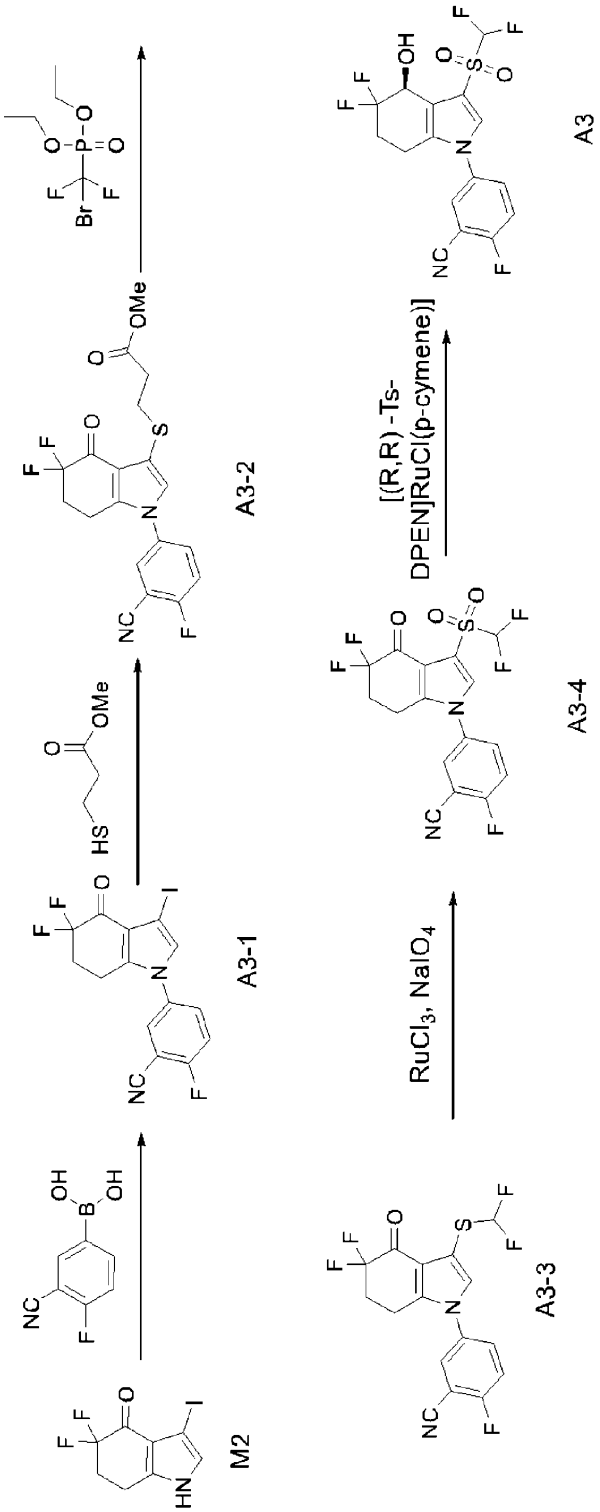
【０１９３】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４３７．２４［Ｍ＋ＨＣＯＯ－］－。

【０１９４】

実施例４　（Ｓ）－５－（３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－フルオロベンゾニトリルの合成（化合物Ａ３）

【化４０】



【０１９５】

ステップ１：化合物Ａ３－１の合成

化合物Ｍ２（０．９ｇ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）溶液に酢酸銅（０．５５ｇ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（１．０ｇ）及びＴＥＡ（１．２ｇ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合液をジクロロメタンで希釈し、飽和食塩水で２回洗浄し、乾燥させ濃縮して粗製物を得て、粗製物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：５）により精製して、目的化合物Ａ３－１（０．９２ｇ）を得た。

【０１９６】

ステップ２：化合物Ａ３－２の合成

化合物Ａ３－１（１．２６ｇ）、３－メルカプトプロピオン酸メチル（０．７３ｇ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（０．３５ｇ）、トリ（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０．２８ｇ）、ＤＩＥＡ（１．５ｍＬ）及びトルエン（４０ｍＬ）の混合物を７０℃で一晩撹拌し、反応完了後、濃縮して粗製物を得て、粗製物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物Ａ３－２（１．１０ｇ）を得た。

【０１９７】

ステップ３：化合物Ａ３－３の合成

－７８℃の条件下で、化合物Ａ３－２（０．４０ｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液に１．０Ｍのカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液（１．５ｍＬ）を加え、１０分間撹拌した後にブロモフルオロメチルホスホン酸ジエチル（０．４０ｇ）を加え、２時間撹拌した後に水を加えて反応をクエンチし、反応液を室温に昇温させ一晩撹拌し続け、反応液に水及び酢酸エチルを加えて希釈し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ濃縮して粗製物を得て、粗製物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ３－３（０．１８ｇ）を得た。

【０１９８】

ステップ４：化合物Ａ３－４の合成

【０１９９】

化合物Ａ３－３（０．１５ｇ）、アセトニトリル（１ｍＬ）、ジクロロメタン（１ｍＬ）及び水（２ｍＬ）の混合物に三塩化ルテニウム（０．０１ｇ）及び過ヨウ素酸ナトリウム（０．５ｇ）を加え、室温で２ｈ撹拌し、反応完了後、反応液に酢酸エチルを加えて希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ濃縮して粗製物を得て、粗製物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ３－４（０．１ｇ）を得た。

【０２００】

ステップ５：化合物Ａ３の合成

化合物Ａ３－４（０．１２ｇ）のジクロロメタン溶液にトリエチルアミン（０．０８ｍＬ）、クロロ｛［（１Ｒ，２Ｒ）－（－）－２－アミノ－１，２－ジフェニルエチル］（４－トルエンスルホニル）アミノ｝（Ｐ－イソプロピルトルエン）ルテニウム（ＩＩ）（０．０４ｇ）及びギ酸（０．０４ｇ）を加え、室温で一晩撹拌し、反応液にジクロロメタンを加えて希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ濃縮して粗製物を得て、粗製物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ３（０．０９ｇ）を得た。

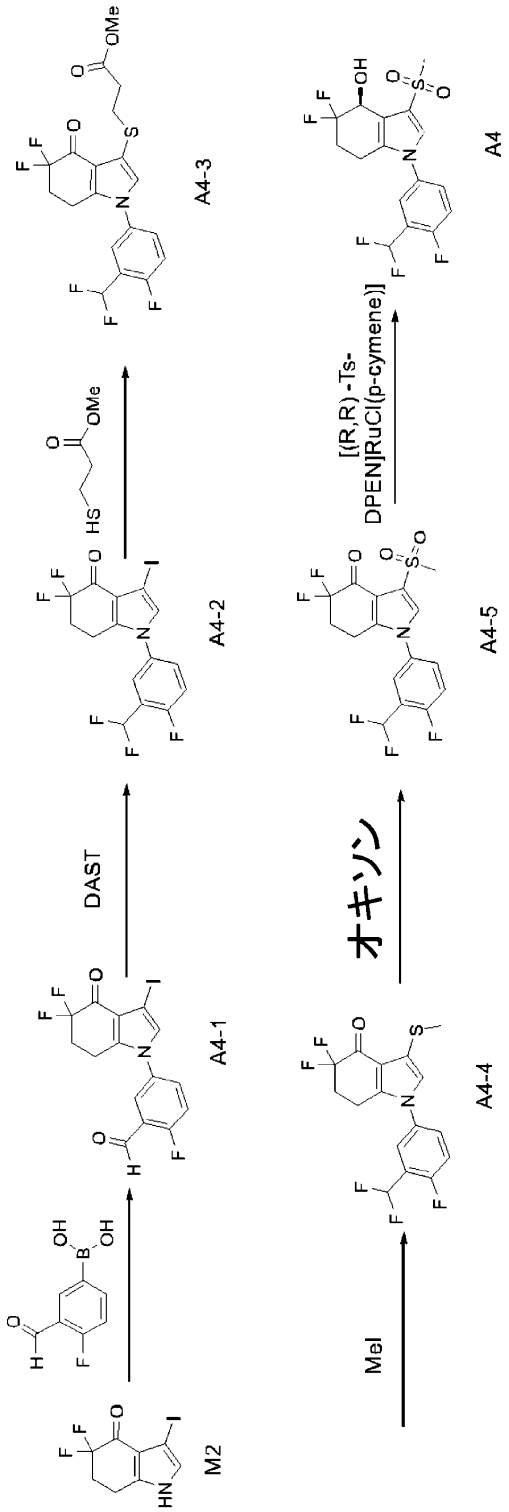
【０２０１】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４５１．１６［Ｍ＋ＨＣＯＯ$^{-}$］$^{-}$。

【０２０２】

実施例５　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（メチルスルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オールの合成（化合物Ａ４）

【化４１】



【０２０３】

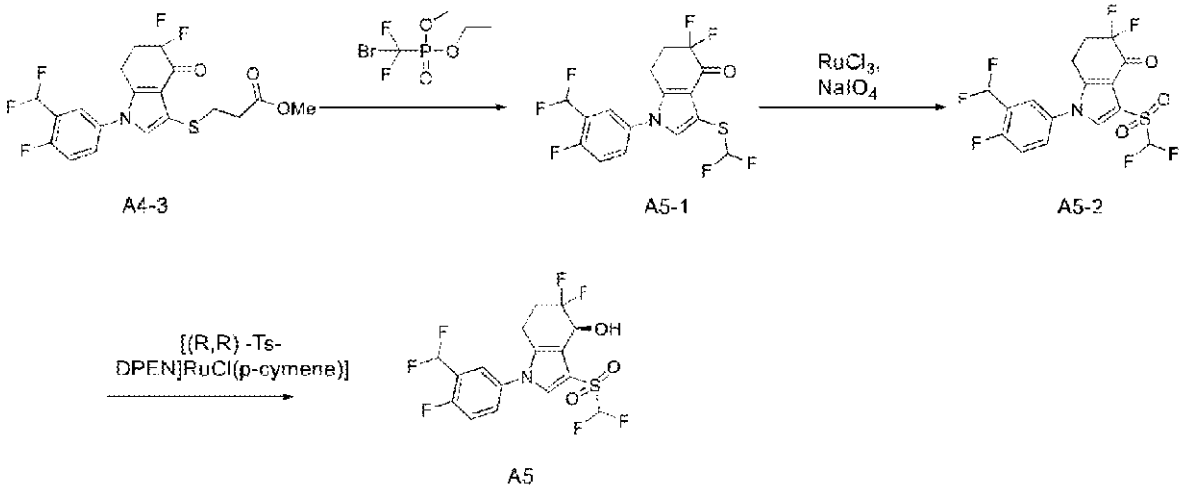
ステップ　１：化合物Ａ４－１の合成

（４－フルオロ－３－ホルミルフェニル）ボロン酸（２．０ｇ）、化合物Ｍ２（３．５ｇ）、酢酸銅（２．５ｇ）及びトリエチルアミン（５．０ｍＬ）をそれぞれジクロロメタン（４０ｍＬ）に加え、酸素ガス雰囲気下で、室温で一晩撹拌し、反応完了後、反応液にジクロロメタンを加えて希釈し、飽和食塩水で２回洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮して粗製物を得て、粗製物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ４－１（１．８ｇ）を得た。

【０２０４】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４２０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２０５】
ステップ　２：化合物Ａ４－２の合成
化合物Ａ４－１（５００ｍｇ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液にＤＡＳＴ（７００ｍｇ）を加え、室温で一晩撹拌し、反応完了後、反応液にジクロロメタンを加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、有機相を水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮して粗製物を得て、粗製物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ４－２（１５０ｍｇ）を得た。
【０２０６】
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４４２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２０７】
ステップ　３：化合物Ａ４－３の合成
化合物Ａ４－２（０．８８ｇ）、３－メルカプトプロピオン酸メチル（０．３６ｇ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（０．２３ｇ），トリ（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０．１８ｇ）、ＤＩＥＡ（０．６６ｍＬ）及びトルエン（５ｍＬ）の混合物を７０℃で一晩撹拌し、反応完了後、濃縮して粗製物を得て、粗製物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物Ａ４－３（０．８ｇ）を得た。
【０２０８】
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４３４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２０９】
ステップ４：化合物Ａ４－４の合成
化合物Ａ４－３（０．３０ｇ）をテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解させ、－７８℃に温度を下げ、３０分間撹拌し、そして１．０Ｍカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液（１．０ｍＬ）を加え、１０分間撹拌した後にヨウ化メチル（０．０９ｍＬ）を加え、－７８℃で２時間撹拌し続け、反応液に水及び酢酸エチルを加えて希釈し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ濃縮して粗製物を得て、粗製物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ４－４（０．２０ｇ）を得た。
【０２１０】
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３６２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２１１】
ステップ５：化合物Ａ４－５の合成
化合物Ａ４－４（０．２ｇ）、アセトニトリル（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）の混合物にペルオキシモノスルホン酸カリウム（０．７１ｇ）を加え、６０℃で２ｈ撹拌し、反応完了後、反応液に酢酸エチルを加えて希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮して粗製物を得て、粗製物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ４－５（０．１８ｇ）を得た。
【０２１２】
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３９４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２１３】
ステップ６：化合物Ａ４の合成
Ａ４－５（０．０６ｇ）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（０．０３ｇ）、クロロ｛［（１Ｒ，２Ｒ）－（－）－２－アミノ－１，２－ジフェニルエチル］（４－トルエンスルホニル）アミノ｝（Ｐ－イソプロピルトルエン）ルテニウム（ＩＩ）（０．０１ｇ）及びギ酸（０．０２ｇ）を加え、室温で一晩撹拌し、反応液にジクロロメタンを加えて希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ濃縮して粗製物を得て、粗製物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ４（０．０３ｇ）を得た。
【０２１４】
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４５１．１６［Ｍ＋Ｈ$^{+}$－Ｈ$_{2}$Ｏ］$^{+}$。

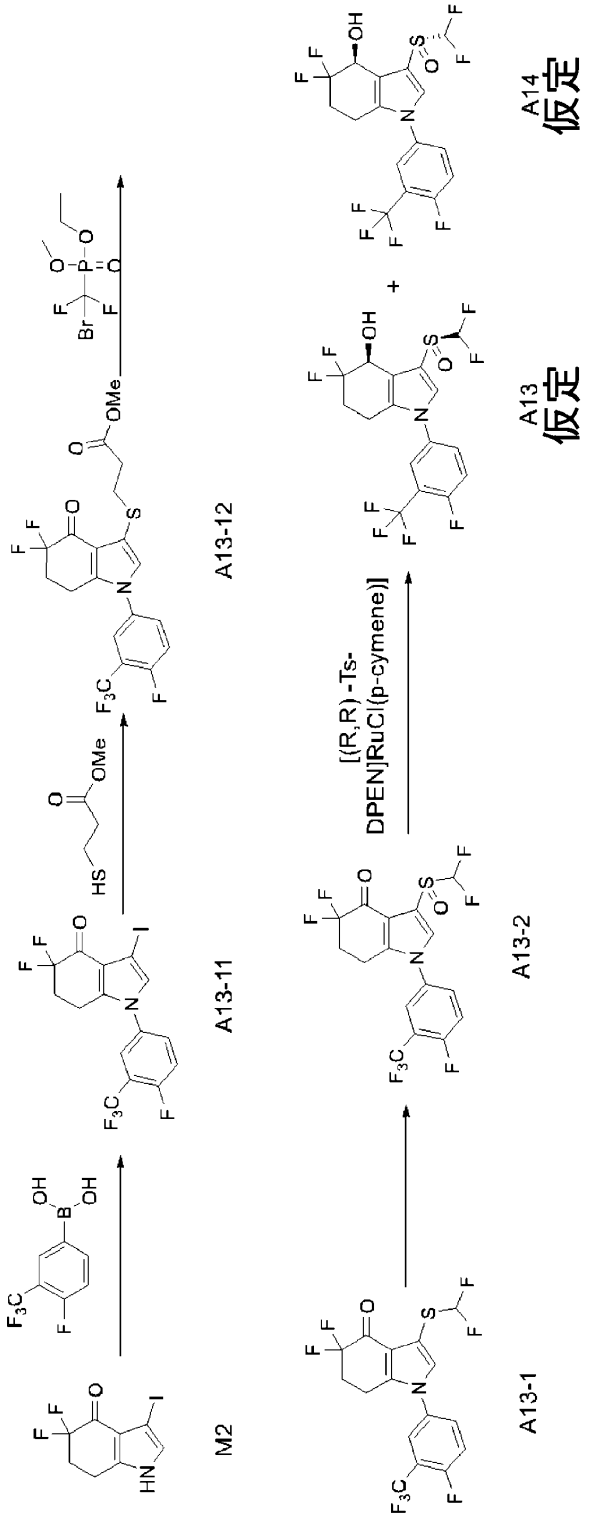
【０２１５】
実施例６　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－３－（（ジフルオロメチル）スルホニル）－５，５－ジフルオロ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オールの合成（化合物Ａ５）
【化４２】



【０２１６】
ステップ１：化合物Ａ５－１の合成
　化合物Ａ４－３（０．２０ｇ）をテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解させ、－７８℃に温度を下げ３０分間撹拌し、１．０Ｍのカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液（０．７ｍＬ）を加え、１０分間撹拌した後にブロモフルオロメチルホスホン酸ジエチル（０．２０ｇ）を加え、－７８℃で２時間撹拌し続け、反応液に水及び酢酸エチルを加えて希釈し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物Ａ５－１（０．１５ｇ）を得た。
【０２１７】
　ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３９８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２１８】
ステップ２：化合物Ａ５－２の合成
　化合物Ａ５－１（０．１５ｇ）、アセトニトリル（２ｍＬ）、ジクロロメタン（２ｍＬ）及び水（４ｍＬ）の混合物に三塩化ルテニウム（０．０１ｇ）及び過ヨウ素酸ナトリウム（０．２４ｇ）を加え、室温で２ｈ撹拌し、反応完了後、反応液に酢酸エチルを加えて希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物Ａ５－２（０．０８ｇ）を得た。
【０２１９】
ステップ３：化合物Ａ５の合成
　化合物Ａ５－２（０．０８ｇ）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（０．０５ｍＬ）、クロロ｛［（１Ｒ，２Ｒ）－（－）－２－アミノ－１，２－ジフェニルエチル］（４－トルエンスルホニル）アミノ｝（Ｐ－イソプロピルトルエン）ルテニウム（ＩＩ）（０．０１ｇ）及びギ酸（０．０３ｇ）を加え、室温で一晩撹拌し、反応液にジクロロメタンを加えて希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物Ａ５（０．０３ｇ）を得た。
【０２２０】
　ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４１４．０５［Ｍ＋Ｈ$^{+}$－Ｈ$_{2}$Ｏ］$^{+}$。
【０２２１】
実施例７及び実施例８　（Ｓ）－３－（（Ｓ）－（ジフルオロメチル）スルフィニル）－５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール（化合物Ａ１３、仮定）及

び（Ｓ）－３－（（Ｒ）－（ジフルオロメチル）スルフィニル）－５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オール（化合物Ａ１４、仮定）の合成

【化４３】



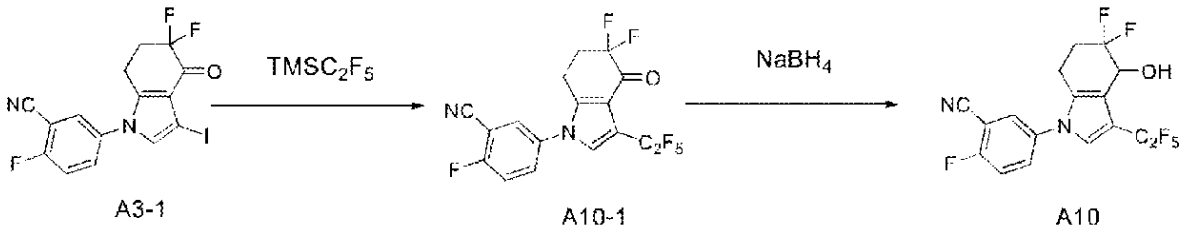
【０２２２】

ステップ１：化合物Ａ１３－１１の合成

３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸を３－トリフルオロメチル－４－フルオロフェニルボロン酸に置き換え、実施例４ステップ１の方法を参照すれば、化合物Ａ１３－１１を得ることができる。

【０２２３】

ステップ２：化合物Ａ１３－１２の合成
化合物Ａ３－１を化合物Ａ１３－１１に置き換え、実施例４ステップ２の方法を参照すれば、化合物１３－１２を得ることができる。
【０２２４】
ステップ３：化合物１３－１の合成
化合物Ａ３－２を化合物１３－１１に置き換え、実施例４ステップ３の方法を参照すれば、化合物１３－１を得ることができる。
【０２２５】
ステップ４：化合物Ａ１３－２の合成
化合物Ａ１３－１（１２０ｍｇ）のアセトニトリル（２ｍＬ）及び水（２ｍＬ）の混合溶液にペルオキシモノスルホン酸カリウム（２１０ｍｇ）を加え、６５℃で一晩撹拌し、反応完了後、冷却させ、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物Ａ１３－２（９０ｍｇ）を得た。
【０２２６】
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４３０．０［Ｍ－Ｈ$^{+}$］$^{-}$。
【０２２７】
ステップ５：化合物Ａ１３及びＡ１４の合成
Ａ１３－２（１００ｍｇ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液にクロロ｛［（１Ｒ，２Ｒ）－（－）－２－アミノ－１，２－ジフェニルエチル］（４－トルエンスルホニル）アミノ｝（Ｐ－イソプロピルトルエン）ルテニウム（ＩＩ）（１０ｍｇ）、トリエチルアミン（０．０６ｍＬ）及びギ酸（０．０３ｇ）を加え、室温で一晩撹拌し、反応液にジクロロメタンを加えて希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ濃縮し、粗製物をＨＰＬＣにより精製し（Ｌｕｎａ　ＰＲＥＰ　Ｃ１８、移動相Ａ：水（０．１％ギ酸）、移動相Ｂ：アセトニトリル（３５％～７０％）、流速：４０ｍＬ／ｍｉｎ、検出波長：２５４ｎｍ、温度：室温）、プレピークを目的化合物Ａ１３（２０ｍｇ）、ポストピークを目的化合物Ａ１４（２０ｍｇ）として収集した。
【０２２８】
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４１６．０７［Ｍ＋Ｈ$^{+}$－Ｈ$_{2}$Ｏ］$^{+}$。
【０２２９】
実施例９　５－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（パーフルオロエチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－フルオロベンゾニトリルの合成（化合物Ａ１０）
【化４４】



A3-1　A10-1　A10

【０２３０】
ステップ１：化合物Ａ１０－１の合成
Ａ３－１（１３０ｍｇ）、ヨウ化第１銅（０．１２ｇ）、フッ化銀（０．０８ｇ）及びジメチルスルホキシド（２ｍＬ）の混合溶液にＴＭＳＣ$_{2}$Ｆ$_{5}$（０．１１ｍＬ）及びピリジン（０．１２ｍＬ）を加え、８０℃で一晩撹拌し、反応液に酢酸エチルを加えて希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物Ａ１０－１（１００ｍｇ）を得た。
【０２３１】
ステップ２：化合物Ａ１０の合成

化合物Ａ１０－１（１００ｍｇ）をメタノール（１ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（１ｍＬ）に溶解させ、氷水浴で０℃に冷却させ、水素化ホウ素ナトリウム（３０ｍｇ）を加え、室温で一晩反応させ、反応液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ１０（９０ｍｇ）を得た。

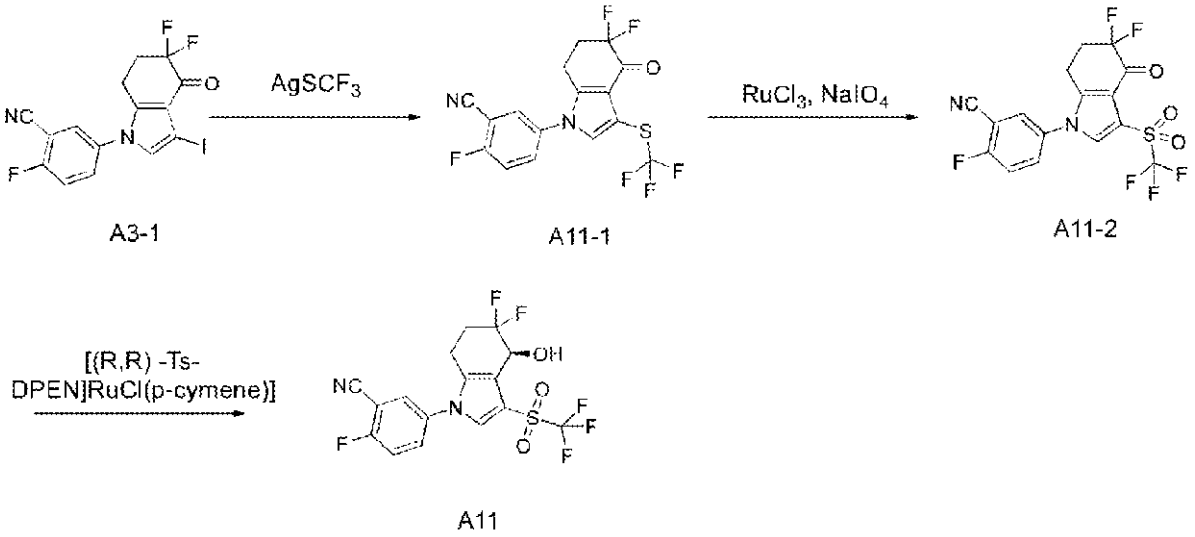
【０２３２】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４５５．１７［Ｍ＋ＨＣＯＯ$^-$］$^-$。

【０２３３】

実施例１０　（Ｓ）－５－（５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－フルオロベンゾニトリルの合成（化合物Ａ１１）

【化４５】



【０２３４】

ステップ１：化合物Ａ１１－１の合成

チオフェン－２－カルボン酸第１銅（２７０ｍｇ）、化合物Ａ３－１（４００ｍｇ）及び銀トリフルオロメタンチオール（３００ｍｇ）の混合物にＮ、Ｎ－ジメチルアセトアミド（２ｍＬ）を加え、１００℃で一晩撹拌し、室温に冷却させ、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ１１－１（２１０ｍｇ）を得た。

【０２３５】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３８９．０［Ｍ－Ｈ$^+$］$^-$。

【０２３６】

ステップ２：化合物Ａ１１－２の合成

化合物Ａ１１－１（１００ｍｇ）のアセトニトリル（２ｍＬ）、ジクロロメタン（２ｍＬ）及び水（４ｍＬ）の混合液に三塩化ルテニウム（０．０１ｇ）及び過ヨウ素酸ナトリウム（０．２２ｇ）を加え、室温で２ｈ撹拌し、反応完了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ１１－２（７０ｍｇ）を得た。

【０２３７】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４２１．０［Ｍ－Ｈ$^+$］$^-$。

【０２３８】

ステップ３：化合物Ａ１１の合成

化合物Ａ１１－２（５０ｍｇ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液にクロロ｛［（１Ｒ，２Ｒ）－（－）－２－アミノ－１，２－ジフェニルエチル］（４－トルエンスルホニル）アミノ｝（Ｐ－イソプロピルトルエン）ルテニウム（ＩＩ）（１０ｍｇ）、トリエチルア

ミン（０．０３ｍＬ）及びギ酸（３０ｍｇ）を加え、室温で一晩撹拌し、反応液をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ１１（１０ｍｇ）を得た。

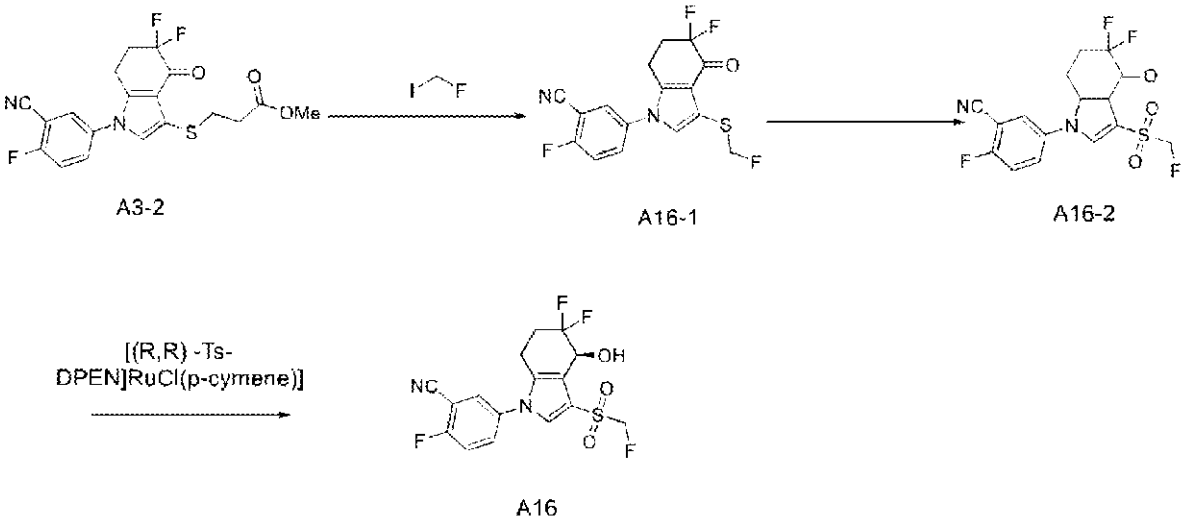
【０２３９】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４６９．１０［Ｍ＋ＨＣＯＯ－］－。

【０２４０】

実施例１１　（Ｓ）－５－（５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－フルオロベンゾニトリルの合成（化合物Ａ１６）

【化４６】



【０２４１】

ステップ１：化合物Ａ１６－１の合成

－７８℃の条件下で、化合物Ａ３－２（１２０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液に、１．０Ｍのカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液（０．４４ｍＬ）を加え、１０分間撹拌してからフルオロヨウ化メチル（７０ｍｇ）を加え、２時間撹拌し続け、反応液に水及び酢酸エチルを加えて希釈し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ１６－１（８０ｍｇ）を得た。

【０２４２】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３５３．０［Ｍ－Ｈ＋］－。

【０２４３】

ステップ２：化合物Ａ１６－２の合成

化合物Ａ１６－１（６０ｍｇ）のアセトニトリル（３ｍＬ）及び水（３ｍＬ）の混合溶液にペルオキシモノスルホン酸カリウム（０．６３ｇ）を加え、６０℃で一晩撹拌し、反応完了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ１６－２（５０ｍｇ）を得た。

【０２４４】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３８５．０［Ｍ－Ｈ＋］－。

【０２４５】

ステップ３：化合物Ａ１６の合成

化合物Ａ１６－２（７０ｍｇ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（０．０５ｍＬ）を加え、クロロ｛［（１Ｒ，２Ｒ）－（－）－２－アミノ－１，２－ジフェニルエチル］（４－トルエンスルホニル）アミノ｝（Ｐ－イソプロピルトルエン）ルテ

ニウム（ＩＩ）（１０ｍｇ）及びギ酸（２０ｍｇ）を加え、室温で一晩撹拌し、反応液をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ１６（３０ｍｇ）を得た。

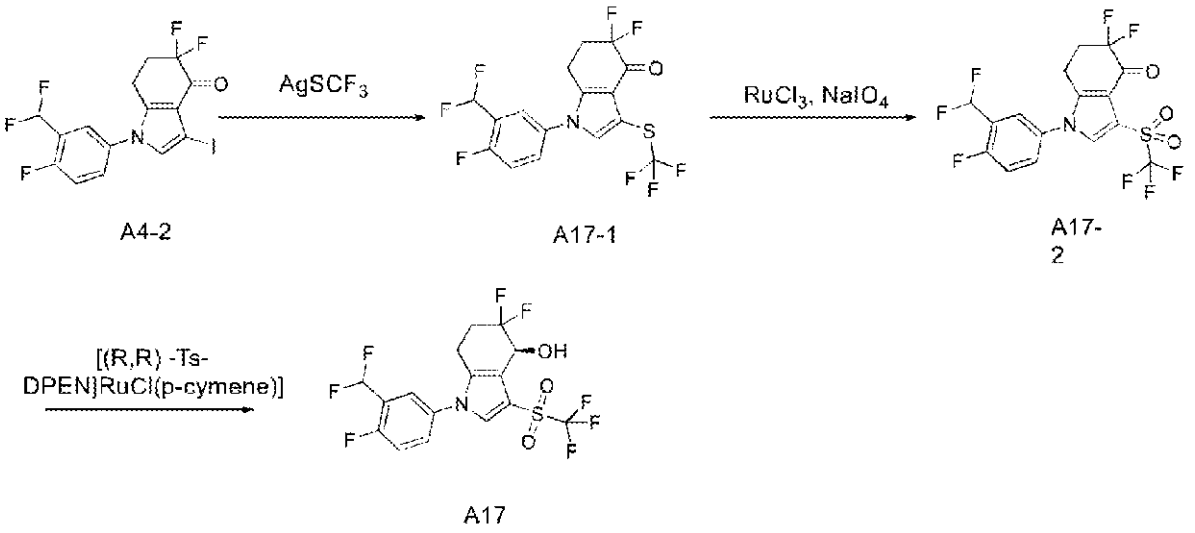
【０２４６】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４３３．１６［Ｍ＋ＨＣＯＯ$^-$］$^-$。

【０２４７】

実施例１２　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オールの合成（化合物Ａ１７）

【化４７】



【０２４８】

ステップ１：化合物Ａ１７－１の合成

チオフェン－２－カルボン酸第１銅（１４０ｍｇ）、化合物Ａ４－２（２２０ｍｇ）及び銀トリフルオロメタンチオール（１６０ｍｇ）の混合物にＮ、Ｎ－ジメチルアセトアミド（５ｍＬ）を加え、１００℃で一晩撹拌し、室温に冷却させ、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物Ａ１７－１（１６０ｍｇ）を得た。

【０２４９】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４１６．０［Ｍ＋Ｈ$^+$］$^+$。

【０２５０】

ステップ２：化合物Ａ１７－２の合成

化合物Ａ１７－１（０．１７ｇ）のアセトニトリル（３ｍＬ）、ジクロロメタン（３ｍＬ）及び水（６ｍＬ）の混合液に三塩化ルテニウム（０．０１ｇ）及び過ヨウ素酸ナトリウム（０．４４ｇ）を加え、室温で一晩撹拌し、反応完了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ１７－２（０．０７ｇ）を得た。

【０２５１】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４４６．０［Ｍ－Ｈ$^+$］$^-$。

【０２５２】

ステップ３：化合物Ａ１７の合成

Ａ１７－２（７０ｍｇ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液にクロロ｛［（１Ｒ，２Ｒ）－（－）－２－アミノ－１，２－ジフェニルエチル］（４－トルエンスルホニル）アミノ｝（Ｐ－イソプロピルトルエン）ルテニウム（ＩＩ）（１０ｍｇ）、トリエチルアミン（０．０４ｍＬ）及びギ酸（０．０２ｇ）を加え、室温で一晩撹拌し、反応液をジクロロメ

タンで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ１７（６０ｍｇ）を得た。

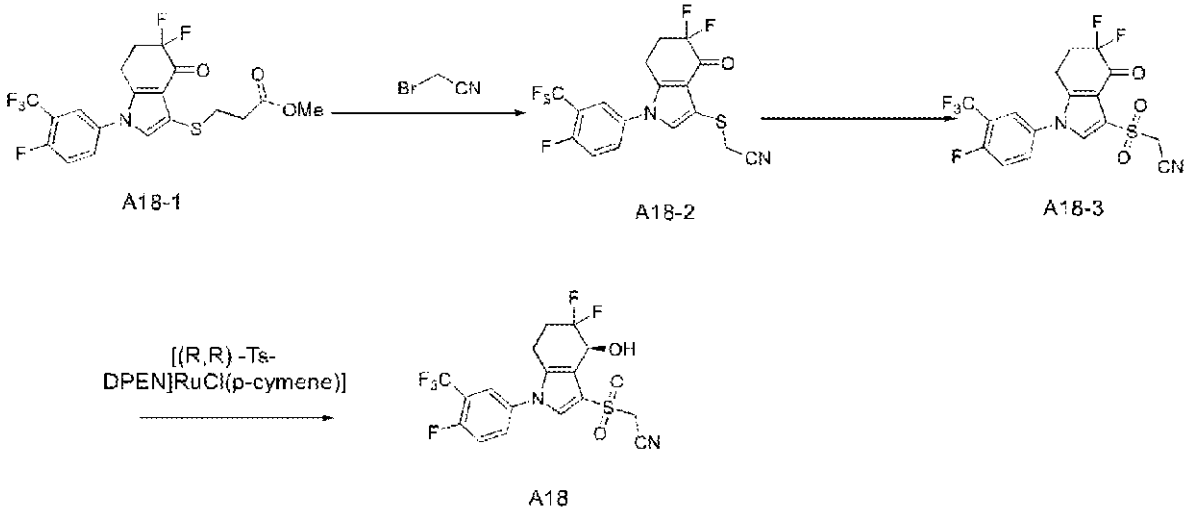
【０２５３】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４９４．１２［Ｍ＋ＨＣＯＯ－］－。

【０２５４】

実施例１３　（Ｓ）－２－（（５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）スルホニル）アセトニトリルの合成（化合物Ａ１８）

【化４８】



【０２５５】

ステップ１：化合物Ａ１８－２の合成

－７８℃の条件下で、Ａ１８－１（１６０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液に１．０Ｍのカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液（０．５ｍＬ）を加え、１０分間撹拌した後にブロモアセトニトリル（６０ｍｇ）を加え、２時間撹拌し続け、反応液に水及び酢酸エチルを加えて希釈し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ１８－２（１２０ｍｇ）を得た。

【０２５６】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４０５［Ｍ＋Ｈ＋］＋。

【０２５７】

ステップ２：化合物Ａ１８－３の合成

化合物Ａ１８－２（１２０ｍｇ）のアセトニトリル（３ｍＬ）及び水（３ｍＬ）の混合液にペルオキシモノスルホン酸カリウム（４５７ｍｇ）を加え、６０℃で２ｈ撹拌し、反応完了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ１８－３（１００ｍｇ）を得た。

【０２５８】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４３５［Ｍ－Ｈ＋］－。

【０２５９】

ステップ３：化合物Ａ１８の合成

化合物Ａ１８－３（１００ｍｇ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（０．０６ｍＬ）、クロロ｛［（１Ｒ，２Ｒ）－（－）－２－アミノ－１，２－ジフェニルエチル］（４－トルエンスルホニル）アミノ｝（Ｐ－イソプロピルトルエン）ルテニウム（ＩＩ）（１０ｍｇ）及びギ酸（３０ｍｇ）を加え、室温で一晩撹拌し、反応液をジク

ロロメタンで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ１８（５０ｍｇ）を得た。

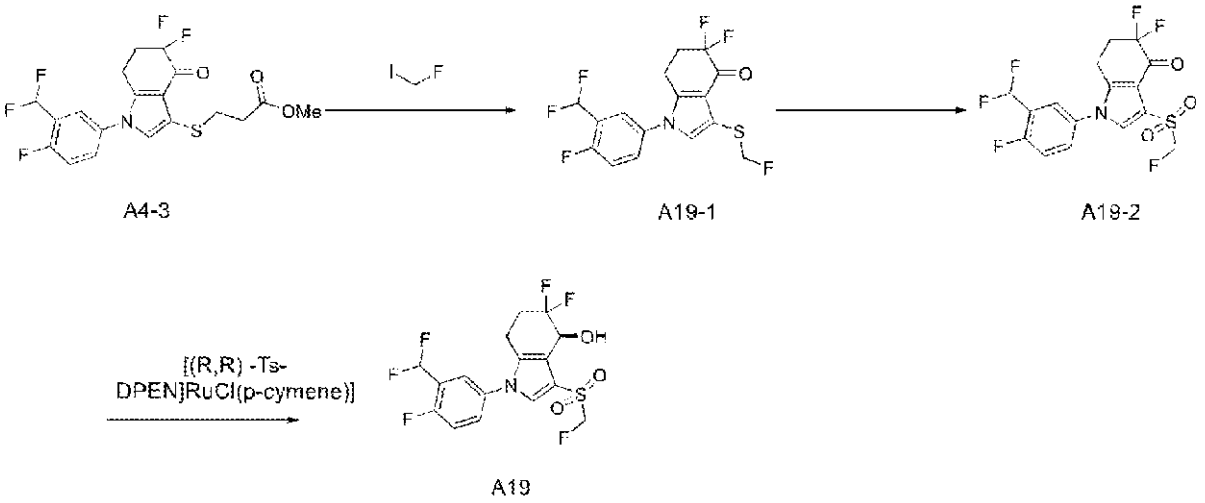
【０２６０】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４３７．１２［Ｍ－Ｈ$^{-}$］$^{-}$。

【０２６１】

実施例１４　（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－３－（（フルオロメチル）スルホニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－４－オールの合成（化合物Ａ１９）

【化４９】



【０２６２】

ステップ１：化合物Ａ１９－１の合成

－７８℃の条件下で、化合物Ａ４－３（２７０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液に１．０Ｍのカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液（１．０ｍＬ）を加え、１０分間撹拌した後にフルオロヨウ化メチル（０．１５ｇ）を加え、該温度に維持して２時間撹拌し続け、反応液に水及び酢酸エチルを加えて希釈し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ１９－１（１８０ｍｇ）を得た。

【０２６３】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３８０［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$。

【０２６４】

ステップ２：化合物Ａ１９－２の合成

化合物Ａ１９－１（１９０ｍｇ）のアセトニトリル（４ｍＬ）／水（４ｍＬ）溶液にペルオキシモノスルホン酸カリウム（１．８５ｇ）を加え、６０℃で３ｈ撹拌し、反応完了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ１９－２（１５０ｍｇ）を得た。

【０２６５】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４１２［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$。

【０２６６】

ステップ３：化合物Ａ１９の合成

化合物Ａ１９－２（１５０ｍｇ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（０．１１ｍＬ）、クロロ｛［（１Ｒ，２Ｒ）－（－）－２－アミノ－１，２－ジフェニルエチル］（４－トルエンスルホニル）アミノ｝（Ｐ－イソプロピルトルエン）ルテニウム（ＩＩ）（２０ｍｇ）及びギ酸（５０ｍｇ）を加え、室温で一晩撹拌し、反応液をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロ

マトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ１９（９０ｍｇ）を得た。

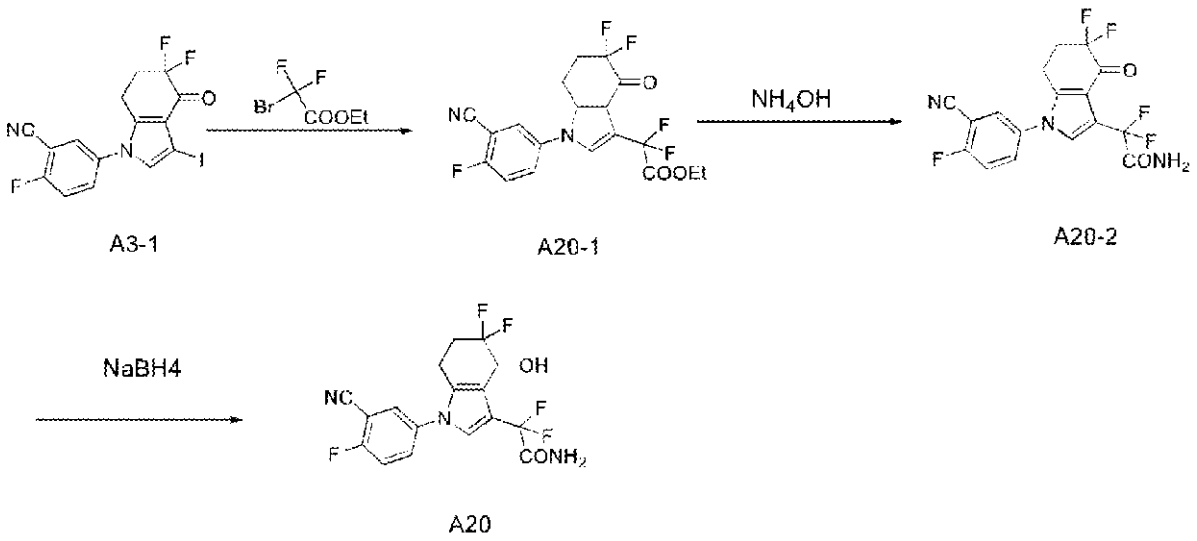
【０２６７】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４５８．１１［Ｍ＋ＨＣＯＯ－］－。

【０２６８】

実施例１５　２－（１－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジフルオロアセトアミドの合成（化合物Ａ２０）

【化５０】



【０２６９】

ステップ１：化合物Ａ２０－１の合成

ブロモジフルオロ酢酸エチル（１００ｍｇ）のジメチルスルホキシド（１ｍＬ）溶液に銅粉（３０ｍｇ）及び化合物Ａ３－１（１００ｍｇ）を加え、９５℃で一晩撹拌し、室温に冷却させ、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物Ａ２０－１（７０ｍｇ）を得た。

【０２７０】

ステップ２：化合物Ａ２０－２の合成

化合物Ａ２０－１（７０ｍｇ）のメタノール（１ｍＬ）溶液に７ｍｏｌ／Ｌのアミノメタノール溶液（０．４９ｍＬ）を加え、室温で４時間撹拌し、反応液を濃縮して目的化合物Ａ２０－２を得て、さらに精製せずに次のステップで直接使用した。

【０２７１】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３８４．１［Ｍ＋Ｈ＋］＋。

【０２７２】

ステップ３：化合物Ａ２０の合成

Ａ２０－２（７０ｍｇ）をメタノール（１ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（１ｍＬ）に溶解させ、氷水浴で冷却させた後に、水素化ホウ素ナトリウム（２０ｍｇ）を加え、室温で一晩反応させ、反応完了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ２０（４０ｍｇ）を得た。

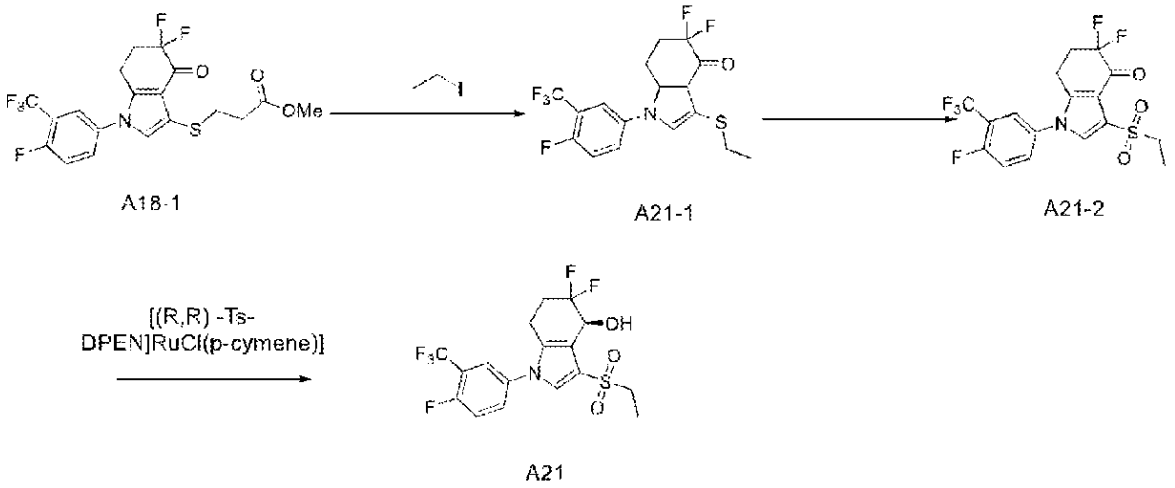
【０２７３】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４３０．０［Ｍ＋ＨＣＯＯ－］－。

【０２７４】

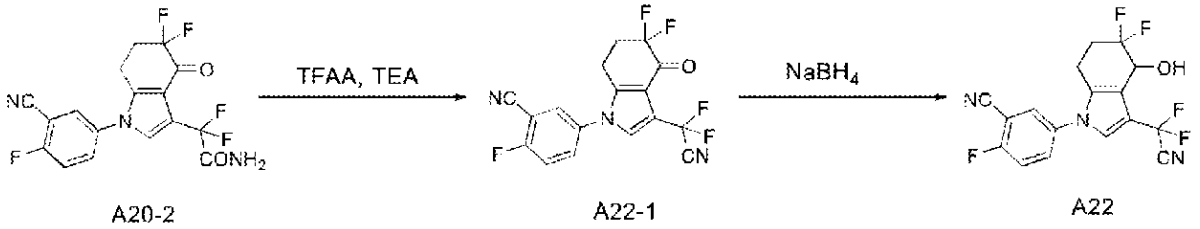
実施例１６　（Ｓ）－３－（エチルスルホニル）－５，５－ジフルオロ－１－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－

インドール－４－オールの合成（化合物Ａ２１）
【化５１】



【０２７５】
ステップ１：化合物Ａ２１－１の合成
－７８℃の条件下、化合物Ａ１８－１（１８０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液に１．０Ｍのカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液（０．６ｍＬ）を加え、１０分間撹拌した後にヨウ化エチル（９０ｍｇ）を加え、反応液を２時間撹拌し、反応液を水及び酢酸エチルで希釈し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ２１－１（１５０ｍｇ）を得た。
【０２７６】
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３９４［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$。
【０２７７】
ステップ２：化合物Ａ２１－２の合成
化合物Ａ２１－１（１５０ｍｇ）、アセトニトリル（５ｍＬ）及び水（５ｍＬ）の混合物にペルオキシモノスルホン酸カリウム（０．７ｇ）を加え、６０℃で２ｈ撹拌し、反応完了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ２１－２（１５０ｍｇ）を得た。
【０２７８】
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４２４［Ｍ－Ｈ$^{+}$］$^{-}$。
【０２７９】
ステップ３：化合物Ａ２１の合成
化合物Ａ２１－２（１５０ｍｇ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（０．１０ｍＬ）、クロロ｛［（１Ｒ，２Ｒ）－（－）－２－アミノ－１，２－ジフェニルエチル］（４－トルエンスルホニル）アミノ｝（Ｐ－イソプロピルトルエン）ルテニウム（ＩＩ）（２０ｍｇ）及びギ酸（５０ｍｇ）を加え、室温で一晩撹拌し、反応液をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ２１（６０ｍｇ）を得た。
【０２８０】
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４７２．１５［Ｍ＋ＨＣＯＯ$^{-}$］$^{-}$。
【０２８１】
実施例１７　５－（３－（シアノジフルオロメチル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－２－フルオロベンゾニトリルの合成（化合物Ａ２２）

【化５２】



【０２８２】

ステップ１：化合物Ａ２２－１の合成

化合物Ａ２０－２（０．７ｇ）のジクロロメタン（２ｍＬ）溶液を０℃に冷却させ、そしてトリエチルアミン（０．０７ｍＬ）及びトリフルオロ酢酸無水物（０．０７ｍＬ）を加え、５０℃で一晩撹拌し、濃縮して目的化合物Ａ２２－１を得て、さらに精製せずに次のステップで直接使用した。

【０２８３】

ステップ２：化合物Ａ２２の合成

化合物Ａ２２－１（６０ｍｇ）をメタノール（１ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（１ｍＬ）に溶解した溶液に水素化ホウ素ナトリウム（２０ｍｇ）を加え、室温で一晩反応させ、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ２２（２０ｍｇ）を得た。

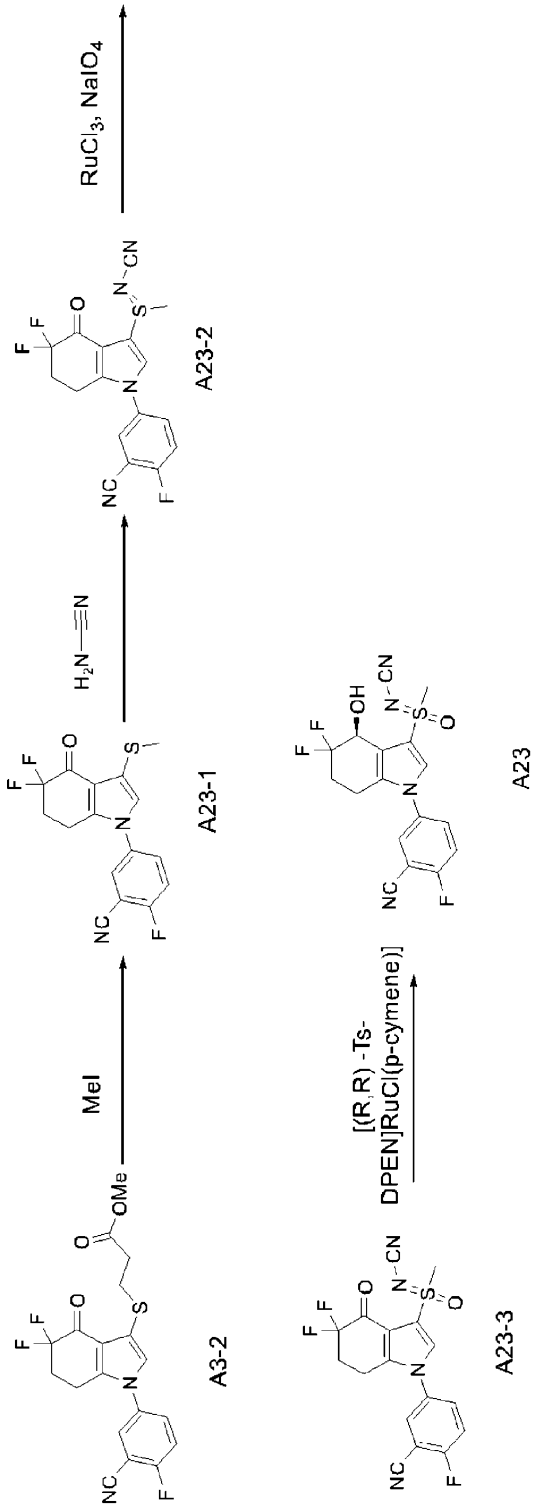
【０２８４】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４１２．０［Ｍ＋ＨＣＯＯ－］－。

【０２８５】

実施例１８　Ｎ－（（（Ｓ）－１－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）（メチル）（オキソ）－１６－スルフィノ）シアナミドの合成（化合物Ａ２３）

【化５３】



【０２８６】

ステップ１：化合物Ａ２３－１の合成

－７８℃の条件下で、化合物Ａ３－２（１８０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液に１．０Ｍのカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液（０．７ｍＬ）を加え、１０分間撹拌した後にヨウ化メチル（９０ｍｇ）を加え、反応液を２時間撹拌し、反応液を水及び酢酸エチルで希釈し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ２３－１（１１６ｍｇ）を得た。

【０２８７】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３３７［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$。

【０２８８】

ステップ２：化合物Ａ２３－２の合成

化合物Ａ２３－１（２００ｍｇ）のアセトニトリル（５ｍＬ）溶液にシアナミド（４０ｍｇ）及びヨードベンゼンジアセタート（２５０ｍｇ）を加え、室温で一晩撹拌し、濃縮し、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ２３－２（１２０ｍｇ）を得た。

【０２８９】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３７７［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$。

【０２９０】

ステップ３：化合物Ａ２３－３の合成

化合物Ａ２３－２（１２０ｍｇ）をアセトニトリル（２ｍＬ）、ジクロロメタン（２ｍＬ）及び水（４ｍＬ）に溶解した混合液に三塩化ルテニウム（１０ｍｇ）及び過ヨウ素酸ナトリウム（３７０ｍｇ）を加え、室温で４時間撹拌し、反応完了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ２３－３（４０ｍｇ）を得た。

【０２９１】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３９３．０［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$。

【０２９２】

ステップ４：化合物Ａ２３の合成

化合物Ａ２３－３（４０ｍｇ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液にクロロ｛［（１Ｒ，２Ｒ）－（－）－２－アミノ－１，２－ジフェニルエチル］（４－トルエンスルホニル）アミノ｝（Ｐ－イソプロピルトルエン）ルテニウム（ＩＩ）（１０ｍｇ）、トリエチルアミン（０．０３ｍＬ）及びギ酸（１４ｍｇ）を加え、室温で一晩撹拌し、反応液をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物Ａ２３（１０ｍｇ）を得た。

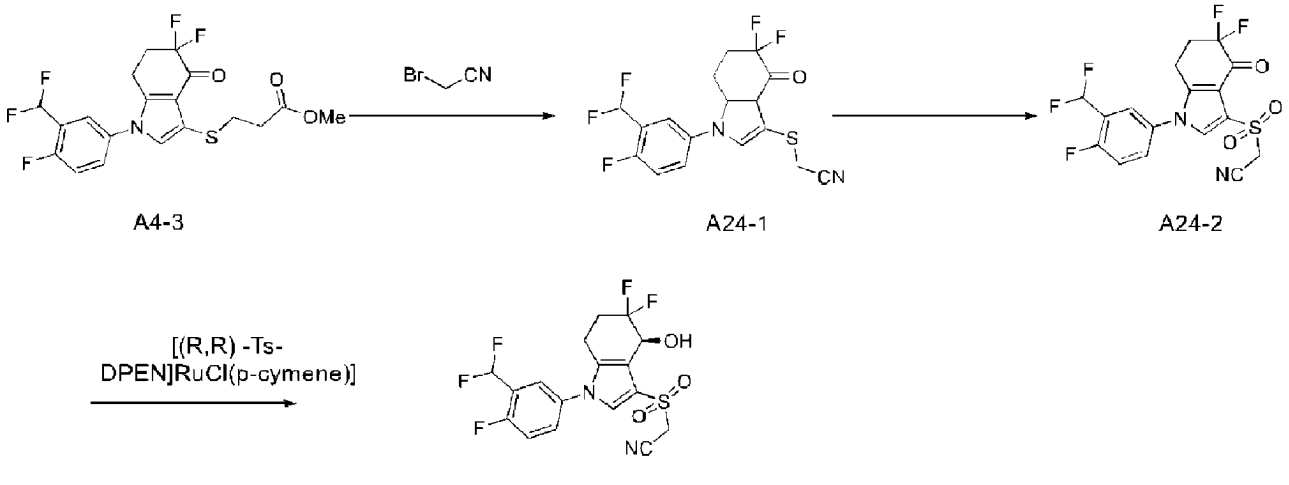
【０２９３】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３９５．１１［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$。

【０２９４】

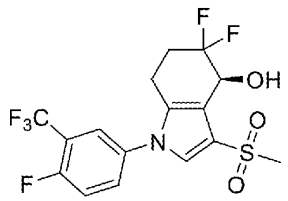
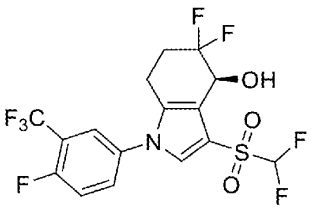
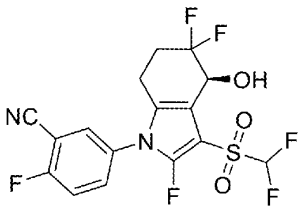
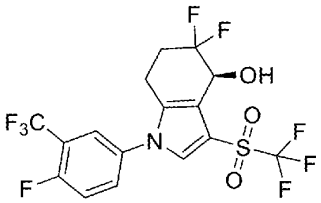
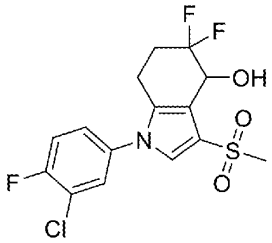
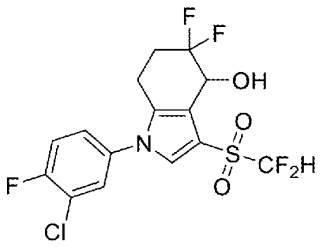
実施例１９　（Ｓ）－２－（（１－（３－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル）スルホニル）アセトニトリルの合成（化合物Ａ２４）

【化５４】

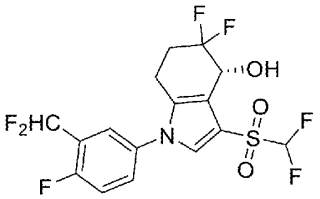
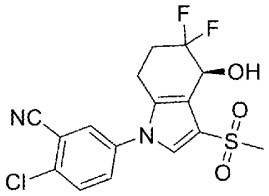
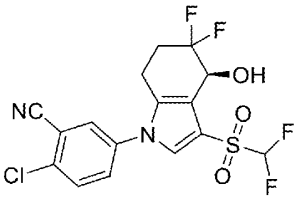
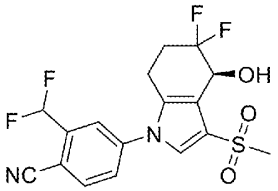
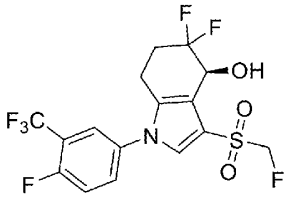
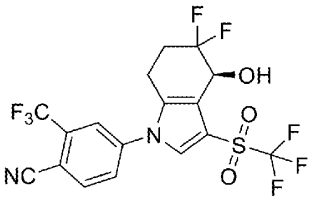
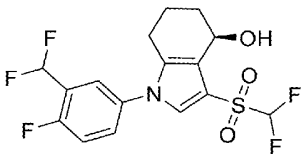


【０２９５】
ステップ１：化合物Ａ２４－１の合成
－７８℃の条件下で、Ａ４－３（０．８６ｇ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液に１．０Ｍのカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液（３．０ｍＬ）を加え、１０分間撹拌した後にブロモアセトニトリル（０．３６ｇ）を加え、反応液を２時間撹拌し続け、反応液を水及び酢酸エチルで希釈し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物Ａ２４－１（０．３８ｇ）を得た。
【０２９６】
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３８７［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$。
【０２９７】
ステップ２：化合物Ａ２４－２の合成
化合物Ａ２４－１（０．３８ｇ）をアセトニトリル（６ｍＬ）及び水（６ｍＬ）に溶解した混合液にペルオキシモノスルホン酸カリウム（３．６ｇ）を加え、６０℃で一晩撹拌し、反応完了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ２４－２（０．３４ｇ）を得た。
【０２９８】
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４１７［Ｍ－Ｈ$^{+}$］$^{-}$。
【０２９９】
ステップ３：化合物Ａ２４の合成
化合物Ａ２４－２（０．３４ｇ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（０．２３ｍＬ）、クロロ｛［（１Ｒ，２Ｒ）－（－）－２－アミノ－１，２－ジフェニルエチル］（４－トルエンスルホニル）アミノ｝（Ｐ－イソプロピルトルエン）ルテニウム（ＩＩ）（０．０８ｇ）及びギ酸（０．１１ｇ）を加え、室温で一晩撹拌し、反応液をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）により精製して、目的化合物Ａ２４（０．１８ｇ）を得た。
【０３００】
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４１９［Ｍ－Ｈ$^{-}$］$^{-}$。
【０３０１】
実施例１～実施例１９に実質的に類似している方法を用いて、以下の実施例を製造した。
【０３０２】

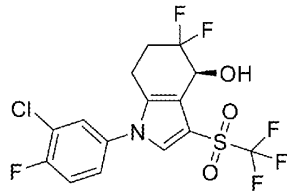
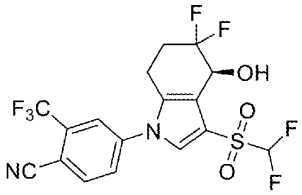
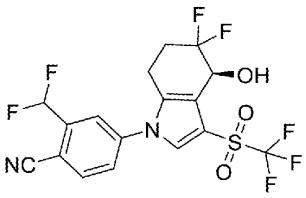
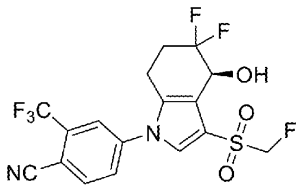
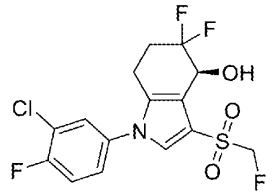
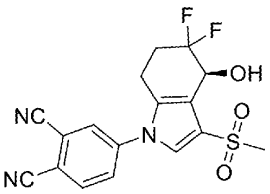
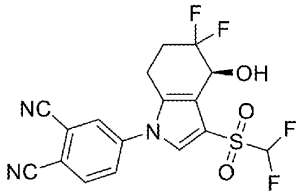
【表１－１】

実施例の番号	構造式	化合物の名称	ESI-MS
20		(*S*)-5,5-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(メチルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	[M+HCOO$^-$]$^-$: 458
21		(*S*)-3-((ジフルオロメチル)スルホニル)-5,5-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	[M+HCOO$^-$]$^-$: 494
22		(*S*)-5-(3-((ジフルオロメチル)スルホニル)-2,5,5-トリフルオロエーテル-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル	[M+HCOO$^-$]$^-$: 469
23		(*S*)-5,5-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	[M+HCOO$^-$]$^-$: 512
24		1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-3-(メチルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	[M+HCOO$^-$]$^-$: 424
25		1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-((ジフルオロメチル)スルホニル)-5,5-ジフルオロ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	[M+HCOO$^-$]$^-$: 460

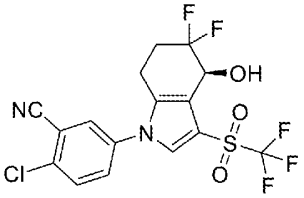
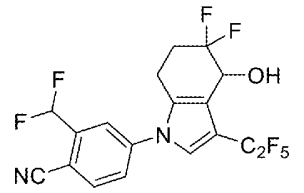
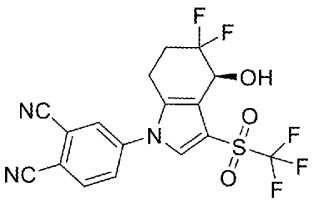
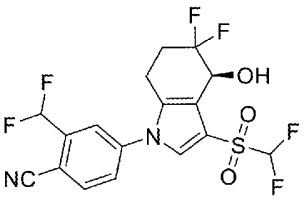
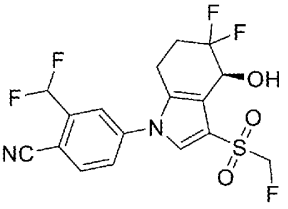
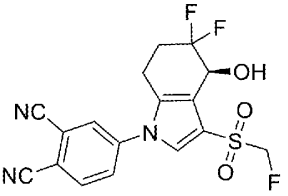
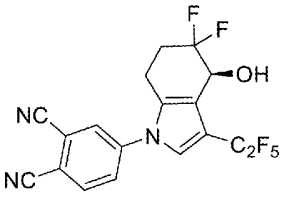
【表１－２】

26		(*R*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-3-((ジフルオロメチル)スルホニル)-5,5-ジフルオロ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	$[M+HCOO^-]^-$: 476
27		(*S*)-2-クロロ-5-(5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-3-(メチルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)ベンゾニトリル	$[M+HCOO^-]^-$: 431
28		(*S*)-2-クロロ-5-(3-((ジフルオロメチル)スルホニル)-5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)ベンゾニトリル	$[M+HCOO^-]^-$: 467
29		(*S*)-4-(5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-3-(メチルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)-2-(ジフルオロメチル)-ベンゾニトリル	$[M+HCOO^-]^-$: 447
30		(*S*)-5,5-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((フルオロメチル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	$[M+HCOO^-]^-$: 476
31		(*S*)-4-(5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル	$[M+HCOO^-]^-$: 519
32		(*R*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-3-((ジフルオロメチル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	$[M+HCOO^-]^-$: 440

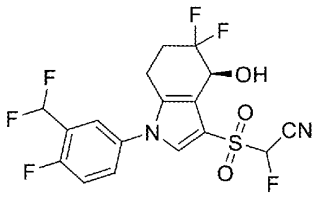
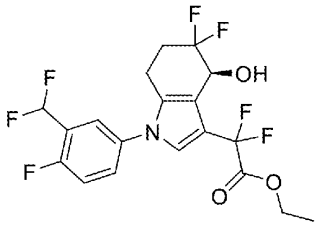
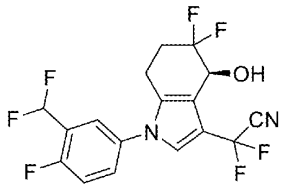
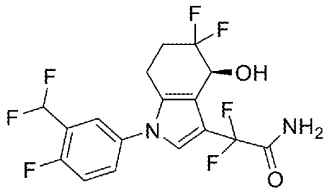
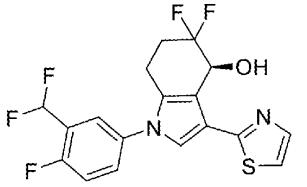
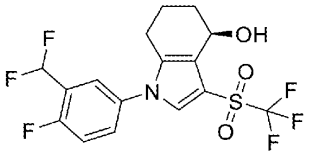
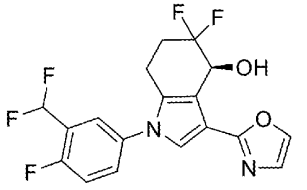
【表１－３】

33		(*S*)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	[M+HCOO$^-$]$^-$: 478
34		(*S*)-4-(3-((ジフルオロメチル)スルホニル)-5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル	[M+HCOO$^-$]$^-$: 501
35		(*S*)-4-(5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)-2-(ジフルオロメチル)ベンゾニトリル	[M+HCOO$^-$]$^-$: 501
36		(*S*)-4-(5,5-ジフルオロ-3-((フルオロメチル)スルホニル)-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル	[M+HCOO$^-$]$^-$: 483
37		(*S*)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-3-((フルオロメチル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	[M+HCOO$^-$]$^-$: 442
38		(*S*)-4-(5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-3-(メチルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)フタロニトリル	[M+HCOO$^-$]$^-$: 422
39		(*S*)-4-(3-((ジフルオロメチル)スルホニル)-5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)フタロニトリル	[M+HCOO$^-$]$^-$: 458

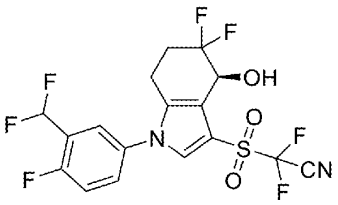
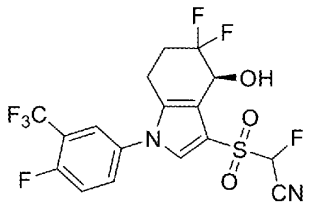
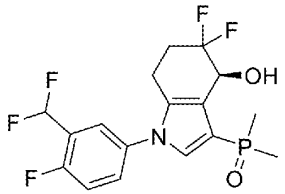
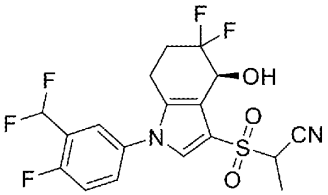
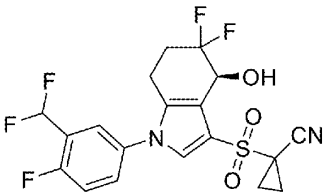
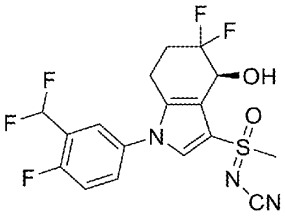
【表１－４】

40		(*S*)-2-クロロ-5-(5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)ベンゾニトリル	[M+HCOO$^-$]$^-$: 485
41		4-(5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-3-(パーフルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)-2-(ジフルオロメチル)ベンゾニトリル	[M+HCOO$^-$]$^-$: 487
42		(*S*)-4-(5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)フタロニトリル	[M+HCOO$^-$]$^-$: 476
43		(*S*)-2-(ジフルオロメチル)-4-(3-((ジフルオロメチル)スルホニル)-5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)ベンゾニトリル	[M+H$^+$]$^+$: 483
44		(*S*)-4-(5,5-ジフルオロ-3-((フルオロメチル)スルホニル)-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)-2-(ジフルオロメチル)ベンゾニトリル	[M+HCOO$^-$]$^-$: 465
45		(*S*)-4-(5,5-ジフルオロ-3-((フルオロメチル)スルホニル)-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)フタロニトリル	[M+HCOO$^-$]$^-$: 440
46		(*S*)-4-(5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-3-(パーフルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)フタロニトリル	[M+HCOO$^-$]$^-$: 462

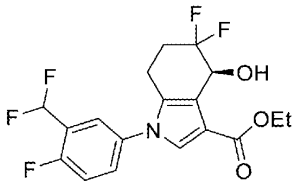
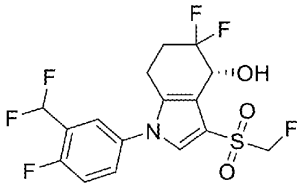
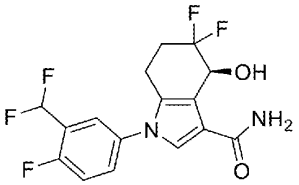
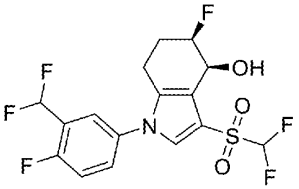
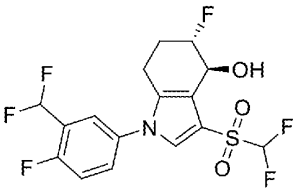
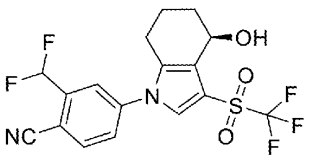
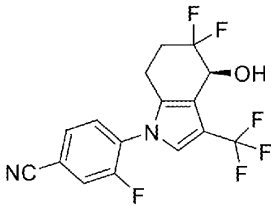
【表１－５】

47		2-(((*S*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-3-イル)スルホニル)-2-フルオロアセトニトリル	[M-H]⁻：437
48		(*S*)-2-(1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-3-イル)-2,2-ジフルオロ酢酸エチル	[M+HCOO⁻]⁻：484
49		(*S*)-2-(1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-3-イル)-2,2-ジフルオロアセトニトリル	[M+HCOO⁻]⁻：437
50		(*S*)-2-(1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-3-イル)-2,2-ジフルオロアセトアミド	[M-H]⁻：409
51		(*S*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-3-(チアゾール-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	[M+H⁺]⁺：401
52		(*R*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	[M+H⁺-H_2O]⁺：396
53		(*S*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-3-(オキサゾール-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	[M+H⁺]⁺：401

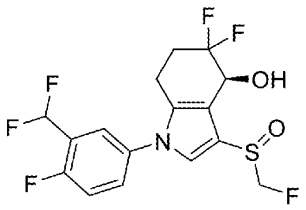
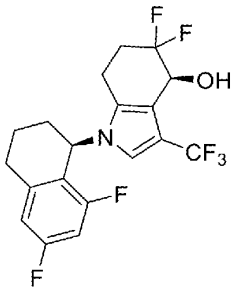
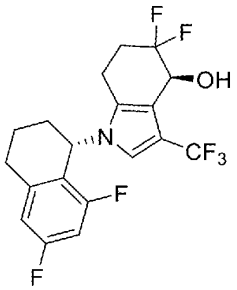
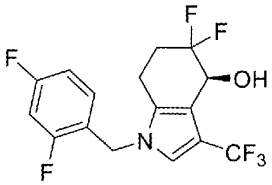
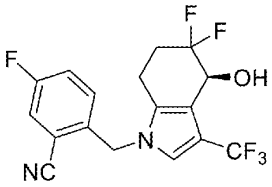
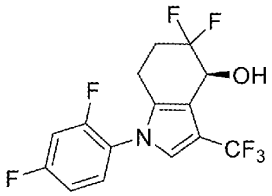
【表１－６】

54		(*S*)-2-((1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-3-イル)スルホニル)-2,2-ジフルオロアセトニトリル	$[M-H^+]^-$ ：455
55		2-(((*S*)-5,5-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-3-イル)スルホニル)-2-フルオロアセトニトリル	$[M-H^+]^-$ ：455
56		(*S*)-(1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-3-イル) ジメチルホスフィンオキシドメチル	$[M+H^+]^+$ ：394
57		2-(((*S*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-3-イル)スルホニル) プロピオニトリル	$[M-H^+]^-$ ：433
58		(*S*)-1-((1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-3-イル)スルホニル) シクロプロパン-1-ニトリル	$[M+HCOO^-]^-$ ：491
59		*N*-(((*S*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-3-イル)(メチル)(オキソ)-16-スルフィノ)シアナミド	$[M+H^+]^+$ ：420

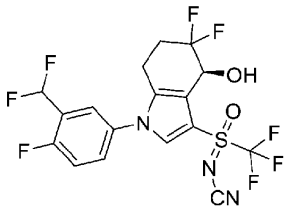
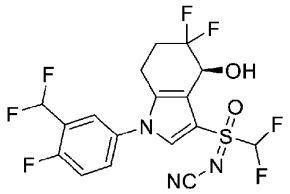
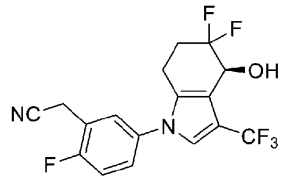
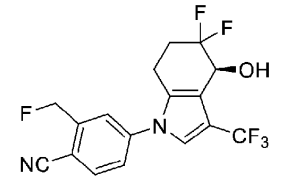
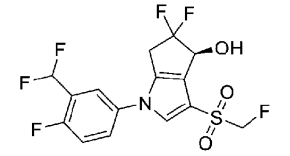
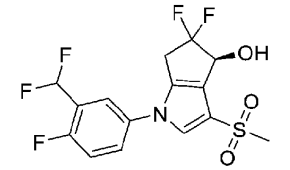
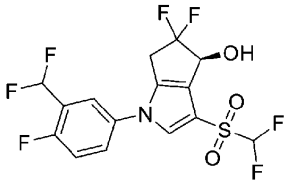
【表１－７】

60		(*S*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-3-カルボン酸エチル	$[M+H^+-H_2O]^+$ ：372
61		(*R*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-3-((フルオロメチル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	$[M+HCOO^-]^-$ ：458
62		(*S*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-3-ホルムアミド	$[M+H^+-H_2O]^+$ ：343
63		(4*S*,5*R*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-3-((ジフルオロメチル)スルホニル)-5-フルオロ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	$[M+HCOO^-]^-$ ：458
64		(4*S*,5*S*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-3-((ジフルオロメチル)スルホニル)-5-フルオロ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	$[M+HCOO^-]^-$ ：458
65		(*R*)-2-(ジフルオロメチル)-4-(4-ヒドロキシ-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)ベンゾニトリル	$[M+HCOO^-]^-$ ：458
66		(*S*)-4-(5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル	$[M+HCOO^-]^-$ ：405

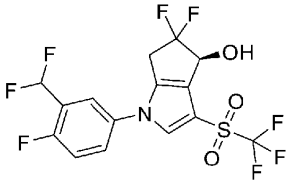
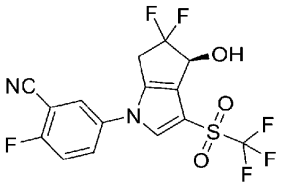
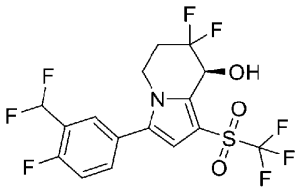
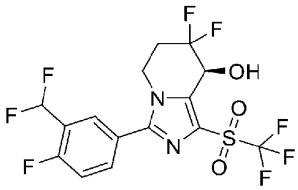
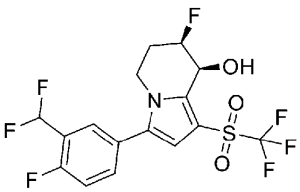
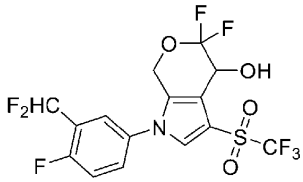
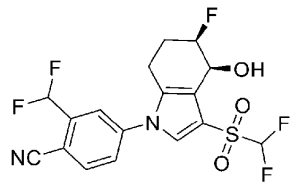
【表１－８】

67		(4*S*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-3-((フルオロメチル)スルフィニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	$[M+HCOO^-]^-$: 442
68		(*S*)-1-((*R*)-6,8-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル-イル)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	$[M+H^+-H_2O]^+$: 390
69		(*S*)-1-((*S*)-6,8-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル-イル)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	$[M+H^+-H_2O]^+$: 390
70		(*S*)-1-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	$[M+H^+-H_2O]^+$: 350
71		(*S*)-2-((5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)メチル)-5-フルオロベンゾニトリル	$[M+H^+-H_2O]^+$: 357
72		(*S*)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	$[M+H^+-H_2O]^+$: 336

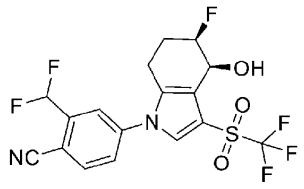
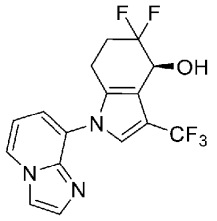
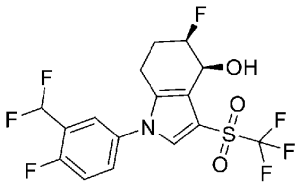
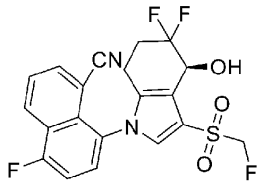
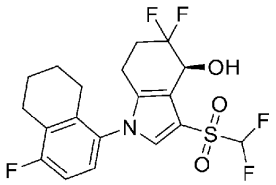
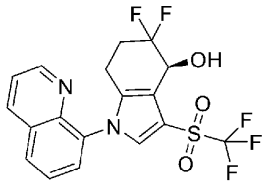
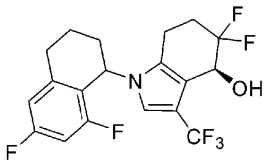
【表１－９】

73		*N*-(((*S*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-3-イル)(オキシ)(トリフルオロメチル)-l6-スルファノン)シアナミド	$[M+H^+-H_2O]^+$ ：456
74		*N*-((ジフルオロメチル)((*S*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-3-イル)(オキソ)-16-スルファノン)シアナミド	$[M+H^+-H_2O]^+$ ：438
75		(*S*)-2-(5-(5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)-2-フルオロフェニル)アセトニトリル	$[M+H^+-H_2O]^+$ ：357
76		(*S*)-4-(5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)-2-(フルオロメチル)ベンゾニトリル	$[M+H^+-H_2O]^+$ ：357
77		(*S*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-3-((フルオロメチル)スルホニル)-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタジエン[*b*]ピロール-4-オール	$[M+H^+-H_2O]^+$ ：382
78		(*S*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-3-(メチルスルホニル)-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタジエン[*b*] ピロール-4-オール	$[M+H^+-H_2O]^+$ ：364
79		(*S*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-3-((ジフルオロメチル)スルホニル)-5,5-ジフルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタジエン[*b*] ピロール-4-オール	$[M+H^+-H_2O]^+$ ：400

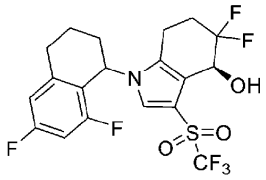
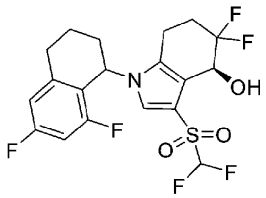
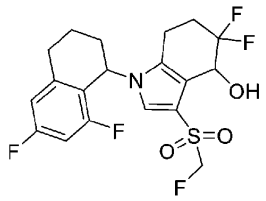
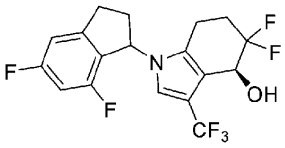
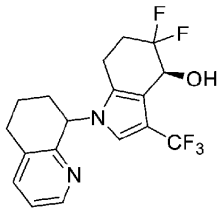
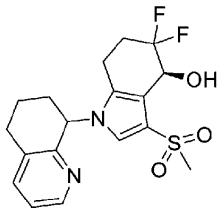
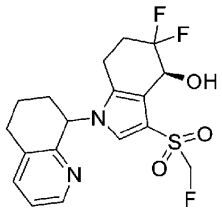
【表１－１０】

80		(*S*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタジエン[*b*]ピロール-4-オール	$[M+H^+-H_2O]^+$：418
81		(*S*)-5-(5,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)-5,6-ジヒドロシクロペンタジエン[*b*]ピロール-1(4*H*)-イル)-イル 2-フルオロベンゾニトリル	$[M+H^+-H_2O]^+$：393
82		(*S*)-3-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-7,7-ジフルオロ-1-((トリフルオロメチル)スルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロインドール-8-オール	$[M+H^+-H_2O]^+$：432
83		(*S*)-3-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-7,7-ジフルオロ-1-((トリフルオロメチル)スルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-*a*]ピリジン-8-オール	$[M+H^+]^+$：451
84		(7*R*,8*S*)-3-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-7-フルオロ-1-((トリフルオロメチル)スルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロインドリジン-8-オール	$[M+H^+-H_2O]^+$：414
85		1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5,5-ジフルオロ-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)-1,4,5,7-テトラヒドロピラン[3,4-*b*]ピロール-4-オール	$[M+H^+-H_2O]^+$：434
86		2-(ジフルオロメチル)-4-((4*S*,5*R*)-3-((ジフルオロメチル)スルホニル)-5-フルオロ-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)ベンゾニトリル	$[M+H^+-H_2O]^+$：403

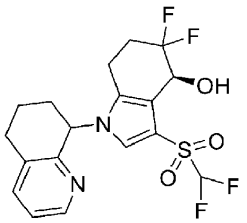
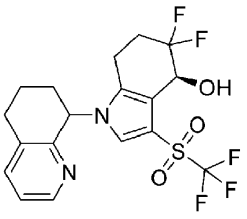
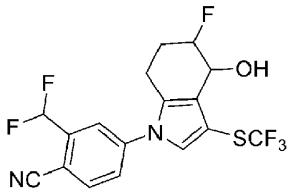
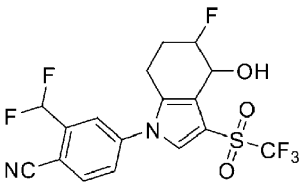
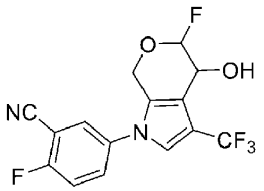
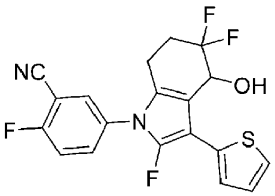
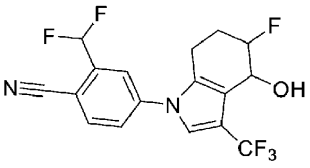
【表１－１１】

87		2-(ジフルオロメチル)-4-((4*S*,5*R*)-5-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)ベンゾニトリル	M+HCOO$^-$]$^+$：451.11
88		(*S*)-5,5-ジフルオロ-1-(イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-8-イル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	[M+H$^+$]$^+$：358
89		(4*S*,5*R*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	[M+H$^+$-H_2O]$^+$：414
90		(*S*)-8-(5,5-ジフルオロ-3-((フルオロメチル)スルホニル)-4-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)- 5-フルオロ-1-ナフトニトリル	[M+H$^+$-H_2O]$^+$：421
91		(*S*)-3-((ジフルオロメチル)スルホニル)-5,5-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	[M+H$^+$-H_2O]$^+$：418
92		(*S*)-5,5-ジフルオロ-1-(キノリン-8-イル)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	[M+H$^+$]$^+$：433
93		(4*S*)-1-(6,8-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	[M+H$^+$-H_2O]$^+$：390

【表１－１２】

94		(4*S*)-1-(6,8-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-5,5-ジフルオロ-3-((トリフルオロメチル) スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	$[M+H^+-H_2O]^+$ ：454
95		(4*S*)-1-(6,8-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-3-((ジフルオロメチル) スルホニル)-5,5-ジフルオロ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	$[M+H^+-H_2O]^+$ ：436
96		1-(6,8-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-5,5-ジフルオロ-3-((フルオロメチル) スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	$[M+H^+-H_2O]^+$ ：418
97		(4*S*)-1-(5,7 ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)- 4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	$[M+H^+-H_2O]^+$ ：376
98		(4*S*)-5,5-ジフルオロ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-3-(トリフルオロメチル)- 4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	$[M+H^+-H_2O]^+$ ：355
99		(4*S*)-5,5-ジフルオロ-3-(メチルスルホニル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)- 4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	$[M+H^+-H_2O]^+$ ：365
100		5,5-ジフルオロ-3-((フルオロメチル) スルホニル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	$[M+H^+-H_2O]^+$ ：383

【表１－１３】

101		(4*S*)-3-((ジフルオロメチル) スルホニル)-5,5-ジフルオロ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	$[M+H^+-H_2O]^+$ ：401
102		(4*S*)-5,5-ジフルオロ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-3-((トリフルオロメチル) スルホニル)- 4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-4-オール	$[M+H^+-H_2O]^+$ ：419
103		2-(ジフルオロメチル)-4-(5-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-((トリフルオロメチル)チオ)- 4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル) ベンゾニトリル	$[M+HCOO^-]^-$: 451.1
104		2-(ジフルオロメチル)-4-(5-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)- 4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル) ベンゾニトリル	$[M+HCOO^-]^-$: 483.1
105		2-フルオロ-5-(5-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-4,7-ジヒドロピラン[3,4-*b*]ピロール-1(5*H*)-イル)ベンゾニトリル	$[M+HCOO^-]^-$: 389.1
106		2-フルオロ-5-(2,5,5-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-3-(チオフェン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル) ベンゾニトリル	$[M+HCOO^-]^-$: 437.1
107		2-(ジフルオロメチル)-4-(5-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-1-イル) ベンゾニトリル	$[M+HCOO^-]^-$: 419.1

【０３０３】

一部の例示的化合物の^{1}Ｈ　ＮＭＲデータは以下に示すとおりである：

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．９１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝７０．０，３８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９３（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９２　－　２．８１（ｍ，１Ｈ），２．７４　－　２．６４（ｍ，１Ｈ），２．６０　－　２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３０　－　２．２０（ｍ，１Ｈ）。（実施例３）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．６７（ｄｄ，Ｊ＝５．２，２．７Ｈ

z，1Ｈ），7．62（ｄｄｄ，Ｊ＝8．9，4．4，2．8Ｈｚ，1Ｈ），7．50（ｓ，1Ｈ），7．46 － 7．40（ｍ，1Ｈ），6．39（ｔ，Ｊ＝54．0Ｈｚ，1Ｈ），5．06（ｔ，Ｊ＝6．3Ｈｚ，1Ｈ），3．11（ｓ，1Ｈ），2．83 － 2．70（ｍ，1Ｈ），2．62（ｄｄｄ，Ｊ＝16．3，6．3，2．3Ｈｚ，1Ｈ），2．55 － 2．38（ｍ，1Ｈ），2．31 － 2．19（ｍ，1Ｈ）。（実施例４）

^{1}Ｈ ＮＭＲ（500ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ 7．85 － 7．75（ｍ，2Ｈ），7．65（ｓ，1Ｈ），7．57（ｔ，Ｊ＝9．2Ｈｚ，1Ｈ），7．23（ｔ，Ｊ＝53．9Ｈｚ，1Ｈ），6．35（ｄ，Ｊ＝6．0Ｈｚ，1Ｈ），4．85 － 4．80（ｍ，1Ｈ），3．24（ｓ，3Ｈ），2．80 － 2．70（ｍ，1Ｈ），2．70 － 2．59（ｍ，1Ｈ），2．35 － 2．25（ｍ，1Ｈ），2．20 － 2．10（ｍ，1Ｈ）。（実施例５）

^{1}Ｈ ＮＭＲ（500ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ 7．62（ｄｄ，Ｊ＝5．7，2．7Ｈｚ，1Ｈ），7．58（ｄ，Ｊ＝9．2Ｈｚ，1Ｈ），7．52 － 7．44（ｍ，1Ｈ），7．35（ｔ，Ｊ＝8．9Ｈｚ，1Ｈ），7．08 － 6．78（ｍ，1Ｈ），5．03（ｄｔ，Ｊ＝7．5，3．7Ｈｚ，1Ｈ），3．02（ｄ，Ｊ＝7．4Ｈｚ，1Ｈ），2．85 － 2．73（ｍ，1Ｈ），2．67 － 2．43（ｍ，2Ｈ），2．35 － 2．18（ｍ，1Ｈ）。（実施例１２）

^{1}Ｈ ＮＭＲ（500ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ 7．60（ｄｄ，Ｊ＝5．8，2．7Ｈｚ，1Ｈ），7．49 － 7．43（ｍ，2Ｈ），7．32（ｔ，Ｊ＝8．9Ｈｚ，1Ｈ），6．94（ｄｄ，Ｊ＝59．6，49．5Ｈｚ，1Ｈ），5．47（ｄｄ，Ｊ＝47．2，9．8Ｈｚ，1Ｈ），5．25 － 5．07（ｍ，2Ｈ），3．00（ｄ，Ｊ＝3．4Ｈｚ，1Ｈ），2．76（ｄｄｄ，Ｊ＝16．5，10．5，6．1Ｈｚ，1Ｈ），2．64（ｄｄｄ，Ｊ＝16．3，6．2，2．7Ｈｚ，1Ｈ），2．55 － 2．37（ｍ，1Ｈ），2．31 － 2．16（ｍ，1Ｈ）。（実施例１４）

【0304】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（500ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ 7．63 － 7．58（ｍ，1Ｈ），7．56（ｓ，1Ｈ），7．51 － 7．42（ｍ，1Ｈ），7．33（ｔ，Ｊ＝8．9Ｈｚ，1Ｈ），6．94（ｔ，Ｊ＝54．5Ｈｚ，1Ｈ），5．15（ｓ，1Ｈ），4．63（ｄ，Ｊ＝16．4Ｈｚ，1Ｈ），4．17（ｄ，Ｊ＝16．4Ｈｚ，1Ｈ），2．90（ｓ，1Ｈ），2．83 － 2．61（ｍ，2Ｈ），2．53 － 2．16（ｍ，2Ｈ）。（実施例１９）

^{1}Ｈ ＮＭＲ（500ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ 7．52（ｓ，Ｊ＝6．3Ｈｚ，1Ｈ），7．28 － 7．24（ｍ，1Ｈ），7．19（ｄ，Ｊ＝0．9Ｈｚ，1Ｈ），7．02（ｄｔ，Ｊ＝8．3，2．1Ｈｚ，1Ｈ），6．39（ｔ，Ｊ＝54．0Ｈｚ，1Ｈ），5．05（ｔ，Ｊ＝6．4Ｈｚ，1Ｈ），3．08（ｓ，1Ｈ），2．85 － 2．75（ｍ，1Ｈ），2．70（ｄｄｄ，Ｊ＝16．4，6．3，2．4Ｈｚ，1Ｈ），2．56 － 2．38（ｍ，1Ｈ），2．32 － 2．17（ｍ，1Ｈ）。（実施例２３）

^{1}Ｈ ＮＭＲ（500ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ 7．41（ｄｄ，Ｊ＝6．2，2．6Ｈｚ，1Ｈ），7．36（ｓ，1Ｈ），7．29（ｔ，Ｊ＝8．5Ｈｚ，1Ｈ），7．21（ｄｄｄ，Ｊ＝8．7，4．0，2．7Ｈｚ，1Ｈ），5．14（ｔ，Ｊ＝6．4Ｈｚ，1Ｈ），3．25（ｓ，3Ｈ），3．21（ｄ，Ｊ＝2．2Ｈｚ，1Ｈ），2．80 － 2．59（ｍ，2Ｈ），2．55 － 2．35（ｍ，1Ｈ），2．28 － 2．19（ｍ，1Ｈ）。（実施例２４）

^{1}Ｈ ＮＭＲ（500ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ 7．74 － 7．67（ｍ，2Ｈ），7．55（ｄｄ，Ｊ＝8．6，2．6Ｈｚ，1Ｈ），7．51（ｓ，1Ｈ），6．38（ｔ，Ｊ＝54．0，1Ｈ），5．10 － 5．02（ｍ，1Ｈ），3．11（ｄ，Ｊ＝3．4Ｈｚ，1Ｈ），2．85 － 2．75（ｍ，1Ｈ），2．64（ｄｄｄ，Ｊ＝16．3，6．2，2．4Ｈｚ，1Ｈ），2．57 － 2．36（ｍ，1Ｈ），2．33

－ ２．２０（ｍ，１Ｈ）。（実施例２８）
^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．９６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝６７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．２２ － ５．１５（ｍ，１Ｈ），３．２１（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９２ － ２．８２（ｍ，１Ｈ），２．７３（ｄｄｄ，Ｊ＝１６．２，６．０，２．９Ｈｚ，１Ｈ），２．５６ － ２．４０（ｍ，１Ｈ），２．３４ － ２．２４（ｍ，１Ｈ）。（実施例２９）
^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ８．００（ｄ，Ｊ＝８．３，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝９．４，１Ｈ），７．７９ － ７．６８（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），５．５１（ｄｄ，Ｊ＝４７．２，９．９Ｈｚ，１Ｈ），５．２５ － ５．０５（ｍ，２Ｈ），３．００（ｓ，１Ｈ），２．９４ － ２．７９（ｍ，１Ｈ），２．７５ － ２． ６５（ｍ，１Ｈ），２．５６ － ２．３８（ｍ，１Ｈ），２．３１ － ２．２２（ｍ，１Ｈ）。（実施例４５）
^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．９７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），４．８９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９２ － ２．８３（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｄｄ，Ｊ＝１６．１，６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６３ － ２．４２（ｍ，２Ｈ），２．３４ － ２．１７（ｍ，１Ｈ）。（実施例４６）

【０３０５】

薬理実験

ＶＥＧＦＡ ＥＬＩＳＡ検出（ＩＣ$_{50}$）

対数期で成長する７８６－Ｏ細胞を取り、９６ウェルプレートにウェルあたり１８０ｕｌで接種し、細胞濃度は、６５０００個の細胞／ミリリットルの培養液である。化合物を対応する濃度に希釈し、２０ｕｌの異なる濃度の化合物溶液を対応する細胞ウェルに加え、化合物の濃度をそれぞれ、（ｎＭ）：１．５、４．６、１３．７、４１．２、１２３．５、３７０．４、１１１１．１、３３３３．３、１００００にした。２４ｈ培養し、細胞培養上清を取り、ＥＬＩＳＡキット（ａｂｃａｍから購入）でＶＥＧＦＡ濃度を測定し、最後に反応を停止させ、マイクロプレートリーダーを用いて４５０ｎｍの波長で各ウェルの光吸収値を測定し、ＧｒａｐｈＰａｄＰｒｉｓｍによってＩＣ$_{50}$を計算した。それとともにＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ試薬で細胞生存率を測定した。

【０３０６】

例示的実施例のＩＣ$_{50}$データは表２に示され、ここで、Ａは、ＩＣ$_{50}$≦０．５μＭを表し、Ｂは、０．５μＭ＜ＩＣ$_{50}$≦１．５μＭを表し、Ｃは、１．５μＭ＜ＩＣ$_{50}$≦１０μＭを表し、Ｄは、ＩＣ$_{50}$＞１０μＭを表す。

【０３０７】

【表２】

表２

実施例の番号	IC_{50}（μM）	実施例の番号	IC_{50}（μM）
1	A	33	0.041
2	0.0083	34	A
3	0.003	35	0.018
4	0.098	36	0.108
5	0.072	37	A
6	0.011	39	0.140
9	0.047	40	A
10	A	41	A
11	0.027	42	0.074
12	0.010	43	A
13	B	44	A
14	0.040	45	A
15	B	46	A
16	0.537	47	0.008
17	A	48	1.621
18	A	49	0.099
19	B	51	1.250
20	0.039	52	0.046
21	0.012	57	A
22	0.086	58	0.639
23	0.011	59	0.109
24	0.072	61	A
25	0.063	62	A
26	0.628	63	0.050
27	A	64	0.033
28	0.118	65	0.030
29	0.174	72	B
30	0.045	105	C
31	0.021	106	0.015
32	0.062	107	0.034

【０３０８】

ルシフェラーゼ実験

ルシフェラーゼＬＵＣ遺伝子をＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ　３０００トランスフェクション試薬（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎから購入）で７８６－Ｏ細胞（ＡＴＣＣから購入）に安定的に形質転換し、ＨＩＦ２αレポーター遺伝子細胞（７８６－Ｏ－ＨＩＦ２α－Ｌｕｃ細胞）として構築した。７８６－Ｏ－ＨＩＦ２α－Ｌｕｃ細胞が対数増殖期にある場合に試験を行い、培地（ＲＰＭＩ　ＭＥＤＩＵＭ　１６４０、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎから購入）を捨て、ＰＢＳで３回リンスし、トリプシン（ＴｒｙｐＬＥ、ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎから購入）を加えて細胞を消化し、培地、１０％ウシ胎児血清、１％ペニシリン、ストレ

プトマイシンで消化を停止させた。遠心分離して細胞を収集し、ＰＢＳで２回パージし、培地中のフェノールスルホンフタレインを除去し、細胞を適切な濃度まで再懸濁させ、細胞密度及び生存率を検出し、細胞生存率が９０％以上になるようにしてから実験に用いることができる。

【０３０９】

Ｅｃｈｏ５５０（非接触音波ピペッティングシステム、Ｌａｂｃｙｔｅから購入）勾配濃度の化合物を２５ｎｌ／ウェルで３８４ウェルに移し、細胞を４５００細胞／ウェルで３８４ウェルプレートに接種し、２５μｌの培地を用い、化合物の最終濃度をそれぞれ１００００、３３３３、１１１１、３７０、１２３、４１．１、１３．７、４．６、１．５、０．５ｎＭにした。細胞を３７℃、５％ CO_2の環境で１８～２０ｈ培養し、Ｓｔｅａｄｙ－ＧｌｏTMルシフェラーゼアッセイ系（Ｐｒｏｍｅｇａから購入）を２５μｌ／ウェルで３８４ウェルプレートに加え、Ｅｎｖｉｓｉｏｎで発光値を検出した。各ウェルのＲＬＵ（Ｒｅｃｏｒｄ　Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｃｅ）シグナル値に基づいて抑制率％を計算し、そしてＧｒａｐｈｐａｄ　８．０によりフィッティングして、対応する化合物のIC_{50}を計算した。

【０３１０】

例示的実施例のIC_{50}データは表３に示され、ここで、Ａは、$IC_{50} \leqq 0.1\mu M$を表し、Ｂは、$0.1\mu M < IC_{50} \leqq 0.5\mu M$を表し、Ｃは、$IC_{50} > 0.5\mu M$を表す。

【０３１１】

【表３】

表３

実施例の番号	IC_{50}（μM）
6	0.038
11	B
12	A
14	0.054
23	0.040
32	B
33	0.052
35	0.010
52	0.045
59	B
107	A

【０３１２】

インビボＰＫ

５％ＤＭＳＯ、５％Ｓｏｌｕｔｏｌ及び９０％ＮａＣｌで化合物を調製した。投与動物としてＳＤラット及びＢａｌｂ／ｃマウスを選択し、静脈投与量は１ｍｇ／ｋｇであり、経口投与量は５ｍｇ／ｋｇであり、それぞれ５ｍｉｎ、１５ｍｉｎ、３０ｍｉｎ、１ｈ、

２ｈ、４ｈ、７ｈ、２４ｈに眼窩から採血した。採血後に４０００ｒｐｍで１０ｍｉｎ遠心分離し、上清を取り、３０μＬの上清に２００μＬの内部標準溶液を加えて沈殿させ、ボルテックスし振盪した後に１２０００ｒｐｍで１０ｍｉｎ遠心分離し、１００μＬの上清溶液を取り、１：１の割合で精製水と混合しサンプリングした。高速液体クロマトグラフ質量分析計により血漿における化合物濃度を検出し、内部標準定量法を用いて血漿試料における化合物濃度を定量的に分析した。化合物濃度を測定した後にＷｉｎｎｏｎｌｎソフトウェアにより、Ｃｍａｘ、ＡＵＣなどを含む関連する薬物動態パラメータを計算した。実験により、本発明の例示的化合物は、良好なインビボＰＫ性質を有することが分かった。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/129643

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 243/36(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 31/403(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61P; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; DWPI; VEN; CNKI; CNTXT; USTXT; WOTXT; EPTXT; STN-REGISTRY; STN-CAPLUS; PATENTICS; 超星读秀, DUXIU; ISI-Web of Science: 贝达药业股份有限公司, 杨荣文, 孙云, 张健, 伊学刚, 马腾, 王钰, 王萍萍, 丁列明, 兰宏, 王家炳, structural formula (I), 肿瘤, 癌, HIF, hypoxia inducible factors, cancer, tumour, tumor

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2021249463 A1 (BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 16 December 2021 (2021-12-16) claims 1-32	1-38
A	WO 2019219731 A1 (MERCK PATENT GMBH et al.) 21 November 2019 (2019-11-21) claims 1, 10 and 12-16	1-38
A	US 2013178475 A1 (IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.) 11 July 2013 (2013-07-11) entire document	1-38
A	US 2018177754 A1 (PELOTON THERAPEUTICS, INC.) 28 June 2018 (2018-06-28) entire document	1-38
A	WO 2016144826 A1 (PELOTON THERAPEUTICS, INC.) 15 September 2016 (2016-09-15) entire document	1-38
A	US 2019151347 A1 (UNIVERSITY OF GEORGIA RESEARCH FOUNDATION, INC.) 23 May 2019 (2019-05-23) entire document	1-38

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
03 January 2023	**18 January 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/129643

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018031680 A1 (FRONTHERA U.S. PHARMACEUTICALS LLC.) 15 February 2018 (2018-02-15) entire document	1-38

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/129643

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **34-36**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claims 34-36 set forth a method for treating and/or preventing a disease. The described subject matter falls within the scope of a method for the treatment of a living human or animal body, and belongs to the cases listed in PCT Rule 39.1(iv) for which no international search is required. Nevertheless, a search was conducted on the basis of the subject matter that claim 34 sets forth a use of the compound according to any one of claims 1-29 or the pharmaceutical composition according to claim 30 in the preparation of a drug for treating and/or preventing a HIF-2α-mediated disease, and claims 35 and 36 refer to the use set forth in claim 34.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/129643

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021249463	A1	16 December 2021	TW	202214563	A	16 April 2022
WO	2019219731	A1	21 November 2019	CA	3100399	A1	21 November 2019
				US	2021198233	A1	01 July 2021
				AU	2019269073	A1	14 January 2021
				CN	112313211	A	02 February 2021
				EP	3793989	A1	24 March 2021
				JP	2021524504	A	13 September 2021
US	2013178475	A1	11 July 2013	WO	2011115804	A1	22 September 2011
US	2018177754	A1	28 June 2018	US	2019015377	A1	17 January 2019
				EP	3267792	A1	17 January 2018
				WO	2016145032	A1	15 September 2016
				EP	3267792	A4	26 September 2018
				US	10278942	B2	07 May 2019
WO	2016144826	A1	15 September 2016	EP	3268362	A1	17 January 2018
				US	2018148413	A1	31 May 2018
				EP	3268362	A4	15 August 2018
				US	10155726	B2	18 December 2018
				EP	3268362	B1	20 October 2021
US	2019151347	A1	23 May 2019	EP	3713644	A1	30 September 2020
				WO	2019100053	A1	23 May 2019
				US	10953036	B2	23 March 2021
WO	2018031680	A1	15 February 2018	None			

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/129643

A. 主题的分类

C07D 243/36(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 31/403(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61P; A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNABS;DWPI;VEN;CNKI;CNTXT;USTXT;WOTXT;EPTXT;STN-REGISTRY;STN-CAPLUS;PATENTICS;超星读秀;ISI-Web of Science:贝达药业股份有限公司，杨荣文，孙云，张健，伊学刚，马腾，王钰，王萍萍，丁列明，兰宏，王家炳，结构式I，肿瘤，癌，HIF，hypoxia inducible factors，cancer，tumour，tumor

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2021249463 A1 (贝达药业股份有限公司) 2021年12月16日 (2021-12-16) 权利要求1-32	1-38
A	WO 2019219731 A1 (MERCK PATENT GMBH 等) 2019年11月21日 (2019-11-21) 权利要求1、10、12-16	1-38
A	US 2013178475 A1 (IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.) 2013年7月11日 (2013-07-11) 全文	1-38
A	US 2018177754 A1 (PELOTON THERAPEUTIC, INC.) 2018年6月28日 (2018-06-28) 全文	1-38
A	WO 2016144826 A1 (PELOTON THERAPEUTICS, INC.) 2016年9月15日 (2016-09-15) 全文	1-38
A	US 2019151347 A1 (UNIVERSITY OF GEORGIA RESEARCH FOUNDATION, INC.) 2019年5月23日 (2019-05-23) 全文	1-38

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。　☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年1月3日	2023年1月18日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 王茜 电话号码 (86-512) 88996833

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/129643

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2018031680 A1 (FRONTHERA U.S. PHARMACEUTICALS LLC) 2018年2月15日 (2018-02-15) 全文	1-38

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/129643

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☑ 权利要求： 34-36
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 权利要求34-36请求保护治疗和/或预防疾病的方法，上述主题属于对有生命的人体或动物体的治疗方法范畴，属于PCT细则39.1（vi）中所列无需进行国际检索的情形。尽管如此，基于权利要求34请求保护权利要求1-29任一项所述化合物或权利要求30所述药物组合物在制备治疗和/或预防由HIF-2α介导的疾病的药物中的用途，及权利要求35、36引用权利要求34的用途的主题进行了检索。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/129643

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
WO	2021249463	A1	2021年12月16日	TW	202214563	A	2022年4月16日
WO	2019219731	A1	2019年11月21日	CA	3100399	A1	2019年11月21日
				US	2021198233	A1	2021年7月1日
				AU	2019269073	A1	2021年1月14日
				CN	112313211	A	2021年2月2日
				EP	3793989	A1	2021年3月24日
				JP	2021524504	A	2021年9月13日
US	2013178475	A1	2013年7月11日	WO	2011115804	A1	2011年9月22日
US	2018177754	A1	2018年6月28日	US	2019015377	A1	2019年1月17日
				EP	3267792	A1	2018年1月17日
				WO	2016145032	A1	2016年9月15日
				EP	3267792	A4	2018年9月26日
				US	10278942	B2	2019年5月7日
WO	2016144826	A1	2016年9月15日	EP	3268362	A1	2018年1月17日
				US	2018148413	A1	2018年5月31日
				EP	3268362	A4	2018年8月15日
				US	10155726	B2	2018年12月18日
				EP	3268362	B1	2021年10月20日
US	2019151347	A1	2019年5月23日	EP	3713644	A1	2020年9月30日
				WO	2019100053	A1	2019年5月23日
				US	10953036	B2	2021年3月23日
WO	2018031680	A1	2018年2月15日		无		

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	35/02	
Ａ６１Ｋ　31/404(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/404	
Ｃ０７Ｄ 209/30　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	209/30	
Ｃ０７Ｄ 209/18　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	209/18	
Ｃ０７Ｄ 417/04　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	417/04	
Ｃ０７Ｄ 413/04　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	413/04	
Ａ６１Ｋ　31/422(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/422	
Ａ６１Ｋ　31/427(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/427	
Ａ６１Ｋ　31/675(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/675	
Ｃ０７Ｄ 209/42　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	209/42	
Ａ６１Ｋ　31/403(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/403	
Ｃ０７Ｄ 209/52　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	209/52	
Ａ６１Ｋ　31/407(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/407	
Ａ６１Ｋ　31/437(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/437	
Ｃ０７Ｄ 471/04　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	471/04	１０４Ｚ
Ｃ０７Ｄ 491/052 (2006.01)	Ｃ０７Ｄ	471/04	１０５Ｅ
Ｃ０７Ｄ 401/04　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	491/052	
Ａ６１Ｋ　31/4709(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	401/04	
Ｃ０７Ｄ 409/04　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/4709	
	Ｃ０７Ｄ	409/04	

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　孫 雲
中華人民共和国１００１７６北京市大興経済技術開発区地盛北街１号Ｂ区２９号楼
(72)発明者　張 健
中華人民共和国１００１７６北京市大興経済技術開発区地盛北街１号Ｂ区２９号楼
(72)発明者　伊 学剛
中華人民共和国１００１７６北京市大興経済技術開発区地盛北街１号Ｂ区２９号楼
(72)発明者　馬 騰
中華人民共和国１００１７６北京市大興経済技術開発区地盛北街１号Ｂ区２９号楼
(72)発明者　王 ▲ユー▼
中華人民共和国１００１７６北京市大興経済技術開発区地盛北街１号Ｂ区２９号楼
(72)発明者　王 萍萍
中華人民共和国１００１７６北京市大興経済技術開発区地盛北街１号Ｂ区２９号楼
(72)発明者　丁 列明
中華人民共和国３１１１００浙江省杭州市余杭経済技術開発区興中路３５５号
(72)発明者　蘭 宏
中華人民共和国１００１７６北京市大興経済技術開発区地盛北街１号Ｂ区２９号楼
(72)発明者　王 家炳
中華人民共和国１００１７６北京市大興経済技術開発区地盛北街１号Ｂ区２９号楼

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 AA04 BC10 BC13 BC28 BC69 BC82 CB05 CB22 DA38 GA04 GA07 GA09 GA10 GA16 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14 ZB07 ZB11 ZB26 ZB27 ZC41