

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5542809号
(P5542809)

(45) 発行日 平成26年7月9日 (2014.7.9)

(24) 登録日 平成26年5月16日 (2014.5.16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04 C S P

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/04

請求項の数 24 (全 209 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-515383 (P2011-515383)
 (86) (22) 出願日 平成21年6月25日 (2009.6.25)
 (65) 公表番号 特表2011-525894 (P2011-525894A)
 (43) 公表日 平成23年9月29日 (2011.9.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/057947
 (87) 国際公開番号 W02009/156462
 (87) 国際公開日 平成21年12月30日 (2009.12.30)
 審査請求日 平成23年2月23日 (2011.2.23)
 (31) 優先権主張番号 61/076,452
 (32) 優先日 平成20年6月27日 (2008.6.27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
 35
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

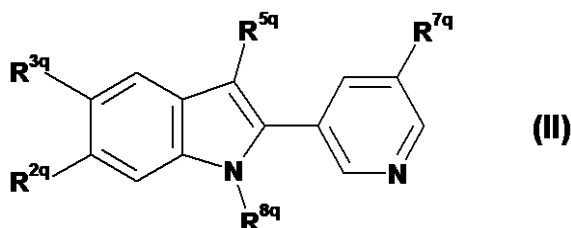
(54) 【発明の名称】 有機化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (II) :

【化 1】



10

[式中、

R^{2q} は、水素またはハロゲンであり；R^{3q} は、水素、ハロゲンまたはシアノであり；R^{5q} は、水素、アルキルまたはシアノであり；

R^{7q} は、アルコキシ、-OSO₂-ヘテロシクリル、-O-アリーールアルキル、-NR'
 '-SO₂-アルキル、-NR'-C(O)-アルキル、-NR'-C(O)-NR'-アルキル、
 -NR'-C(O)-O-アルキル、ハロアルキルまたはアルキルであり、これらは、所
 望によりヘテロシクリル、-NR'-SO₂-アルキル、-NR'-SO₂-ハロアルキル、
 -NR'-C(O)-アルキル、-NR'-C(O)-ヘテロシクリル、-NR'-C(O)-

20

NR' -アルキルまたは $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -アルキルで置換されており；

R^8 は、水素またはアルキルであり；

それぞれの R' は、独立して、水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_3-C_6 -シクロアルキルである。]

の化合物；またはその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、エナンチオマー、水和物または溶媒和物

(ただし、 R^5 がシアノであるとき、少なくとも 1 個の R^2 、 R^3 および R^8 は水素以外である。)

【請求項 2】

R^7 がヘテロシクリルで置換されたアルコキシまたはアルキルであり、 R^8 がアルキルである、請求項 1 に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。 10

【請求項 3】

R^2 が、水素またはハロゲンであり；

R^3 が、水素またはハロゲンであり；

R^5 が、水素またはシアノであり；

R^7 が、所望によりヘテロシクリル、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -ハロアルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})$ -アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})$ -ヘテロシクリル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'$ -アルキルもしくは $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -アルキルで置換されているアルキルであり；

R' が、独立して、水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_3-C_6 -シクロアルキルであり； 20

R^8 が、水素または C_1-6 アルキルである、

請求項 1 に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R^2 が、水素またはハロゲンであり；

R^3 が、水素またはハロゲンであり；

R^5 が、水素またはシアノであり；

R^7 が、所望によりヘテロシクリル、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2-\text{C}_1-4$ アルキル、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -ハロ C_1-4 アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-4$ アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})$ -ヘテロシクリル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'-\text{C}_1-4$ アルキルもしくは $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_1-4$ アルキルで置換されている C_1-4 アルキルであり； 30

R' が、独立して、水素または C_1-C_4 -アルキルであり；

R^8 が、水素または C_1-6 アルキルである、

請求項 1 または 3 に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R^7 が、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2-\text{C}_1-4$ アルキル、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -ハロ C_1-4 アルキルもしくは $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-4$ アルキルで置換されている C_1-4 アルキルであり；

R' が、独立して、水素または C_1-C_4 -アルキルであり；

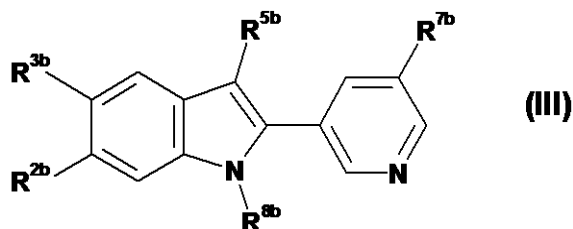
R^8 が、水素、メチルまたはエチルである、 40

請求項 1、3 または 4 に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

式(III)：

【化 2】



[式中、

R^{2b} は、水素またはハロゲンであり；

10

R^{3b} は、水素、ハロゲンまたはシアノであり；R^{5b} は、アルキルであり；

R^{7b} は、アルコキシ、 $-\text{OSO}_2$ -ヘテロシクリル、 $-\text{O}$ -アリールアルキル、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})$ -アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'$ -アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -アルキル、ハロアルキルまたはアルキルであり、これらは、所望によりヘテロシクリル、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -ハロアルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})$ -アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'$ -アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})$ -ヘテロシクリルまたは $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -アルキルで置換されており；

R^{8b} は、水素またはアルキルであり；

それぞれの R' は、独立して、水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_3-C_6 -シクロアルキルである。]

20

の化合物；またはその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、エナンチオマー、水和物または溶媒和物。

【請求項 7】

R^{2b} が、水素またはハロゲンであり；R^{3b} が、水素、ハロゲンまたはシアノであり；R^{5b} が、 C_1-4 アルキルであり；

R^{7b} が、 C_1-4 アルコキシ、 $-\text{OSO}_2$ -ヘテロシクリル、 $-\text{O}$ -アリールアルキル、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2-\text{C}_1-4$ アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-4$ アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'-\text{C}_1-4$ アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -アルキル、ハロアルキルまたは C_1-4 アルキルであり、これらは、所望によりヘテロシクリル、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2-\text{C}_1-4$ アルキル、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -ハロ C_1-4 アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-4$ アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'-\text{C}_1-4$ アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})$ -ヘテロシクリルまたは $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_1-4$ アルキルで置換されており；

30

R^{8b} が、水素または C_1-4 アルキルであり；

それぞれの R' が、独立して、水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_3-C_6 -シクロアルキルである、

請求項 6 に記載された化合物、またはその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、エナンチオマー、水和物または溶媒和物。

【請求項 8】

40

R^{2b} が、水素またはハロゲンであり；R^{3b} が、水素、ハロゲンまたはシアノであり；R^{5b} が、メチル、エチルまたはイソプロピルであり；

R^{7b} が、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2-\text{C}_1-4$ アルキル、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -ハロ C_1-4 アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-4$ アルキルもしくは $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'-\text{C}_1-4$ アルキルで置換されている C_1-4 アルキルであり；

R^{8b} が、水素、メチルまたはエチルであり；

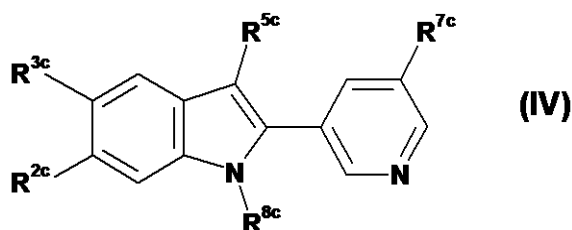
それぞれの R' が、独立して、水素または C_1-C_4 -アルキルである、

請求項 6 または 7 に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

50

式(IV) :
【化 3】



[式中、

R^{2c} は、水素またはハロゲンであり；

R^{3c} は、水素、ハロゲンまたはシアノであり；

R^{5c} は、シアノであり；

R^{7c} は、アルコキシ、 $-OSO_2-$ ヘテロシクリル、 $-O-$ アリーールアルキル、 $-NR'-SO_2-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-NR'-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-O-$ アルキルまたはアルキルであり、これらは、所望によりヘテロシクリル、 $-NR'-SO_2-$ アルキル、 $-NR'-SO_2-$ ハロアルキル、 $-NR'-C(O)-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-$ ヘテロシクリル、 $-NR'-C(O)-NR'-$ アルキルまたは $-NR'-C(O)-O-$ アルキルで置換されており；

R^{8c} は、アルキルであり；

それぞれの R' は、独立して、水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_3-C_6 -シクロアルキルである。]

の化合物；またはその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、エナンチオマー、水和物または溶媒和物。

【請求項 10】

R^{2c} が、水素またはハロゲンであり；

R^{3c} が、水素、ハロゲンまたはシアノであり；

R^{5c} が、シアノであり；

R^{7c} が、 C_{1-4} アルコキシ、 $-OSO_2-$ ヘテロシクリル、 $-O-$ アリーールアルキル、 $-NR'-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR'-C(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR'-C(O)-NR'-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR'-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキルまたは C_{1-4} アルキルであり、これらは、所望によりヘテロシクリル、 $-NR'-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR'-SO_2-$ ハロ C_{1-4} アルキル、 $-NR'-C(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR'-C(O)-$ ヘテロシクリル、 $-NR'-C(O)-NR'-C_{1-4}$ アルキルまたは $-NR'-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキルで置換されており；

R^{8c} が、 C_{1-4} アルキルであり；

それぞれの R' が、独立して、水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_3-C_6 -シクロアルキルである、

請求項 9 に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R^{2c} が、水素またはハロゲンであり；

R^{3c} が、水素またはハロゲンであり；

R^{5c} が、シアノであり；

R^{7c} が、所望により $-NR'-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR'-SO_2-$ ハロ C_{1-4} アルキル、 $-NR'-C(O)-C_{1-4}$ アルキルで置換されている C_{1-4} アルキルであり；

R^{8c} が、 C_{1-4} アルキルであり；

それぞれの R' が、独立して、水素、メチル、エチルまたはプロピルである、

請求項 9 または 10 に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

R^{7c}が、-NR'-SO₂-C₁₋₄アルキル、-NR'-SO₂-ハロC₁₋₄アルキル、-NR'-C(O)-C₁₋₄アルキルで置換されているC₁₋₄アルキルであり；それぞれのR'が、独立して、水素またはC₁-C₄-アルキルである、請求項9または10に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

以下から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【表1】

実施例番号	化合物名
101	2-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール
138	メタンスルホン酸 5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステル
171	N-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-エタンスルホンアミド

【表 2】

180	6-クロロ-2-[5-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル	10
186	プロパン-2-スルホン酸 [5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド	
192	5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-カルバミン酸 2-メトキシエチルエステル	
196	1-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-3-イソプロピル-ウレア	
206	N-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-エタンスルホンアミド	
209	2,2,2-トリフルオロ-エタンスルホン酸 [5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド	20
214	2-メチル-1-(1-[[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-メチル]-シクロブチル)-プロパン-1-オン	
216	(R)および(S)-エタンスルホン酸 {1-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-エチル}-アミド	
217	2-[5-(2-メトキシエチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル	
226	エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド	
228	ジエチルスルファミン酸 5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル-アミド	30
229	エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-3-エチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド	
231	エタンスルホン酸 メチル-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド	
236	エタンスルホン酸 [5-(1,3-ジメチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド	
237	N-((5-(1,3-ジメチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-イル)メチル)エタンスルホンアミド	
242	N-エチル-5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	40

【請求項 14】

以下から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩：

N-メチル-N-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミド

N-メチル-N-[5-(1-メチル-3-シアノ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミド

N-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリ

10

20

30

40

50

ジン-3-イルメチル]-N-メチル-メタンスルホンアミド
N-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-エタンスルホンアミド
プロパン-2-スルホン酸 [5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド；および
2,2,2-トリフルオロ-エタンスルホン酸 [5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド。

【請求項15】

心不全、不整脈、拡張機能障害、左心室拡張機能障害、拡張期心不全、拡張期充満障害、収縮不全、虚血、肥大型心筋症、心臓性突然死、心筋線維症および血管線維症、動脈コンプライアンス障害、心筋壊死病変、血管損傷、心筋梗塞、左室肥大、駆出率減少、血管壁肥厚化、内皮肥厚化、冠動脈の類線維素性壊死、腎機能障害、肝臓疾患、網膜症、ニューロパシー、インシュリン異常症、浮腫、内皮機能障害、圧受容器機能障害、偏頭痛、頭痛および高血圧から選択される疾患または病状を処置するための医薬であって、請求項1～14の何れか1項に記載された化合物を含む医薬。

10

【請求項16】

ヒトに使用される、請求項15に記載された医薬。

【請求項17】

第2薬物と組み合わせて使用される、請求項15または16に記載された医薬。

【請求項18】

第2薬物が、HMG-CoA還元酵素阻害剤、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、カルシウムチャネルブロッカー(CCB)、デュアルアンジオテンシン変換酵素/中性エンドペプチダーゼ(ACE/NEP)阻害剤、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、利尿剤、ApoA-I模倣剤、抗糖尿病剤、肥満軽減剤、アルドステロン受容体ブロッカー、エンドセリン受容体ブロッカーまたはCETP阻害剤である、請求項17に記載された医薬。

20

【請求項19】

有効量の請求項1～14の何れか1項に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩、および、薬学的に許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項20】

さらに第2薬物を含む、請求項19に記載された医薬組成物。

30

【請求項21】

第2薬物が、HMG-CoA還元酵素阻害剤、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、カルシウムチャネルブロッカー(CCB)、デュアルアンジオテンシン変換酵素/中性エンドペプチダーゼ(ACE/NEP)阻害剤、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、利尿剤、ApoA-I模倣剤、抗糖尿病剤、肥満軽減剤、アルドステロン受容体ブロッカー、エンドセリン受容体ブロッカーまたはCETP阻害剤である、請求項20に記載された医薬組成物。

【請求項22】

心不全、不整脈、拡張機能障害、左心室拡張機能障害、拡張期心不全、拡張期充満障害、収縮不全、虚血、肥大型心筋症、心臓性突然死、心筋線維症および血管線維症、動脈コンプライアンス障害、心筋壊死病変、血管損傷、心筋梗塞、左室肥大、駆出率減少、血管壁肥厚化、内皮肥厚化、冠動脈の類線維素性壊死、腎機能障害、肝臓疾患、網膜症、ニューロパシー、インシュリン異常症、浮腫、内皮機能障害、圧受容器機能障害、偏頭痛、頭痛および高血圧から選択される疾患または病状を処置するための医薬組成物の製造における、請求項1～14の何れか1項に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

40

【請求項23】

医薬として使用するための、請求項1～14の何れか1項に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 24】

医薬として使用するための、請求項 19～21 の何れか 1 項に記載された医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

ミネラルコルチコイドホルモンであるアルドステロンは、副腎によって産生され、腎臓の遠位尿細管および集合尿細管に作用して腎臓におけるイオンおよび水の再吸収を増加させる。アルドステロンは、ナトリウムの維持、カリウムの分泌、水保持の増加、および血圧上昇を引き起こす。

【0002】

10

アルドステロンは、心血管疾患、例えば高血圧および心不全の病因に関与している。臨床試験において、非選択的ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト(MRA)であるスピロラクトンまたは選択的MRAであるエプレレノンによる処置は、すでにアンギオテンシン変換酵素阻害剤または β -ブロッカーを服用した心不全または心筋梗塞を有する患者において、罹患率および死亡率を著しく減少させた。しかし、スピロラクトンを服用した男性患者では著しい副作用、例えば女性化乳房症および性交不能症が観察され、一方、何れかの薬物を服用した患者で高カリウム血症が見られた。

【発明の概要】

【0003】

本発明は、本明細書に記載された化合物およびそれらの使用方法に関する。本発明の化合物の例は、式(I)～(IV)の化合物および実施例の化合物を含む。

20

【0004】

他の態様において、本発明は、少なくとも一部、対象においてアルドステロン合成酵素介在障害または疾患を処置するために、対象に、治療有効量の式(I)～(IV)の化合物を投与することによって、対象におけるアルドステロン合成酵素介在障害または疾患を処置する方法に関する。

【0005】

また、他の態様において、本発明は、少なくとも一部、低カリウム血症、高血圧、コーン症候群(Conn's disease)、腎不全、特に慢性腎不全、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、シンドロームX、肥満、腎症、心筋梗塞後、冠動脈心疾患、コラーゲン形成増加、高血圧や内皮機能障害後の線維症およびリモデリング、心血管疾患、腎機能障害、肝臓疾患、脳血管疾患、血管疾患、網膜症、ニューロパシー、インシュリン異常症、浮腫、内皮機能障害、圧受容器機能障害、偏頭痛、頭痛、心不全、例えば鬱血性心不全、不整脈、拡張機能障害、左心室拡張機能障害、拡張期心不全、拡張期充満障害、収縮不全、虚血、肥大型心筋症、心臓性突然死、心筋線維症および血管線維症、動脈コンプライアンス障害、心筋壊死病変、血管損傷、心筋梗塞、左室肥大、駆出率減少、心臓病変、血管壁肥厚化、内皮肥厚化または冠動脈の類線維素性壊死の対象を処置する方法であって、対象を処置するために、対象に、治療有効量の式(I)～(IV)の化合物を投与することを含む方法に関する。

30

【0006】

また、他の態様において、本発明は、少なくとも一部、アルドステロン合成酵素関連状態を処置するのに有効な量である有効量の式(I)、(II)、(III)または(IV)の化合物を含む医薬組成物に関する。

40

【0007】

アルドステロンの有害作用を改善する他のアプローチは、デオキシコルチコステロンから、コルチコステロンの変換を介して18-OH-コルチコステロンを形成し、次いでアルドステロンに変換するアルドステロン生合成の最終段階を担う酵素である、アルドステロン合成酵素の阻害剤によってその産生を抑えることである。

【0008】

本発明は、少なくとも一部、化合物、該化合物を含む医薬組成物およびその使用方法に関する。本発明はまた、例えばアルドステロン合成酵素のモジュレーターまたはアルドス

50

テロン合成阻害剤として用いられ得る新規化合物に関する。

【0009】

本発明の化合物は、例えば、種々のアルドステロン合成酵素関連状態、例えば低カリウム血症、高血圧、コーン症候群、腎不全、特に慢性腎不全、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、シンドロームX、肥満、腎症、心筋梗塞後、冠動脈心疾患、コラーゲン形成増加、高血圧や内皮機能障害後の線維症およびリモデリング、心血管疾患、腎機能障害、肝臓疾患、脳血管疾患、血管疾患、網膜症、ニューロパシー、インシュリン異常症、浮腫、内皮機能障害、圧受容器機能障害、偏頭痛、頭痛、心不全、例えば鬱血性心不全、不整脈、拡張機能障害、左心室拡張機能障害、拡張期心不全、拡張期充満障害、収縮不全、虚血、肥大型心筋症、心臓性突然死、心筋線維症および血管線維症、動脈コンプライアンス障害、心筋壊死病変、血管損傷、心筋梗塞、左室肥大、駆出率減少、心臓病変、血管壁肥厚化、内皮肥厚化および冠動脈の類線維素性壊死を処置するために用いられ得る。

10

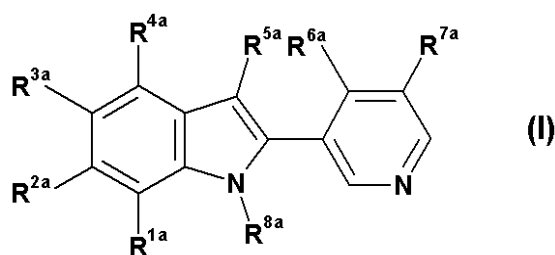
【発明を実施するための形態】

【0010】

本発明の化合物

本発明は、少なくとも一部、式(I)：

【化1】



20

[式中、

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、アルケニルまたはアルコキシカルボニルであり；

R^{5a} は、水素、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アリーラルキル、ヘテロアリーラルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、カルボキシレート、アルコキシカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

30

R^{6a} および R^{7a} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキル、スルホニル、 $-O-$ スルホニル、アルキルアミノ、ヘテロシクリル、アミノカルボニル、カルボキシレートまたはアルコキシカルボニルであり；

【0011】

R^{8a} は、水素、アルキル、アリーラルキル、ヘテロアリーラルキル、アルコキシカルボニル、スルホニル、アロイル、アリールまたはヘテロアリールである。]

の化合物；およびその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、プロドラッグ、エナンチオマー、水和物および溶媒和物

40

(ただし、少なくとも1個の $R^{1a} \sim R^{8a}$ は水素以外であり；そして、 R^{3a} が低級アルキルまたはハロゲンであるとき、少なくとも1個の R^{1a} 、 R^{2a} および $R^{4a} \sim R^{8a}$ は水素以外であり；そして、 R^{5a} がシアノであるか、または、所望によりシアノ、 $-C(O)-$ ピペリジン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシレート、アルコキシカルボニル、アミノカルボニルもしくはヘテロシクリルで置換されている低級アルキルであるとき、少なくとも1個の $R^{1a} \sim R^{4a}$ および $R^{6a} \sim R^{8a}$ は水素以外であり；そして、 R^{7a} がイミダゾリルであるとき、少なくとも1個の $R^{1a} \sim R^{6a}$ および R^{8a} は水素以外であり；そして、 R^{8a} が低級アルキル、アリーラルキルまたはアルコキシカルボニルであるとき、少なくとも1個の $R^{1a} \sim R^{7a}$ は水素以外であり；そして、 R^{5a} が低級アルキルであり、かつ R^{8a} が、カルボキシレートもしくは PO_3

50

$R^{21}R^{22}$ (ここで、 R^{21} および R^{22} は、それぞれ独立して、水素または低級アルキルである。)で置換されたアルキルであるとき、少なくとも1個の $R^{1a} \sim R^{4a}$ および R^{6a} および R^{7a} は水素以外であり；そして、 R^{3a} がハロゲンであり、かつ R^{5a} および R^{8a} が、独立して、所望によりカルボキシレート、アルコキシカルボニルもしくは $-C(O)-$ ピペリジンで置換されている低級アルキルであるとき、少なくとも1個の R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{6a} および R^{7a} は水素以外であり；そして、 R^{5a} がヘテロアリールで置換された低級アルケニルであり、かつ R^{8a} が低級アルキルであるとき、少なくとも1個の $R^{1a} \sim R^{4a}$ 、 R^{6a} および R^{7a} は水素以外であり；そして、 R^{3a} がハロゲンまたは低級アルキルであり、かつ、 R^{5a} が、ジアルキルアミノ、ジアルキルアミノカルボニル、カルボキシレート、アルコキシカルボニルもしくはアミノカルボニルで置換されている低級アルキルであるとき、少なくとも1個の R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{4a} および $R^{6a} \sim R^{8a}$ は水素以外であり；そして R^{3a} が $-O-$ ベンジルであり、かつ R^{5a} がアルキル- NH_2 であるとき、少なくとも1個の R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{4a} および $R^{6a} \sim R^{8a}$ は水素以外であり；そして R^{2a} および R^{3a} がそれぞれアルコキシであり、かつ R^{5a} がシアノであるとき、少なくとも1個の R^{1a} 、 R^{4a} および $R^{6a} \sim R^{8a}$ は水素以外であり；そして、 R^{1a} および R^{3a} がそれぞれハロゲンであり、かつ R^{5a} がアルキル- NH_2 であるとき、少なくとも1個の R^{2a} 、 R^{4a} および $R^{6a} \sim R^{8a}$ は水素以外であり；そして、 R^{2a} がアルコキシカルボニルであり、かつ R^{4a} がハロゲンであるとき、少なくとも1個の R^{1a} 、 R^{3a} 、 R^{5a} および $R^{6a} \sim R^{8a}$ は水素以外であり；そして、 R^{5a} がアルキルであり、かつ R^{7a} が $-OCH_2-$ (N-メチルピロリジン) であるとき、少なくとも1個の $R^{1a} \sim R^{4a}$ 、 R^{6a} および R^{8a} は水素以外であり；そして、 R^{3a} がシクロアルキルであり、かつ R^{5a} がアルキル- NH_2 であるとき、少なくとも1個の R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{4a} および $R^{6a} \sim R^{8a}$ は水素以外であり；そして、 R^{3a} がアロイルで置換されたアルキルであり、かつ、 R^{5a} および R^{8a} がそれぞれ独立して水素または低級アルキルであるとき、少なくとも1個の R^{1a} 、 R^{2a} および R^{4a} は水素以外である。)

に関する。

【0012】

R^{1a} の例は、水素、ハロゲン(例えば塩素またはフッ素)、ヒドロキシおよびアルコキシ(例えばメトキシ)を含む。

【0013】

さらなる態様において、 R^{1a} は、所望により置換されているアルキル(例えばメチル、エチルまたはプロピル)であり、該基は、カルボキシレート、ヒドロキシ、アルキルアミノ(例えばエチルアミノ)(これは、さらに、ヒドロキシ、および、さらにカルボキシレートで置換されていてもよいアリール(例えばフェニル)で置換されていてもよい。)などの基で置換されていてもよい。

【0014】

また、さらなる態様において、 R^{1a} は、所望により置換されているアルケニル(例えばアルケニルは、エテニルまたはプロペニルである。)であり、該基は、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル(例えばブトキシカルボニル)およびアリール(例えばフェニル)(これは、さらにアルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニル)で置換されていてもよい。)などの基で置換されていてもよい。

【0015】

一つの態様において、 R^{2a} は、水素、ハロゲン(例えば塩素またはフッ素)、ヒドロキシ、アルキル(例えばメチル)およびアルコキシ(例えばメトキシ)を含む。

【0016】

R^{3a} の例は、水素、ハロゲン(例えば塩素またはフッ素)、アルコキシ(例えばメトキシ)、シアノおよびアルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニル)を含む。

【0017】

さらなる態様において、 R^{3a} は、所望により置換されているアルキル(例えばメチル

10

20

30

40

50

またはエチル)であり、該基は、カルボキシレート、アルコキシカルボニル(例えばエトキシカルボニル)、ヒドロキシおよびハロゲンなどの基で置換されていてもよい。この所望により置換されているアルキルは、例えばトリフルオロメチルであってもよい。

【0018】

R^{4a}の例は、水素、ハロゲン(例えばフッ素)およびシアノを含む。

【0019】

一つの態様において、R^{5a}は、水素、ハロゲン(例えば臭素)、アルケニル(例えばプロペニル)、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、カルボキシレート、アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニルまたはイソプロポキシカルボニル)、アリールアルキル(例えばベンジル)、ヘテロアリールアルキル(例えばイミダゾリルメチル)、ヘテロシクリルカルボニル(例えばピロリジニルカルボニル)、アルキルアミノカルボニル(例えばエチルアミノカルボニル)およびアリール(例えばフェニル)を含む。

10

【0020】

他の態様において、R^{5a}は、所望により置換されているアルキル(例えばメチル、エチル、プロピルまたはブチル)を含み、該基は、ヒドロキシ、アルコキシ(例えばエトキシ)およびカルボキシレートなどの基で置換されていてもよい。

【0021】

また、他の態様において、R^{5a}は、所望により置換されているヘテロアリール(例えば1,2,4-オキサジアゾリル)を含み、該基は、アルキル(例えばメチル)などの基で置換されていてもよい。

20

【0022】

R^{6a}およびR^{7a}の例は、アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシまたはベンジルオキシ)を含み、該基は、ヒドロキシまたはアリール(例えばフェニル)；ハロゲン(例えば塩素またはフッ素)；ヒドロキシ；アリール(例えばフェニルスルホニル)またはアルキル(例えばブチルスルホニル)で置換されていてもよいスルホニル；アルキルアミノ(例えばエチルアミノ)；カルボキシレート；アルコキシカルボニル(例えばエトキシカルボニル)；アミノカルボニル；およびアミノ(例えば $-NH(S(O)_2(CH_3)_2)$ 、 $-NR'-S(O)_2$ -アルキル、 $-NR'-C(O)$ -アルキル、 $-NR'-C(O)-NR'$ -アルキルおよび $-NR'-C(O)-O$ -アルキル(ここで、それぞれのR'は、独立して、水素、C₁-C₄-アルキルまたはC₃-C₆-シクロアルキルである。)で置換されていてもよい。他の態様において、R^{6a}は、 $-NH-S(O)_2-CH_3$ である。

30

【0023】

一つの態様において、R^{6a}およびR^{7a}は、所望により置換されているヘテロシクリル(例えばピペラジニル)を含み、該基は、アルキル(例えばメチル)などの基で置換されていてもよい。

【0024】

他の態様において、R^{6a}およびR^{7a}は、所望により置換されているアルキル(例えばメチルまたはエチル)を含み、該基は、ヘテロシクリル(例えばモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニルまたはチオモルホリニル ジオキシド)(これら自身が、アルキル(例えばメチル)または $-NH_2$ で置換されていてもよい。)；ヒドロキシ；アルコキシ(例えばメトキシ)；またはハロゲンなどの基で置換されていてもよい。この所望により置換されているアルキルは、例えばトリフルオロメチルであってもよい。

40

【0025】

他の態様において、R^{6a}およびR^{7a}は、所望により置換されているアルキル(例えばメチルまたはエチル)を含み、該基は、アミノ(例えば $-NR^{30b}R^{31b}$)で置換されていてもよい。R^{30b}の例は、水素およびメチルを含む。R^{31b}の例は、アルコキシカルボニル(例えばエトキシカルボニル)；アルキルアミノカルボニル(例えばエチルアミノカルボニル)；ヘテロシクリルカルボニル(例えばモルホリニル)；アシル(例えば $-C(O)(CH_2)_2CH_3$)；所望によりヒドロキシで置換されていてもよいアルキル(例えばエチル)；ベンジルで置換されていてもよいスルホニル；ジアルキルアミノ(例えばジエチ

50

ルアミノスルホニル)；アルキル(例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニルまたはトリフルオロメチルスルホニル)；およびアリール(例えばフェニルスルホニル)を含む。このフェニルスルホニルは、例えば、ハロゲン(例えばフッ素)でさらに置換されていてもよい。

【0026】

他の態様において、 R^{6a} および R^{7a} は、所望により置換されている—O—スルホニルを含み、該基は、アルキル(例えばメチル)；アミノ(例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノまたは—N(Et)(ベンジル))；またはヘテロシクリル(例えばモルホリニル、ピペラジニル、N—メチルピペラジニルまたはピロリジニル)などの基で置換されていてもよい。

10

【0027】

一つの態様において、 R^{8a} は、水素、ヘテロアリール(例えば3—ピリジニル)およびアルコキシカルボニル(例えばイソプロポキシカルボニルまたはブトキシカルボニル)を含む。

【0028】

他の態様において、 R^{8a} は、所望により置換されているアリールアルキル(例えばベンジル)を含み、これは、パラ位および／またはメタ位でいくつかの基で置換されていてもよい。このような基の例は、アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニル)；カルボキシレート；アルキル(例えばメチル)；シアノ；アルコキシ(例えばメトキシ)；ハロゲン(例えばフッ素)；所望によりアルキルで置換されているスルホニル(例えばメチルスルホニル)；ヘテロアリール(例えばテトラゾリル)；アルコキシ(例えばメトキシまたはベンジロキシ)；およびそれらの組み合わせを含む。

20

【0029】

また、他の態様において、 R^{8a} は、所望により置換されているヘテロアリールアルキル(例えばベンゾイミダゾリルメチル、1,2,3—トリアゾリルメチルまたはイソオキサゾリルメチル)を含み、該基は、所望によりさらにアリール(例えばフェニル)で置換されていてもよいアルキル(例えばメチル)で置換されていてもよく、その結果、 R^{8a} は、ベンジルで置換されたヘテロアリールアルキルである。

【0030】

他の態様において、 R^{8a} は、所望により置換されているアロイル(例えばベンゾイル)を含み、これは、パラ位および／またはメタ位でいくつかの基で置換されていてもよい。このような基の例は、シアノ、アルキル(例えばメチルまたはエチル)、アルコキシ(例えばメトキシまたはジメトキシ)、アルコキシカルボニル(例えばブトキシカルボニル)、カルボキシレートおよびそれらの組み合わせを含む。

30

【0031】

他の態様において、 R^{8a} は、所望により置換されているアルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはブチル)を含み、該基は、—NHC(O) R^{20a} および—OC(O) R^{20a} (ここで、 R^{20a} はアルキル(例えばブチル)である。)などの基で置換されていてもよい。

【0032】

また、他の態様において、 R^{8a} は、所望により置換されているアルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはブチル)を含み、該基は、シクロアルキル(例えばシクロヘキシル)；カルボキシレート；ヒドロキシ；アルコキシカルボニル(例えばブトキシカルボニル)；および所望によりアリールで置換されているスルホニル(例えばフェニルスルホニル)などの基で置換されていてもよい。

40

【0033】

また、他の態様において、 R^{8a} は、所望により置換されているアルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはブチル)を含み、該基は、例えばヘテロシクリル(例えばピペラジニルまたはアゼチジル)(これら自身が、アルキル、ジアルキル(例えばジメチル)および=Oなどの基で置換されていてもよい。)などの基で置換されていても

50

よい。

【0034】

また、他の態様において、 R^{8a} は、所望により置換されているアルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはブチル)を含み、該基は、ヘテロシクリルカルボニル(例えばピペラジニルカルボニル)(これ自身、アルキルまたはジアルキル(例えばジメチル)などの基で置換されていてもよい。); アリール(例えばフェニル)(これ自身、カルボキシレートなどの基で置換されていてもよい。); およびアルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシまたはフェノキシ)(これ自身、アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル)、カルボキシレートおよびヒドロキシなどの基で置換されていてもよい。)などの基で置換されていてもよい。

10

【0035】

一つの態様において、 R^{8a} は、アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはブチル)で置換されたフェノキシであり、このフェノキシは、所望により、パラ位および／またはメタ位で、アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル)、カルボキシレートおよびヒドロキシなどの基で置換されている。

【0036】

R^{8a} の他の例は、所望により置換されているアリール(例えばフェニル)を含み、該基は、パラ位および／またはメタ位で、シアノ、アルコキシ(例えばメトキシ)またはそれらの組み合わせなどの基で置換されていてもよい。

20

【0037】

R^{8a} の他の例は、所望により置換されているスルホニルを含み、該基は、アリール(例えばフェニル)(これ自身、アルキル(例えばメチル)、カルボキシレートまたはそれらの組み合わせなどの基で置換されていてもよい。)などの基で置換されていてもよい。

【0038】

本発明の一つの態様において、 R^{5a} は、水素、メチル、エチル、シアノ、カルボキシレートまたはアルコキシカルボニルである。

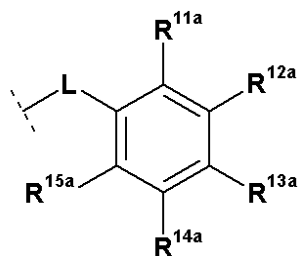
【0039】

本発明の他の態様において、 R^{8a} は、水素、メチル、エチル、ベンジル- CO_2H またはベンジル- CO_2Me である。

30

【0040】

また、他の態様において、 R^{8a} は、
【化2】



40

であり；

L は、アルキル、カルボニル、スルホニルまたは $-(CH_2)_2-O-$ であり；

R^{11a} 、 R^{12a} 、 R^{13a} 、 R^{14a} および R^{15a} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、シアノ、ハロゲン、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシレート、ヘテロアリールまたはスルホニルである。

【0041】

それぞれの前記の基 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} および R^{8a} は所望により置換されていてもよい。

【0042】

50

式(I)の他の態様において、

R^{1a} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルまたはアルケニルであり；

R^{2a} は、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシまたはアルコキシであり；

R^{3a} は、水素、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルまたはアルコシカルボニルであり；

R^{4a} は、水素、ハロゲンまたはシアノであり；

R^{5a} は、水素、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、カルボキシレート、アルコシカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^{6a} および R^{7a} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキル、スルホニル、 $-O-$ スルホニル、アルキルアミノ、ヘテロシクリル、アミノカルボニル、カルボキシレートまたはアルコシカルボニルであり；

R^{8a} は、水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコシカルボニル、スルホニル、アロイル、アリールまたはヘテロアリールである。

【0043】

式(I)の他の態様において、 R^{5a} は、水素、シアノ、メチル、エチル、カルボキシレートまたはメトシカルボニルである。

【0044】

式(I)の他の態様において、 R^{8a} は、水素、メチル、エチル、ベンジル $-CO_2H$ またはベンジル $-CO_2Me$ である。

【0045】

式(I)の他の態様において、

R^{1a} は水素であり；

R^{2a} は、水素、ハロゲンまたはヒドロキシであり；

R^{3a} は、水素、ハロゲン、シアノまたはアルコキシであり；

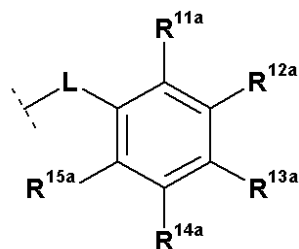
R^{4a} は、水素またはハロゲンであり；

R^{5a} は、水素またはアルキルであり；

R^{6a} および R^{7a} は、水素であり；

R^{8a} は、

【化3】



であり；

L は、アルキル、カルボニル、スルホニルまたは $-(CH_2)_2-O-$ であり；

R^{11a} 、 R^{12a} 、 R^{13a} 、 R^{14a} および R^{15a} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、シアノ、ハロゲン、アルコキシ、アルコシカルボニル、カルボキシレート、ヘテロアリールまたはスルホニルである。

【0046】

式(I)の他の態様において、

R^{11a} および R^{15a} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、シアノ、ハロゲンまたはアルコキシであり；

R^{12a} および R^{14a} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、シアノ、ハロゲン、アルコキシ、アルコシカルボニル、カルボキシレート、ヘテロアリールまたはスルホニル

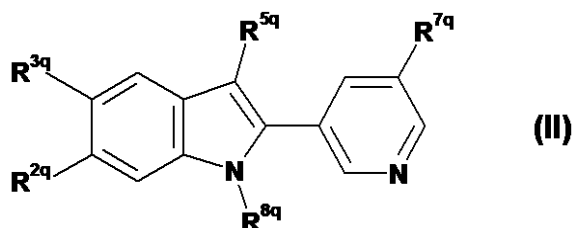
であり；

R^{13a} は、水素、アルキル、シアノ、アルコキシ、アルコシカルボニル、カルボキシレート、ヘテロアリールまたはスルホニルである。

【0047】

また、他の態様において、本発明は、少なくとも一部、式(II)：

【化4】



10

[式中、

R^{2q} は、水素またはハロゲンであり；

R^{3q} は、水素、ハロゲンまたはシアノであり；

R^{5q} は、水素、アルキルまたはシアノであり；

R^{7q} は、水素、ハロゲン、アルコキシ、 $-OSO_2-$ ヘテロシクリル、 $-O-$ アリールアルキル、 $-NR'-SO_2-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-NR'-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-O-$ アルキル、ハロアルキルまたはアルキルであり、これらは、所望によりヘテロシクリル、 $-NR'-SO_2-$ アルキル、 $-NR'-SO_2-$ ハロアルキル、 $-NR'-C(O)-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-$ ヘテロシクリル、 $-NR'-C(O)-NR'-$ アルキルまたは $-NR'-C(O)-O-$ アルキルで置換されており；

20

R^{8q} は、水素、アルキル、ヒドロキシアリール、 $-アルキル-OC(O)-$ アルキル、カルボキシレート、アルコシカルボニル、または、アルキルで置換されたアリールアルキル、または、シアノおよび/またはアルキルで置換されたアロイル、または、アルコシカルボニルで置換された $-アルキル-O-$ アリールであり；

それぞれの R' は、独立して、水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_3-C_6 -シクロアルキルである。]

30

の化合物；およびその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、プロドラッグ、エナンチオマー、水和物および溶媒和物

(ただし、少なくとも1個の R^{2q} 、 R^{3q} 、 R^{5q} 、 R^{7q} および R^{8q} は水素以外であり；そして R^{8q} が低級アルキルまたはアルコシカルボニルであるとき、少なくとも1個の R^{2q} 、 R^{3q} 、 R^{5q} および R^{7q} は水素以外であり；そして R^{5q} がシアノであるとき、少なくとも1個の R^{2q} 、 R^{3q} および R^{8q} は水素以外である。)

に関する。

【0048】

他の態様において、 R^{7q} は、ヘテロシクリルで置換されたアルコキシまたはアルキルであり、 R^{8q} はアルキルである。

40

【0049】

式(II)の他の態様において、 R^{7q} は、ヘテロシクリルで置換されたアルコキシまたはアルキルであり、 R^{8q} はアルキルである。

【0050】

式(II)の他の態様において、

R^{2q} は、水素またはハロゲンであり；

R^{3q} は、水素またはハロゲンであり；

R^{5q} は、水素またはシアノであり；

R^{7q} は、所望によりヘテロシクリル、 $-NR'-SO_2-$ アルキル、 $-NR'-SO_2-$ ハロアルキル、 $-NR'-C(O)-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-$ ヘテロシクリル、 $-NR$

50

'-C(O)-NR'-アルキルもしくは-NR'-C(O)-O-アルキルで置換されているアルキルであり；

R'は、独立して、水素、C₁-C₄-アルキルまたはC₃-C₆-シクロアルキルであり；

R^{8q}は、水素またはC₁-₆アルキルである。

【0051】

式(II)の他の態様において、

R^{2q}は、水素またはハロゲンであり；

R^{3q}は、水素またはハロゲンであり；

R^{5q}は、水素またはシアノであり；

R^{7q}は、所望によりヘテロシクリル、-NR'-SO₂-C₁-₄アルキル、-NR'-SO₂-ハロC₁-₄アルキル、-NR'-C(O)-C₁-₄アルキル、-NR'-C(O)-ヘテロシクリル、-NR'-C(O)-NR'-C₁-₄アルキルもしくは-NR'-C(O)-O-C₁-₄アルキルで置換されているC₁-₄アルキルであり；

R'は、独立して、水素またはC₁-C₄-アルキルであり；

R^{8q}は、水素またはC₁-₆アルキルである。

【0052】

式(II)の他の態様において、

R^{7q}は、-NR'-SO₂-C₁-₄アルキル、-NR'-SO₂-ハロC₁-₄アルキルもしくは-NR'-C(O)-C₁-₄アルキルで置換されているC₁-₄アルキルであり；

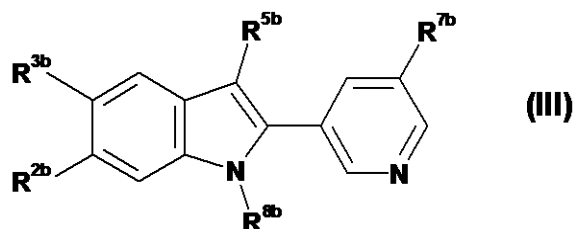
R'は、独立して、水素またはC₁-C₄-アルキルであり；

R^{8q}は、水素、メチルまたはエチルである。

【0053】

また、他の態様において、本発明は、少なくとも一部、式(III)：

【化5】



[式中、

R^{2b}は、水素またはハロゲンであり；

R^{3b}は、水素、ハロゲンまたはシアノであり；

R^{5b}は、アルキルであり；

R^{7b}は、水素、ハロゲン、アルコキシ、-OSO₂-ヘテロシクリル、-O-アリールアルキル、-NR'-SO₂-アルキル、-NR'-C(O)-アルキル、-NR'-C(O)-NR'-アルキル、-NR'-C(O)-O-アルキル、ハロアルキルまたはアルキルであり、これらは、所望によりヘテロシクリル、-NR'-SO₂-アルキル、-NR'-SO₂-ハロアルキル、-NR'-C(O)-アルキル、-NR'-C(O)-NR'-アルキル、-NR'-C(O)-ヘテロシクリルまたは-NR'-C(O)-O-アルキルで置換されており；

R^{8b}は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、-アルキル-OC(O)-アルキル、カルボキシレート、アルコシカルボニル、または、アルキルで置換されたアリールアルキル、または、シアノおよび／またはアルキルで置換されたアロイル、または、アルコシカルボニルで置換された-アルキル-O-アリールであり；

それぞれのR'は、独立して、水素、C₁-C₄-アルキルまたはC₃-C₆-シクロアルキルである。]

の化合物；およびその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、プロドラッグ、エナンチオマー、水和物および溶媒和物に関する。

【0054】

式(III)の他の態様において、

R^{2b} は、水素またはハロゲンであり；

R^{3b} は、水素、ハロゲンまたはシアノであり；

R^{5b} は、 C_{1-4} アルキルであり；

R^{7b} は、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 $-OSO_2-$ ヘテロシクリル、 $-O-$ アリールアルキル、 $-NR'-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR'-C(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR'-C(O)-NR'-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR'-C(O)-O-$ アルキル、ハロアルキルまたは C_{1-4} アルキルであり、これらは、所望によりヘテロシクリル、 $-NR'-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR'-SO_2-$ ハロ C_{1-4} アルキル、 $-NR'-C(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR'-C(O)-NR'-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR'-C(O)-$ ヘテロシクリルまたは $-NR'-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキルで置換されており；

R^{8b} は、水素、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル $-OC(O)-C_{1-4}$ アルキル、カルボキシレート、アルコキシカルボニル、または、 C_{1-4} アルキルで置換されたアリールアルキル、または、シアノおよび／または C_{1-4} アルキルで置換されたアロイル、または、アルコキシカルボニルで置換された $-C_{1-4}$ アルキル $-O-$ アリールであり；

それぞれの R' は、独立して、水素、 C_1-C_4 アルキルまたは C_3-C_6 シクロアルキルである、化合物およびその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、プロドラッグ、エナンチオマー、水和物および溶媒和物である。

【0055】

式(III)の他の態様において、

R^{2b} は、水素またはハロゲンであり；

R^{3b} は、水素、ハロゲンまたはシアノであり；

R^{5b} は、メチル、エチルまたはイソプロピルであり；

R^{7b} は、 $-NR'-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR'-SO_2-$ ハロ C_{1-4} アルキル、 $-NR'-C(O)-C_{1-4}$ アルキルもしくは $-NR'-C(O)-NR'-C_{1-4}$ アルキルで置換されている C_{1-4} アルキルであり；

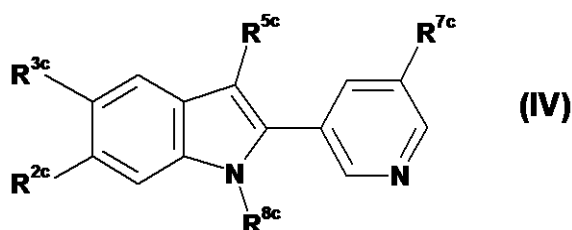
R^{8b} は、水素、メチルまたはエチルであり；

それぞれの R' は、独立して、水素または C_1-C_4 アルキルである。

【0056】

また、他の態様において、本発明は、少なくとも一部、式(IV)：

【化6】



(IV)

[式中、

R^{2c} は、水素またはハロゲンであり；

R^{3c} は、水素、ハロゲンまたはシアノであり；

R^{5c} は、シアノであり；

R^{7c} は、水素、ハロゲン、アルコキシ、 $-OSO_2-$ ヘテロシクリル、 $-O-$ アリールアルキル、 $-NR'-SO_2-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-NR'-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-O-$ アルキルまたはアルキルであり、これらは、

所望によりヘテロシクリル、 $-NR'-SO_2-$ アルキル、 $-NR'-SO_2-$ ハロアルキル、 $-NR'-C(O)-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-$ ヘテロシクリル、 $-NR'-C(O)-NR'-$ アルキルまたは $-NR'-C(O)-O-$ アルキルで置換されており；

R^8 は、アルキルであり；

それぞれの R' は、独立して、水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_3-C_6 -シクロアルキルである。]

の化合物；およびその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、プロドラッグ、エナンチオマー、水和物および溶媒和物に関する。

【0057】

式(IV)の他の態様において、

R^2 は、水素またはハロゲンであり；

R^3 は、水素、ハロゲンまたはシアノであり；

R^5 は、シアノであり；

R^7 は、水素、ハロゲン、 C_1-4 アルコキシ、 $-OSO_2-$ ヘテロシクリル、 $-O-$ アリールアルキル、 $-NR'-SO_2-C_1-4$ アルキル、 $-NR'-C(O)-C_1-4$ アルキル、 $-NR'-C(O)-NR'-C_1-4$ アルキル、 $-NR'-C(O)-O-C_1-4$ アルキルまたは C_1-4 アルキルであり、これらは、所望によりヘテロシクリル、 $-NR'-SO_2-C_1-4$ アルキル、 $-NR'-SO_2-$ ハロ C_1-4 アルキル、 $-NR'-C(O)-C_1-4$ アルキル、 $-NR'-C(O)-$ ヘテロシクリル、 $-NR'-C(O)-NR'-C_1-4$ アルキルまたは $-NR'-C(O)-O-C_1-4$ アルキルで置換されており；

R^8 は、 C_1-4 アルキルであり；

それぞれの R' は、独立して、水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_3-C_6 -シクロアルキルである化合物；およびその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、プロドラッグ、エナンチオマー、水和物および溶媒和物である。

【0058】

式(IV)の他の態様において、

R^2 は、水素またはハロゲンであり；

R^3 は、水素またはハロゲンであり；

R^5 は、シアノであり；

R^7 は、所望により $-NR'-SO_2-C_1-4$ アルキル、 $-NR'-SO_2-$ ハロ C_1-4 アルキル、 $-NR'-C(O)-C_1-4$ アルキルで置換されている C_1-4 アルキルであり；

R^8 は、 C_1-4 アルキルであり；

それぞれの R' は、独立して、水素または C_1-C_4 -アルキルである。

【0059】

式(IV)の他の態様において、

R^7 は、 $-NR'-SO_2-C_1-4$ アルキル、 $-NR'-SO_2-$ ハロ C_1-4 アルキル、 $-NR'-C(O)-C_1-4$ アルキルで置換されている C_1-4 アルキルであり；

それぞれの R' は、独立して、水素、メチル、エチルまたはプロピルである。

【0060】

定義

用語“アルキル”は、直鎖アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなど)、分枝鎖アルキル基(イソプロピル、tert-ブチル、イソブチルなど)、シクロアルキル(脂環式)基(シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル)、アルキル置換シクロアルキル基、およびシクロアルキル置換アルキル基を含む、飽和脂肪族基を含む。用語アルキルは、さらに、炭化水素骨格の1個以上の炭素を置き換えた酸素、窒素、硫黄またはリン原子をさらに含んでもよいアルキル基を含む。或る態様において、直鎖または分枝鎖アルキルは、骨格に6個以下の(例えば直鎖では C_1-C_6 、分枝鎖では C_3-C_6)、より好ましくは4個以下の炭素原子を有する。同様に、好ましいシク

10

20

30

40

50

ロアルキルは、環構造中3から8個の炭素原子を有し、より好ましくは環構造中5個または6個の炭素を有する。用語 $C_1 - C_6$ は、1から6個の炭素原子を含むアルキル基を含む。

【0061】

さらに、用語アルキルは、“非置換アルキル”および“置換アルキル”の双方を含み、後者は、炭化水素骨格の1個以上の炭素上で水素が置換基に置き換えられているアルキル部分を言う。このような置換基は、例えば、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシ、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を含み得る。シクロアルキルは、例えば上記の置換基で、さらに置換され得る。“アルキルアリール”または“アリールアルキル”部分は、アリールで置換されたアルキル(例えばフェニルメチル(ベンジル))である。用語“アルキル”はまた、天然および非天然アミノ酸の側鎖を含む。

【0062】

用語“アリール”は、ゼロ個から4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5員および6員の単環式芳香族基を含む基を含み、例えば、ベンゼン、フェニル、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジンおよびピリミジンなどである。さらに、用語“アリール”は、多環式アリール基を含み、例えば三環式、二環式の基であり、例えばナフタレン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、メチレンジオキシフェニル、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリンまたはインドリジンである。環構造中にヘテロ原子を有するアリール基はまた、“アリールヘテロ環”、“ヘテロ環”、“ヘテロアリール”または“ヘテロ芳香族”とも言う。

【0063】

典型的なヘテロアリール基は、2-もしくは3-チエニル、2-もしくは3-フリル、2-もしくは3-ピロリル、2-、4-もしくは5-イミダゾリル、3-、4-もしくは5-ピラゾリル、2-、4-もしくは5-チアゾリル、3-、4-もしくは5-イソチアゾリル、2-、4-もしくは5-オキサゾリル、3-、4-もしくは5-イソオキサゾリル、3-もしくは5-1,2,4-トリアゾリル、4-もしくは5-1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、2-、3-もしくは4-ピリジリル、3-もしくは4-ピリダジニル、3-、4-もしくは5-ピラジニル、2-ピラジニル、2-、4-もしくは5-ピリミジニルを含む。ヘテロアリール基は、単環式、二環式、三環式または多環式であり得る。

【0064】

用語“ヘテロアリール”はまた、ヘテロ芳香環が1個以上のアリール、脂環式環、またはヘテロシクリル環と縮合しており、基または結合点がヘテロ芳香環上にある基を言う。非限定的な例は、1-、2-、3-、5-、6-、7-もしくは8-インドリジニル、1-、3-、4-、5-、6-もしくは7-イソインドリル、2-、3-、4-、5-、6-もしくは7-インドリル、2-、3-、4-、5-、6-もしくは7-インダゾリル、2-、4-、5-、6-、7-もしくは8-プリニル、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-もしくは9-キノリジニル、2-、3-、4-、5-、6-、7-もしくは8-

ーキノリル、1ー、3ー、4ー、5ー、6ー、7ーもしくは8ーイソキノリル、1ー、4ー、5ー、6ー、7ーもしくは8ーフタラジニル、2ー、3ー、4ー、5ーもしくは6ーナフチリジニル、2ー、3ー、5ー、6ー、7ーもしくは8ーキナゾリニル、3ー、4ー、5ー、6ー、7ーもしくは8ーシンノリニル、2ー、4ー、6ーもしくは7ープテリジニル、1ー、2ー、3ー、4ー、5ー、6ー、7ーもしくは8ー4aHーカルバゾリル、1ー、2ー、3ー、4ー、5ー、6ー、7ーもしくは8ーカルバゾリル、1ー、3ー、4ー、5ー、6ー、7ー、8ーもしくは9ーカルボリニル、1ー、2ー、3ー、4ー、6ー、7ー、8ー、9ーもしくは10ーフェナントリジニル、1ー、2ー、3ー、4ー、5ー、6ー、7ー、8ーもしくは9ーアクリジニル、1ー、2ー、4ー、5ー、6ー、7ー、8ーもしくは9ーペリミジニル、2ー、3ー、4ー、5ー、6ー、8ー、9ーもしくは10ーフェナントロリニル、1ー、2ー、3ー、4ー、6ー、7ー、8ーもしくは9ーフェナジニル、1ー、2ー、3ー、4ー、6ー、7ー、8ー、9ーもしくは10ーフェノチアジニル、1ー、2ー、3ー、4ー、6ー、7ー、8ー、9ーもしくは10ーフェノキサジニル、2ー、3ー、4ー、5ー、6ーもしくは1ー、3ー、4ー、5ー、6ー、7ー、8ー、9ーもしくは10ーベンゾイソキノリニル、2ー、3ー、4ーもしくはチエノ[2,3-b]フラニル、2ー、3ー、5ー、6ー、7ー、8ー、9ー、10ーもしくは11ー7Hーピラジノ[2,3-c]カルバゾリル、2ー、3ー、5ー、6ーもしくは7ー2Hーフロ[3,2-b]ーピラニル、2ー、3ー、4ー、5ー、7ーもしくは8ー5Hーピリド[2,3-d]ーオキサジニル、1ー、3ーもしくは5ー1Hーピラゾロ[4,3-d]ーオキサゾリル、2ー、4ーもしくは5ー4Hーイミダゾ[4,5-d]チアゾリル、3ー、5ーもしくは8ーピラジノ[2,3-d]ピリダジニル、2ー、3ー、5ーもしくは6ーイミダゾ[2,1-b]チアゾリル、1ー、3ー、6ー、7ー、8ーもしくは9ーフロ[3,4-c]シンノリニル、1ー、2ー、3ー、4ー、5ー、6ー、8ー、9ー、10ーもしくは11ー4Hーピリド[2,3-c]カルバゾリル、2ー、3ー、6ーもしくは7ーイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジニル、7ーベンゾ[b]チエニル、2ー、4ー、5ー、6ーもしくは7ーベンゾオキサゾリル、2ー、4ー、5ー、6ーもしくは7ーベンゾイミダゾリル、2ー、4ー、4ー、5ー、6ーもしくは7ーベンゾチアゾリル、1ー、2ー、4ー、5ー、6ー、7ー、8ーもしくは9ーベンゾオキサピニル(benzoxapinylyl)、2ー、4ー、5ー、6ー、7ーもしくは8ーベンゾオキサジニル、1ー、2ー、3ー、5ー、6ー、7ー、8ー、9ー、10ーもしくは11ー1Hーピロロ[1,2-b][2]ベンゾアザピニルを含み、これらに限定されない。典型的な縮合ヘテロアリール基は、2ー、3ー、4ー、5ー、6ー、7ーもしくは8ーキノリニル、1ー、3ー、4ー、5ー、6ー、7ーもしくは8ーイソキノリニル、2ー、3ー、4ー、5ー、6ーもしくは7ーインドリル、2ー、3ー、4ー、5ー、6ーもしくは7ーベンゾ[b]チエニル、2ー、4ー、5ー、6ーもしくは7ーベンゾオキサゾリル、2ー、4ー、5ー、6ーもしくは7ーベンゾイミダゾリル、2ー、4ー、5ー、6ーもしくは7ーベンゾチアゾリルを含み、これらに限定されない。

【0065】

“アリール”または“ヘテロアリール”基の芳香環は、1個以上の環の位置で、上記の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアルキル、アミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ

10

20

30

40

50

、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分で置換され得る。アリール基はまた、芳香族性でない脂環式環またはヘテロ環式環と縮合または架橋し、多環(例えばテトラリン)を形成し得る。

【0066】

用語“アルケニル”は、少なくとも1個の二重結合を含む以外は、長さおよび可能性のある置換について上記のアルキルと類似している不飽和脂肪族基を含む。

【0067】

例えば、用語“アルケニル”は、直鎖アルケニル基(例えばエチレニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルなど)、分枝鎖アルケニル基、シクロアルケニル(脂環式)基(シクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニル)、アルキルもしくはアルケニル置換シクロアルケニル基、およびシクロアルキルもしくはシクロアルケニル置換アルケニル基を含む。用語アルケニルは、さらに、炭化水素骨格の1個以上の炭素を置き換えた酸素、窒素、硫黄またはリン原子を含むアルケニル基を含む。或る態様において、直鎖または分枝鎖アルケニル基は、骨格中に6個以下の炭素原子を有する(例えば直鎖について $C_2 - C_6$ 、分枝鎖について $C_3 - C_6$)。同様に、シクロアルケニル基は、環構造中3~8個の炭素原子を有していてもよく、より好ましくは環構造中5個または6個の炭素原子を有する。用語 $C_2 - C_6$ は、2から6個の炭素原子を含むアルケニル基を含む。

【0068】

さらに、用語アルケニルは、“非置換アルケニル”および“置換アルケニル”の双方を含み、後者は、炭化水素骨格の1個以上の炭素で水素が置換基に置き換えられているアルケニル部分を言う。このような置換基は、例えば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシ、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を含み得る。

【0069】

用語“アルキニル”は、少なくとも1個の三重結合を含む以外は、長さおよび可能性のある置換について上記のアルキルと類似している不飽和脂肪族基を含む。

【0070】

例えば、用語“アルキニル”は、直鎖アルキニル基(例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルなど)、分枝鎖アルキニル基、および、シクロアルキルもしくはシクロアルケニル置換アルキニル基を含む。用語アルキニルは、さらに、炭化水素骨格の1個以上の炭素を置き換えた酸素、窒素、硫黄またはリン原子を含むアルキニル基を含む。或る態様において、直鎖または分枝鎖のアルキニル基は、骨格中に6個以下の炭素原子を有する(例えば直鎖について $C_2 - C_6$ 、分枝鎖について $C_3 - C_6$)。用語 $C_2 - C_6$ は、2から6個の炭素原子を含むアルキニル基を含む。

【0071】

さらに、用語アルキニルは、“非置換アルキニル”および“置換アルキニル”の双方を含み、後者は、炭化水素骨格の1個以上の炭素上で水素が置換基に置き換えられているアルキニル部分を言う。このような置換基は、例えば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲ

ン、ヒドロキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシ、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルフアモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を含み得る。

10

【0072】

炭素の数を特記しない限り、用語“低級アルキル”は、骨格構造中に1から5個の炭素原子を有する以外、上で定義されたアルキル基を意味する。“低級アルケニル”および“低級アルキニル”は、例えば、2～5個の炭素原子鎖長を有する。

【0073】

用語“アルコキシ”は、酸素原子に共有結合している置換および非置換アルキル、アルケニルおよびアルキニル基を含む。アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、プロポキシ、ブトキシおよびペントキシ基を含む。置換アルコキシ基の例は、ハロゲン化アルコキシ基を含む。アルコキシ基は、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシ、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルフアモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分などの基で置換され得る。ハロゲン置換アルコキシ基の例は、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシなどを含み、これらに限定されない。

20

30

【0074】

用語“アシル”は、アシル基($\text{CH}_3\text{CO}-$)またはカルボニル基を含む化合物および部分を含む。それは、置換アシル部分を含む。用語“置換アシル”は、1個以上の水素原子が、例えば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシ、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルフアモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分によって置き換えられているアシル基を含む。

40

【0075】

50

用語“アシルアミノ”は、アシル部分がアミノ基に結合している部分を含む。例えば、該用語は、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイド基を含む。

【0076】

用語“アロイル”は、カルボニル基に結合しているアリールまたはヘテロ芳香族部分を含む。アロイル基の例は、フェニルカルボキシ、ナフチルカルボキシなどを含む。それは置換アロイル部分を含む。用語“置換アロイル”は、1個以上の水素原子が、例えば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシ、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分によって置き換えられているアロイル基を含む。

【0077】

用語“アルコキシアルキル”、“アルキルアミノアルキル”および“チオアルコキシアルキル”は、炭化水素骨格の1個以上の炭素を置き換えた酸素、窒素または硫黄原子をさらに含む、上記のアルキル基を含む。

【0078】

用語“カルバモイル”は、 $H_2NC(O)-$ 、 $アルキル-NHC(O)-$ 、 $(アルキル)_2NC(O)-$ 、 $アリール-NHC(O)-$ 、 $アルキル(アリール)-NC(O)-$ 、 $ヘテロアリール-NHC(O)-$ 、 $アルキル(ヘテロアリール)-NC(O)-$ 、 $アリール-アルキル-NHC(O)-$ 、 $アルキル(アリール-アルキル)-NC(O)-$ などを含む。該用語は置換カルバモイル部分を含む。

【0079】

用語“スルホニル”は、 $R-SO_2-$ (ここで、Rは、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール-アルキル、ヘテロアリール-アルキル、アルコキシ、アリールオキシ、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである。)を含む。

【0080】

用語“スルホンアミド”は、 $アルキル-S(O)_2-NH-$ 、 $アリール-S(O)_2-NH-$ 、 $アリール-アルキル-S(O)_2-NH-$ 、 $ヘテロアリール-S(O)_2-NH-$ 、 $ヘテロアリール-アルキル-S(O)_2-NH-$ 、 $アルキル-S(O)_2-N(アルキル)-$ 、 $アリール-S(O)_2-N(アルキル)-$ 、 $アリール-アルキル-S(O)_2-N(アルキル)-$ 、 $ヘテロアリール-S(O)_2-N(アルキル)-$ 、 $ヘテロアリール-アルキル-S(O)_2-N(アルキル)-$ などを含む。該用語は置換カルバモイル部分を含む。

【0081】

用語“ヘテロシクリル”または“ヘテロ環”は、O、SおよびNから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含み、該NおよびSはさらに所望により種々の酸化状態に酸化されていてもよい、所望により置換されている、飽和または不飽和の非芳香族性の環または環系を含み、例えば4員、5員、6員、または7員の単環式、7員、8員、9員、10員、11員または12員の二環式、または、10員、11員、12員、13員、14員または15員の三環式環系である。ヘテロ環基は、1個のヘテロ原子または1個の炭素原子で結合し得る。ヘテロシクリルは、縮合環または架橋環、ならびにスピロ環を含み得る。ヘテロ環の例は、テトラヒドロフラン(THF)、ジヒドロフラン、1,4-ジオキサソラン、モルホリン、1,4-ジチアン、ピペラジン、ピペリジン、1,3-ジオキサソラン、イミダゾ

10

20

30

40

50

リジン、イミダゾリン、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、オキサチオラン、ジチオラン、1,3-ジオキサン、1,3-ジチアン、オキサチアン、チオモルホリンなどを含む。

【0082】

用語“ヘテロシクリル”は、アルキル、ヒドロキシ(または保護ヒドロキシ)、ハロ、オキソ(例えば=O)、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アルコキシ、シクロアルキル、カルボキシル、ヘテロシクロオキシ(ここで、ヘテロシクロオキシは、酸素架橋により結合したヘテロ環基を表す。)、アルキル-O-C(O)-、メルカプト、ニトロ、シアノ、スルファモイルまたはスルホンアミド、アリール、アルキル-C(O)-O-、アリール-C(O)-O-、アリール-S-、アリールオキシ、アルキル-S-、ホルミル(例えばH-C(O)-)、カルバモイル、アリール-アルキル-、および、アリール(該基は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキル-C(O)-NH-、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはハロゲンで置換されている。)などの、1個、2個または3個の置換基で置換された、本明細書で定義したヘテロ環基を含む。

【0083】

用語“スルファモイル”は、 $H_2NS(O)_2-$ 、アルキル-NHS(O)₂-、(アルキル)₂NS(O)₂-、アリール-NHS(O)₂-、アルキル(アリール)-NS(O)₂-、(アリール)₂NS(O)₂-、ヘテロアリール-NHS(O)₂-、(アリール-アルキル)-NHS(O)₂-、(ヘテロアリール-アルキル)-NHS(O)₂-などを含む。該用語は、置換スルファモイル部分を含む。

【0084】

用語“アリールオキシ”は、-O-アリールおよび-O-ヘテロアリール基の双方を含み、ここで、アリールおよびヘテロアリールは本明細書で定義されている。該用語は、置換アリールオキシ部分を含む。

【0085】

用語“アミン”または“アミノ”は、窒素原子が少なくとも1個の炭素原子またはヘテロ原子に共有結合している化合物を含む。該用語は、窒素が少なくとも1個のさらなるアルキル基に結合している基および化合物を含む“アルキルアミノ”を含む。用語“ジアルキルアミノ”は、窒素原子が少なくとも2個のさらなるアルキル基に結合している基を含む。用語“アリールアミノ”および“ジアリールアミノ”は、窒素が、それぞれ、少なくとも1個または2個のアリール基に結合している基を含む。用語“アルキルアリールアミノ”、“アルキルアミノアリール”または“アリールアミノアルキル”は、少なくとも1個のアルキル基および少なくとも1個のアリール基に結合しているアミノ基を言う。用語“アルカアミノアルキル”(alkaminoalkyl)は、アルキル基に結合している窒素原子に結合しているアルキル、アルケニル、またはアルキニル基を言う。用語“アミン”または“アミノ”はまた、置換された部分を含む。

【0086】

用語“アミド”(amide)、“アミド”(amido)または“アミノカルボニル”は、カルボニルまたはチオカルボニル基の炭素に結合している窒素原子を含む化合物または部分を含む。該用語は、カルボニル基に結合しているアミノ基に結合しているアルキル、アルケニル、アリールまたはアルキニル基を含む“アルカアミノカルボニル”(alkaminocarbonyl)または“アリールアミノカルボニル”基を含む。それは、カルボニルまたはチオカルボニル基の炭素に結合しているアミノ基に結合しているアリールまたはヘテロアリール部分を含むアリールアミノカルボニルおよびアリールチオカルボニルアミノ基を含む。用語“アルキルアミノカルボニル”、“アルケニルアミノカルボニル”、“アルキニルアミノカルボニル”、“アリールアミノカルボニル”、“アルキルカルボニルアミノ”、“アルケニルカルボニルアミノ”、“アルキニルカルボニルアミノ”および“アリールカルボニルアミノ”は、用語“アミド”に含まれる。アミドはまた、尿素基(アミノカルボニルアミノ)およびカルバメート(オキシカルボニルアミノ)を含む。用語“アミド”、“アミド”または“アミノカルボニル”はまた、置換された部分を含む。

【0087】

用語“カルボニル”または“カルボキシ”は、酸素原子に二重結合で結合している炭素を含む化合物および部分を含む。このカルボニルは、本発明の化合物が意図された機能を有することを可能とする何らかの部分で、さらに置換され得る。例えば、カルボニル部分は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アミノなどで置換されていてもよい。カルボニルを含む部分の例は、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、アミド、エステル、無水物などを含む。

【0088】

用語“チオカルボニル”または“チオカルボキシ”は、硫黄原子に二重結合で結合した炭素を含む化合物および部分を含む。該用語はまた、置換された部分を含む。

10

【0089】

用語“エーテル”は、2個の異なる炭素原子またはヘテロ原子に結合した酸素を含む化合物または部分を含む。例えば、該用語は、他のアルキル基に共有結合している酸素原子に共有結合しているアルキル、アルケニル、またはアルキニル基を言う“アルコキシアルキル”を含む。該用語はまた、置換された部分を含む。

【0090】

用語“エステル”は、カルボニル基の炭素に結合している酸素原子に結合している炭素またはヘテロ原子を含む化合物および部分を含む。用語“エステル”は、アルコキシカルボキシ基を含み、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニルなどである。該アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、上で定義した通りである。該用語はまた置換された部分を含む。

20

【0091】

用語“チオエーテル”は、2個の異なる炭素またはヘテロ原子に結合している硫黄原子を含む化合物および部分を含む。チオエーテルの例は、アルカチオアルキル(alkthioalkyl)、アルカチオアルケニル(alkthioalkenyl)、およびアルカチオアルキニル(alkthioalkynyl)を含み、これらに限定されない。用語“アルカチオアルキル”は、アルキル基に結合している硫黄原子に結合しているアルキル、アルケニルまたはアルキニル基を有する化合物を含む。同様に、用語“アルカチオアルケニル”およびアルカチオアルキニル”は、アルキル、アルケニルまたはアルキニル基が、アルキニル基に共有結合している硫黄原子に結合している化合物または部分を言う。該用語はまた置換された部分を含む。

30

【0092】

用語“ヒドロキシ”または“ヒドロキシル”は、 $-OH$ または $-O^-$ を有する基を含む。

【0093】

用語“ハロゲン”は、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素などを含む。用語“パーハロゲン化”は、一般的に、全ての水素がハロゲン原子によって置き換えられている部分を言う。

【0094】

用語“ポリシクリル”(polycyclyl)または“多環式基”は、2個以上の炭素原子が2個の隣接する環で共通している、2個以上の環式環(例えばシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリールおよび/またはヘテロシクリル)を言い、例えば該環は、“縮合環”である。隣接しない原子で連結している環は“架橋環”と呼ばれる。ポリシクリルの環はそれぞれ、上で記載された置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシ、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミド、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カ

40

50

ルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキル、アルキルアリール、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分で置換され得る。

【0095】

用語“ヘテロ原子”は、炭素または水素以外の何らかの元素の原子を含む。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄およびリンである。

【0096】

本発明の化合物の幾つかの構造は、不斉炭素原子を含むことに留意する。従って、特記しない限り、このような不斉から生じる異性体(例えば全てのエナンチオマーおよびジアステレオマー)が本発明の範囲に含まれると理解されるべきである。このような異性体は、古典的な分離法によって、および立体化学的に制御された合成によって、実質的に純粋な形態で得られる。さらに、本明細書で議論された構造および他の化合物および部分はまた、その全ての互変異性体を含む。

【0097】

用語“異性体”は、同じ分子式を有するが原子の配列および配置が異なっている、異なる化合物を言う。さらに、用語“光学異性体”または“立体異性体”は、示された本発明の化合物について存在し得る任意の種々の立体異性配置を言い、幾何異性体を含む。置換基が、キラル中心の炭素原子に結合し得ることが理解される。従って、本発明は、本化合物のエナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体を含む。“エナンチオマー”は、互いに重ね合わせられない鏡像である1対の立体異性体である。1対のエナンチオマーの1:1混合物が“ラセミ”混合物である。この用語は、適切であれば、ラセミ混合物を示すのに用いられる。“ジアステレオアイソマー”は、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない立体異性体である。絶対的立体化学は、特にカーン・インゴルド・プレローグR-S則に従って特定される。化合物が純粋なエナンチオマーであるとき、各キラル炭素の立体化学は、RまたはSのいずれかに特定され得る。絶対配置が不明である分離された化合物は、それがナトリウムD線波長の平面偏光を回転させる方向(右旋性または左旋性)に依存して、(+)または(-)と示される。本明細書に記載された或る化合物は、1個以上の不斉中心を含み、そのために、絶対立体化学の観点で(R)-または(S)-と定義され得るエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体の形態を生じ得る。本発明は、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態および中間体混合物を含む、全てのこのような可能な異性体を包含することを意味する。光学的に活性な(R)-および(S)-異性体は、キラルシントンまたはキラル反応剤を使用して、または慣用技術を使用して分離して、製造され得る。本化合物が二重結合を含むならば、その置換基はE配置であってもZ配置であってもよい。本化合物が二置換シクロアルキルを含むならば、該シクロアルキル置換基は、cis配置を有していてもtrans配置を有していてもよい。また、全ての互変異性体形態が包含されることを意図される。

【0098】

本明細書中の値の範囲の記載は、単に範囲内の各々の個別の値を言う省略方法として用いることを意図している。

【0099】

本発明の化合物中の何れの不斉炭素原子も、(R)-、(S)-または(R,S)-配置で存在することができ、好ましくは(R)-配置または(S)-配置である。不飽和結合を有する原子の置換基は、可能であれば、cis-(Z)-またはtrans-(E)-形態で存在し得る。従って、本発明の化合物は、可能な異性体の一つの形態またはそれらの混合物、例えば、実質的に純粋な幾何(cisまたはtrans)異性体、ジアステレオマー、光学異性体(対掌体)、ラセミ体の形態またはそれらの混合物であり得る。

【0100】

異性体の得られた混合物は何れも、成分の物理化学的差異に基づいて、例えばクロマト

10

20

30

40

50

グラフィーおよび／または分別結晶によって、純粋な幾何または光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に分離できる。

【0101】

最終生成物または中間体の得られたラセミ体は何れも、既知の方法によって、例えば、光学活性酸または塩基と共に得られたジアステレオマー塩を分離し、そして光学活性な酸性または塩基性化合物を遊離することによって、光学的对掌体に分離され得る。特に、イミダゾリル部分を用いて、例えば、光学活性な酸、例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ-*O*,*O'*-*p*-トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸またはカンファー-10-スルホン酸と形成される塩の分別結晶によって、本発明の化合物をその光学的对掌体に分離する。また、ラセミ生成物は、キラルクロマトグラフィー、例えば

10

【0102】

本発明の化合物は、遊離形で、またはその塩またはそのプロドラッグ誘導体として得られる。

【0103】

用語“薬学的に許容される塩”は、本発明の化合物の生物学的有効性および特性を保持し、かつ生物学的にまたは他の点で望ましくないことがない塩を言う。多くの場合、本発明の化合物は、アミノ基および／またはカルボキシル基またはそれらに類似する基の存在によって、酸および／または塩基塩を形成できる。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸や有機酸と共に形成され得る。塩を誘導し得る無機酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを含む。塩を誘導し得る有機酸は、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンズルホン酸、エタンズルホン酸、*p*-トルエンズルホン酸、サリチル酸などを含む。薬学的に許容される塩基付加塩は無機塩基や有機塩基と共に形成され得る。塩を誘導し得る無機塩基は、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガ、アルミニウムなどを含む。特に好ましいのはアンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウムの塩である。塩を誘導し得る有機塩基は、例えば、第1級、第2級、および第3級アミン類、天然に存在する置換アミン類を含む置換アミン類、環状アミン類、塩基性イオン交換樹脂などを含み、特に、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、およびエタノールアミンを含む。本発明の薬学的に許容される塩は、親化合物の塩基性または酸性部分から、慣用の化学的方法によって合成され得る。一般的に、このような塩は、遊離酸形のこれらの化合物を、化学量論的な量の適切な塩基(例えばNa、Ca、Mg、またはKの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩など)と反応させることによって、または遊離塩基形のこれらの化合物を化学量論的な量の適切な酸と反応させることによって製造され得る。このような反応は、典型的に、水または有機溶媒中、またはこれら2種の混合物中で行われる。一般的に、実際的な場合は、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。さらなる適当な塩は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)で見出され得る。

20

30

40

【0104】

塩基性の基が本発明の化合物中に存在するとき、本化合物は、その酸付加塩に、特に本構造中のピリジニル部分との酸付加塩に、好ましくはその薬学的に許容される塩に変換され得る。これらは無機酸または有機酸と形成される。適当な無機酸は、塩酸、硫酸、リンまたはハロゲン化水素酸を含み、これらに限定されない。適当な有機酸は、カルボン酸、例えば非置換であるかまたはハロゲンによって置換されている(C_1-C_4)アルカンカルボン酸、例えば酢酸、例えば飽和または不飽和のジカルボン酸、例えばシュウ酸、コハク酸、マレイン酸またはフマル酸、例えばヒドロキシカルボン酸、例えばグリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸またはクエン酸、例えばアミノ酸、例えばアスパラギン酸またはグ

50

ルタミン酸、有機スルホン酸、例えば(C₁ - C₄)アルキルスルホン酸、例えばメタンスルホン酸、あるいは、非置換であるか例えばハロゲンによって置換されているアリールスルホン酸を含み、これらに限定されない。塩酸、メタンスルホン酸またはマレイン酸と形成される塩が好ましい。

【0105】

酸性の基が本発明の化合物中に存在するとき、本化合物は、薬学的に許容される塩基との塩に変換され得る。このような塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩、リチウム塩およびカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩およびマグネシウム塩；有機塩基とのアンモニウム塩、例えばトリメチルアミン塩、ジエチルアミン塩、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩およびN-メチル-D-グルカミン塩；アミノ酸、例えばアルギニン、リジンの塩などを含む。塩は、慣用的方法を使用して、好都合には、エーテル性またはアルコール性溶媒、例えば低級アルカノールの存在下で形成され得る。後者の溶液から、塩は、エーテル類、例えばジエチルエーテルで沈殿させ得る。得られた塩は、酸での処理によって遊離化合物に変換され得る。これらの塩または他の塩はまた、得られた化合物の精製のために使用され得る。

10

【0106】

塩基性の基と酸性の基の双方が同一の分子中に存在するとき、本発明の化合物はまた、内部塩を形成し得る。

【0107】

少なくとも1個の塩形成基を有する本発明の化合物の塩は、それ自身既知の方法で製造され得る。例えば、酸性の基を有する本発明の化合物の塩は、例えば金属化合物で、例えば適当な有機カルボン酸のアルカリ金属塩、例えば2-エチルヘキサン酸のナトリウム塩で、または、有機アルカリ金属化合物もしくはアルカリ土類金属化合物、例えば対応する水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩、例えば水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム、または炭酸水素ナトリウムもしくは炭酸水素カリウムで、または対応するカルシウム化合物で、または、アンモニアもしくは適当な有機アミンで処理することによって形成され、化学量論的な量または好ましいならば少しだけ過剰量の塩形成剤が用いられ得る。本発明の化合物の酸付加塩は、慣用的方法で、例えば本化合物を、酸または適当なアニオン交換剤で処理することによって得られる。酸性および塩基性塩形成基、例えば遊離のカルボキシ基及び遊離のアミノ基を含む本発明の化合物の内部塩は、例えば、塩を中和することによって、例えば酸付加塩を、例えば弱い塩基で等電点まで中和することによって、またはイオン交換剤で処理することによって、形成され得る。

20

30

【0108】

塩は、慣用的方法で、遊離化合物に変換され得る。金属塩およびアンモニウム塩は、例えば適当な酸で処理することによって変換され得る。酸付加塩は、例えば適当な塩基性反応剤で処理することによって変換され得る。

【0109】

本発明は、全ての薬学的に許容される同位体標識された本発明の化合物、すなわち、(1) 1個以上の原子が、同じ原子番号を有するが通常天然で見出される原子量または質量数と異なる原子量または質量数を有する原子によって置き換えられている本発明の薬物、および／または、(2) 1個以上の原子の同位体の割合が天然に存在する割合と異なる本発明の薬物を含む。

40

【0110】

本発明の化合物に含まれる適当な同位体の例は、水素の同位体、例えば²Hおよび³H、炭素の同位体、例えば¹³C、¹⁴Cおよび¹⁵C、塩素の同位体、例えば³⁵Cl、³⁷Cl、フッ素の同位体、例えば¹⁸F、ヨウ素の同位体、例えば¹²⁷Iおよび¹³¹I、窒素の同位体、例えば¹⁴Nおよび¹⁵N、酸素の同位体、例えば¹⁶O、¹⁷Oおよび¹⁸O、リンの同位体、例えば³¹P、および、硫黄の同位体、例えば³²Sを含む。

【0111】

50

特定の同位体標識された本発明の薬物、例えば放射性同位体を組み込んだものは、薬物および／または物質の組織分布の研究において有用である。放射性同位体であるトリチウム、すなわち ^3H 、および炭素-14、すなわち ^{14}C は、組み込み易さおよび検出手段の容易さの点で、この目的において、特に有用である。

【0112】

より重い同位体、例えば重水素、すなわち ^2H による置換は、例えばin vivoにおいて半減期の延長または必要な投与量の減少などの、代謝安定性の増大に起因する治療上の利点を提供し得る。そのため、幾つかの状況において、好ましい。

【0113】

陽子放出同位体、例えば ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N による置換は、物質の受容体占有を調べるための陽電子放出断層撮影法(PET)において有用であり得る。

10

【0114】

同位体標識された本発明の薬物は、一般的に、当業者に既知の慣用の方法によって、または、先に用いられた標識されていない反応剤の代わりに適切な同位体標識された反応剤を用いて実施例および製造例に記載された工程と類似の工程によって製造され得る。

【0115】

本発明はまた、in vivoで本発明の化合物に変換される本発明の化合物のプロドラッグ部分を提供する。プロドラッグ部分は、プロドラッグを対象に投与した後、in vivoでの生理学的作用、例えば加水分解、代謝などによって、本発明の化合物に化学的に修飾される、活性なまたは不活性な化合物である。用語“プロドラッグ部分”は、in vivoでヒドロキシ基に代謝され得る部分、および、好都合にはin vivoでエステル化されたままであってもよい部分を含む。好ましくは、プロドラッグ部分は、in vivoでエステラーゼによって、または他のメカニズムによって、ヒドロキシ基または他の好都合な基に代謝される。プロドラッグおよびその使用の例は当技術分野で周知である(例えばBerge et al. (1977) “Pharmaceutical Salts” J. Pharm. Sci. 66:1-19を参照のこと。)。プロドラッグは、最終的な単離および精製の際にそのまま製造され得るか、あるいは、遊離酸形またはヒドロキシの精製した化合物を適当なエステル化剤と別個に反応させることによって製造され得る。ヒドロキシ基は、カルボン酸での処理によって、エステルに変換され得る。プロドラッグ部分の例は、置換および非置換の、分枝鎖または非分枝鎖の低級アルキルエステル部分(例えばプロピオン酸エステル類)、低級アルケニルエステル類、ジ-低級アルキル-アミノ低級アルキルエステル類(例えばジメチルアミノエチルエステル)、アシルアミノ低級アルキルエステル類(例えばアセチルオキシメチルエステル)、アシルオキシ低級アルキルエステル類(例えばピバロイルオキシメチルエステル)、アリールエステル類(フェニルエステル)、アリール-低級アルキルエステル類(例えばベンジルエステル)、置換(例えばメチル、ハロまたはメトキシ置換基で)されているアリールおよびアリール-低級アルキルエステル類、アミド類、低級アルキルアミド類、ジ-低級アルキルアミド類およびヒドロキシアミド類を含む。好ましいプロドラッグ部分は、プロピオン酸エステル類およびアシルエステル類である。

20

30

【0116】

プロドラッグの合成および使用に関連する適性および技術は当業者に周知である。プロドラッグは、2個の非排他的カテゴリー、すなわち生物学的前駆体プロドラッグおよび担体プロドラッグに概念的に分類され得る。The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)を参照のこと。一般に、生物学的前駆体プロドラッグは、不活性であるか、または対応する活性な薬物と比較して低い活性を有する化合物であり、1個以上の保護基を含み、代謝または加溶媒分解によって活性な形態に変換される化合物である。活性な薬物および放出される代謝生成物の何れもが双方とも許容され得る低い毒性を有するべきである。典型的に、活性な薬物の形成は、下記のタイプの一つである代謝過程または反応を含む：

40

1. 酸化的反応、例えばアルコール、カルボニル、および酸官能基の酸化、脂肪族炭素のヒドロキシル化、脂環式炭素原子のヒドロキシル化、芳香族炭素原子の酸化、炭素-炭

50

素二重結合の酸化、窒素含有官能基の酸化、ケイ素、リン、砒素、および硫黄の酸化、酸化的N-脱アルキル化、酸化的O-およびS-脱アルキル化、酸化的脱アミノ化、ならびに他の酸化的反応。

2. 還元的反応、例えばカルボニル基の還元、アルコール基および炭素-炭素二重結合の還元、窒素含有官能基の還元、および他の還元反応。

3. 酸化状態の変化がない反応、例えばエステル類およびエーテル類の加水分解、炭素-窒素単結合の加水分解的開裂、非芳香族ヘテロ環の加水分解的開裂、多重結合の水和および脱水、脱水反応によりもたらされた新規原子結合、加水分解的脱ハロゲン化、ハロゲン化水素の脱離、および他のこのような反応。

【0117】

担体プロドラッグは、例えば作用部位への取り込みおよび／または局在化送達を改善する輸送部分を含む薬物化合物である。このような担体プロドラッグにおいては、薬物部分と輸送部分の間の結合が共有結合であり、該プロドラッグが不活性であるか、または薬物化合物より活性が低く、そして放出される輸送部分の何れもが許容可能に非毒性であることが望ましい。輸送部分が取り込みを増やすよう意図されたプロドラッグにおいては、典型的に、輸送部分の放出は速いべきである。他の場合においては、遅延放出を提供する部分、例えば、ある種のポリマーまたは他の部分、例えばシクロデキストリン類を利用することが望ましい。ChengらのUS 20040077595を参照のこと(言及することによって本明細書に組み込まれる)。このような担体プロドラッグは、しばしば、経口投与薬物に好都合である。担体プロドラッグは、例えば、下記の特性の一つ以上を改善するために使用され得る：親油性の増大、薬理学的作用の持続時間延長、部位特異性の増加、毒性および有害反応の減少、および／または薬物製剤における改善(例えば安定性、水溶性、望ましくない感覚受容性または物理化学的特性の抑制)。例えば、親油性は、親油性カルボン酸でのヒドロキシ基のエステル化、またはアルコール類、例えば脂肪族アルコール類でのカルボン酸基のエステル化により増大させ得る。Wermuth, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32, Ed. Werriuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001。

【0118】

プロドラッグの例は、例えば遊離カルボン酸のエステル、および、チオール類、アルコール類またはフェノール類のS-アシルおよびO-アシル誘導体(ここで、アシルは本明細書で定義した意味を有する。)である。生理学的条件下で加溶媒分解によって親カルボン酸に変換可能な薬学的に許容されるエステル誘導体、例えば、当技術分野で慣用的に使用されている低級アルキルエステル類、シクロアルキルエステル類、低級アルケニルエステル類、ベンジルエステル類、一置換または二置換低級アルキルエステル類、例えばω-(アミノ、モノ-もしくはジ-低級アルキルアミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル)-低級アルキルエステル類、α-(低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニルまたはジ-低級アルキルアミノカルボニル)-低級アルキルエステル類、例えばピバロイルオキシメチルエステルなどが好ましい。さらに、アミン類はアリールカルボニルオキシメチル置換誘導体としてマスクされ、これは、エステラーゼによってin vivoで開裂されて、遊離薬物およびホルムアルデヒドを放出する(Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989))。さらに、酸性のNH基、例えばイミダゾール、イミド、インドールなどを含む薬物は、N-アシルオキシメチル基でマスクされている(Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985))。ヒドロキシ基はエステルおよびエーテルとしてマスクされている。EP 039,051 (Sloan and Little)は、マンニヒ塩基ヒドロキサム酸プロドラッグ、その製造および使用を開示している。

【0119】

本化合物、その塩形の化合物およびプロドラッグの密接な関係を考慮すると、本発明の化合物についての記載は何れも、適切かつ好都合であるとき、本発明の化合物の対応するプロドラッグについても言及していると理解されるべきである。

【0120】

さらに、その塩を含む本発明の化合物はまた、水和物の形態で得られるか、または結晶

10

20

30

40

50

化に用いられた他の溶媒を含み得る。

【0121】

本発明の化合物は、下記の条件(これらに限定されない)の何れか1つ以上を含む当技術分野で既知の手順を用いて、一般的に利用可能な化合物から製造される。

本明細書の範囲において、特記しない限り、特定の本発明の化合物の望ましい最終生成物の構成要素ではない容易に除去される基のみを“保護基”と示す。このような保護基による官能基の保護、保護基自身、およびその脱保護反応は、例えば、標準的な参考書、例えばJ. F. W. McOmie, “Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, London and New York 1973 や、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, Third edition, Wiley, New York 1999 に記載されている。

10

【0122】

本発明によって得られる異性体の混合物は、それ自身既知の方法で、個々の異性体に分離され得る。ジアステレオアイソマーは、例えば、多相性溶媒混合物間で分配することによって、再結晶によって、および／または、例えばシリカゲルのクロマトグラフィーによる分離によって、あるいは、例えば逆相カラムの中速液体クロマトグラフィーによって、分離され得る。また、ラセミ混合物は、例えば光学的に純粋な塩形成反応剤と塩を形成し、得られたジアステレオアイソマーの混合物を、例えば分別結晶によって分離することによって、あるいは、光学活性なカラム物質によるクロマトグラフィーによって、分離され得る。

【0123】

20

中間体および最終生成物は、標準的な方法によって、例えばクロマトグラフィー法、分配法、結晶化(再結晶)などを用いて、後処理／精製され得る。

【0124】

以下の条件は、一般的に、上記および下記の全ての工程に適用する。

上記の工程は全て、特記した反応条件を含むそれ自身既知の反応条件下で、例えば用いられる反応剤に対して不活性であってそれらを溶解する溶媒または希釈剤を含む溶媒または希釈剤の非存在下または慣例的には存在下で、触媒、縮合剤または中和剤、例えばイオン交換剤、例えば H^+ 形態のカチオン交換剤の非存在下または存在下で、反応および／または反応剤の性質に応じて、低温で、通常で、または高温で、例えば約 $-80^{\circ}C$ から約 $150^{\circ}C$ 、例えば -80 から $-60^{\circ}C$ を含む $-100^{\circ}C$ から約 $190^{\circ}C$ の温度範囲で、室温で、 -20 から $40^{\circ}C$ で、または還流温度で、大気圧下で、または適切な場合は密閉容器中で加圧下で、および／または、不活性雰囲気中、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下で、行われ得る。

30

【0125】

反応の全ての段階で、形成された異性体混合物は、個々の異性体、例えばジアステレオアイソマーまたはエナンチオマーに、または、何らかの望ましい異性体混合物、例えばラセミ混合物またはジアステレオアイソマー混合物に分離され得る。

【0126】

何れかの特定の反応に適当な溶媒が選択され得る溶媒は、特記した溶媒を含み、例えば、工程の説明において特記しない限り、水、エステル類、例えば低級アルキル低級アルカノエート類、例えば酢酸エチル、エーテル類、例えば脂肪族エーテル類、例えばジエチルエーテル、あるいは、環状エーテル類、例えばテトラヒドロフランまたはジオキサン、液体芳香族性炭化水素、例えばベンゼンまたはトルエン、アルコール類、例えばメタノール、エタノールまたは1-もしくは2-プロパノール、ニトリル類、例えばアセトニトリル、ハロゲン化炭化水素、例えば塩化メチレンまたはクロロホルム、酸アミド類、例えばジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミド、塩基、例えばヘテロ環窒素塩基、例えばピリジンまたはN-メチルピロリジン-2-オン、カルボン酸無水物、例えば低級アルカン酸無水物、例えば無水酢酸、環状、直鎖または分枝鎖炭化水素、例えばシクロヘキサン、ヘキサンまたはイソペンタン、あるいは、これらの溶媒の混合物、例えば水溶液である。このような溶媒混合物はまた、クロマトグラフィーまたは分配による後処理におい

40

50

て用いられ得る。

【0127】

塩を含む化合物はまた、水和物の形態でも得られ、あるいは、その結晶は、例えば、結晶化に用いられる溶媒を含み得る。異なる結晶形が存在してもよい。

【0128】

本発明はまた、工程の何れかの段階で中間体として得られる化合物が出発物質として用いられ、残りの工程が行われる形式の工程、あるいは、出発物質が、反応条件下で形成されるかまたは誘導体の形態、例えば保護された形態または塩の形態で用いられるか、または、本発明による工程によって得られる化合物が工程の条件下で生産され、そのままさらに処理される形式の工程に関する。

10

【0129】

本発明の化合物を合成するために利用される全ての出発物質、構成要素、反応剤、酸、塩基、脱水剤、溶媒および触媒は、市販されているか、あるいは、当業者に既知の有機合成法によって製造され得る (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21)。

【0130】

一般的に、本発明の化合物のエナンチオマーは、ラセミ混合物を分離するための当業者に既知の方法によって、例えばジアステレオマーの塩の形成および再結晶によって、または、キラルクロマトグラフィーまたはキラルな固相を用いる HPLC 分離によって製造され得る。

20

【0131】

本明細書に記載された方法で本発明の化合物に変換される出発化合物および中間体において、存在する官能基、例えばアミノ、チオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基は、所望により、合成有機化学で一般的な慣用の保護基によって保護される。保護されたアミノ、チオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基は、穏やかな条件下で、分子骨格が破壊されることなく、または他の望まない副反応を起こすことなく、遊離のアミノ、チオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基に変換され得る。

【0132】

保護基を導入する目的は、所望の化学変換を行うために使用される条件下で、反応成分との望まない反応から官能基を保護することである。特定の反応についての保護基の必要性および選択は、当業者に既知であり、保護されるべき官能基(ヒドロキシ基、アミノ基など)の性質、その置換基が一部分である分子の構造および安定性、および反応条件に依存する。

30

【0133】

これらの条件に合う周知の保護基およびその導入および除去は、例えば、McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); および Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999)に記載されている。

【0134】

上記の反応は、標準的な方法に従って、好ましくは例えば反応剤およびその溶媒に対して不活性な希釈剤、触媒、縮合剤または他の反応剤のそれぞれの存在下または非存在下で、そして/または不活性雰囲気下で、低温、室温または高温で、好ましくは使用される溶媒の沸点またはその付近の温度で、そして大気圧または加圧(super-atmospheric pressure)で行われる。好ましい溶媒、触媒および反応条件は、添付の実施例に示されている。

40

【0135】

本発明は、さらに、何れかの段階で得られる中間体生成物を出発物質として使用して残りの工程が行われる方法、または出発物質を反応条件下でインサイチュで形成させる方法、または反応成分をその塩または光学的に純粋な対掌体の形態で使用する方法である、本発明の方法の何れかの変法を含む。

【0136】

50

略号：

【表1】

A T P : アデノシン 5'-トリホスフェート	B I N A P : ラセミの2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル
B O C : t e r t -ブチルカルボキシ	b r : ブロード
b s : ブロードな一重項	c a l c d : 計算値
d : 二重項	D A S T : 三フッ化(ジエチルアミノ)硫黄
d d : 二重項の二重項	D C M : ジクロロメタン
D I E A : ジエチルイソプロピルアミン	D M E : 1,4-ジメトキシエタン
D M F : N,N-ジメチルホルムアミド	D M S O : ジメチルスルホキシド
D P P A : ジフェニルホスホリルアジド	D T T : ジチオスレイトール
E D T A : エチレンジアミン四酢酸	E S I : エレクトロスプレーイオン化
E t O A c : 酢酸エチル	h : 時間(複数を含む)
H A T U : O-(7-アゾベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	H O B t : 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール
H P L C : 高速液体クロマトグラフィー	L C M S : 液体クロマトグラフィーおよび質量分析
M e O D : メタノール-d 4	M e O H : メタノール
M S : 質量分析	m : 多重項
m i n : 分	m / z : 質量対電荷比
n . d . : 測定せず	N M R : 核磁気共鳴
p p m : 百万分率	P r : プロピル
P y B O P : ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	r t : 室温
s : 一重項	t : 三重項
T F A : トリフルオロ酢酸	T H F : テトラヒドロフラン
T L C : 薄層クロマトグラフィー	T r i s ⋅ H C l : アミノトリス(ヒドロキシメチル)メタン塩酸塩

【0137】

本発明の化合物を合成する方法

本発明の化合物は、下記のスキームや実施例に記載された方法を用いて、および当技術分野で認識されている技術を用いることによって合成され得る。本明細書に記載された全ての化合物は、化合物として本発明に包含される。

【0138】

本発明の化合物は、スキーム1～7に記載された方法の少なくとも1つに従って合成され得る。

【0139】

スキーム1

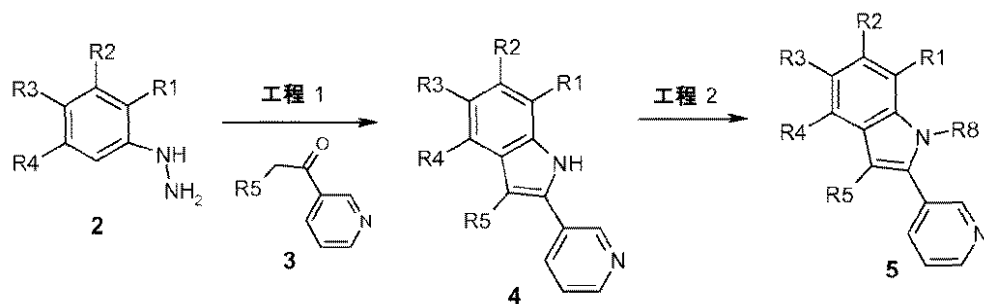
10

20

30

40

【化 7】



10

【0140】

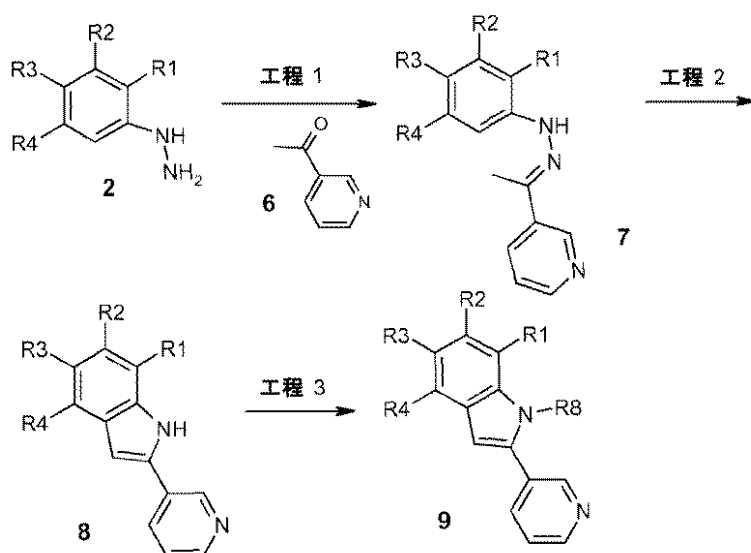
工程 1 において、適切なヒドラジン誘導体 (2) を、3-アセチルピリジン誘導体 (3) と共に、溶媒中、例えばエタノール中で加熱して、対応するヒドラゾンを形成させ、それに、酸、例えば塩酸を添加した後、フィッシャー反応を行い、インドール (4) を得る。好都合には、ピリジン (3) は、ニコチン酸から、ワインレブアミドの形成および続く適切なグリニャール反応剤、例えば臭化 *n*-プロピルマグネシウムの添加を経て製造され得る。工程 2 において、インドール (4) を、強塩基、例えばヘキサメチルジシラミド カリウムで脱プロトン化し、得られたアニオンを、適切な求電子反応剤、例えば酸塩化物、クロロホルメート、臭化アルキル、塩化アルキルまたはヨウ化アルキルで捕捉して、インドール (5) を得る。(5) における R8 の適切な変換により、別の類似体を得る。例えば、R8 が

20

【0141】

スキーム 2

【化 8】



30

【0142】

工程 1 において、適切なヒドラジン誘導体 (2) を、3-アセチルピリジン (6) と共に、溶媒中、例えばエタノール中で加熱して、対応するヒドラゾン (7) を形成させる。工程 2 において、(7) を、ポリリン酸と共に、好ましくは 160 °C と 220 °C の間まで加熱して、インドール (8) を得る。工程 3 において、インドール (4) を、強塩基、例えばヘキサメチルジシラミド カリウムで脱プロトン化し、得られたアニオンを、適切な求電子剤、例えば酸塩化物、クロロホルメート、 α , β -不飽和ケトンもしくはエステル、臭化アルキル、塩化アルキルまたはヨウ化アルキルで捕捉して、インドール (9) を得る。(9) における R8 の適切な変換により、別の類似体を得る。例えば、R8 がエステルを含むならば、

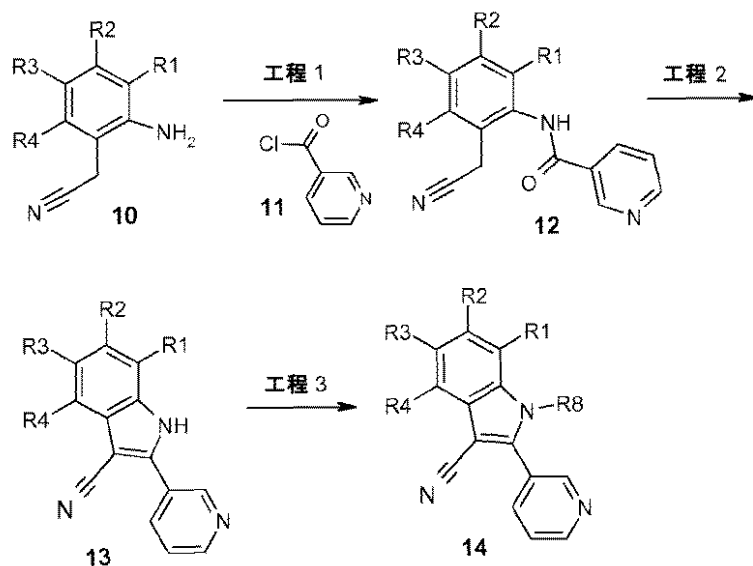
50

該エステルを対応するカルボン酸に加水分解し得る。他の例において、R 8 がニトリルを含むならば、該ニトリルをアジドと反応させて、対応するテトラゾールを得ることができる。

【0143】

スキーム 3

【化9】



10

20

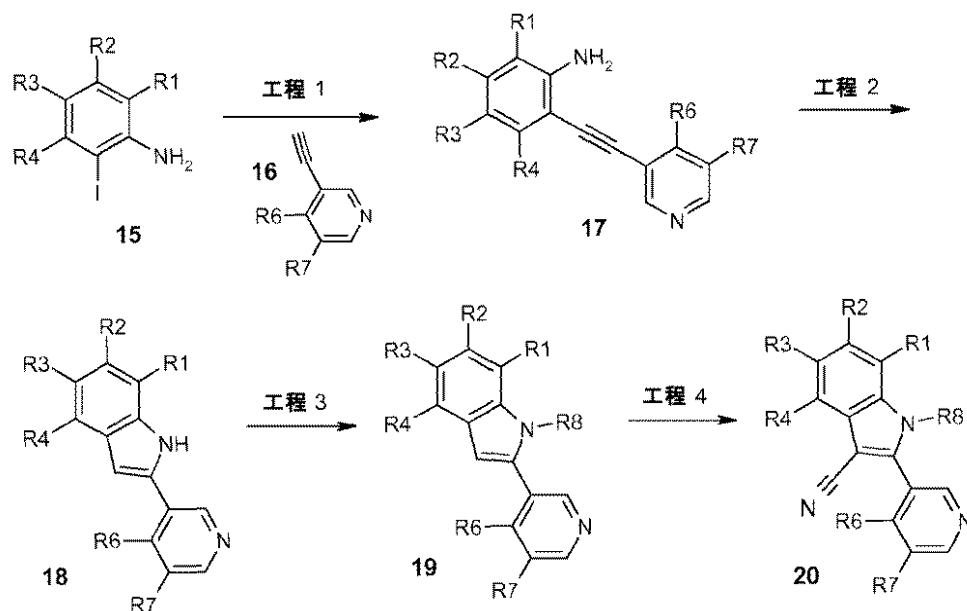
【0144】

工程 1 において、適切なアニリン誘導体 (10) を、アミン塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンの存在下で塩化ニコチニルとカップリングさせ、アミド (12) を得る。工程 2 において、強塩基、例えば水素化ナトリウムの存在下で (12) を加熱して、インドール (13) を得る。工程 3 において、インドール (13) を、強塩基、例えば水素化ナトリウムで脱プロトン化して、得られたアニオンを、適切な求電子剤、例えばヨウ化メチルで捕捉して、インドール (14) を得る。

【0145】

スキーム 4

【化10】



40

【0146】

工程 1 は、パラジウム塩、例えば $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、銅塩、好ましくはヨウ化銅の存在下、アミン溶媒中、好ましくはトリエチルアミン中のヨードアニリン誘導体 (15)

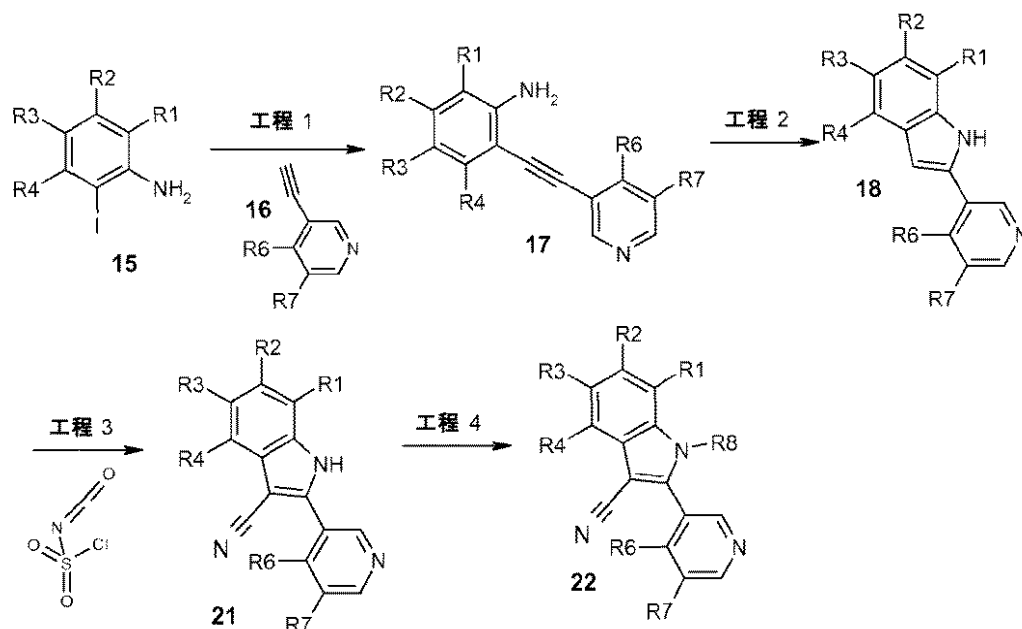
50

およびアセチレン誘導体(16)を反応させ、アルキン(17)を得ることを含む。工程2において、アニリン(17)を、極性溶媒中、好ましくはN-メチルピロリジノン中、塩基、例えばカリウム *tert*-ブトキシドで処理して、インドール(18)を得る。工程3において、インドール(18)を、強塩基、例えば水素化ナトリウムで脱プロトン化して、得られたアニオンを、適切な求電子剤、例えば塩化アルキルまたは α, β -不飽和ケトンで捕捉して、インドール(19)を得る。所望により、インドール(19)を、工程4のように、イソシアン酸クロロスルホニルと反応させ、続いてジメチルホルムアミドと反応させ、インドール(20)を得ることができる。(19)におけるR8の適切な変換により、別の類似体を得る。例えば、R8がエステルを含むならば、該エステルを対応するカルボン酸に加水分解し得る。

【0147】

スキーム5

【化11】



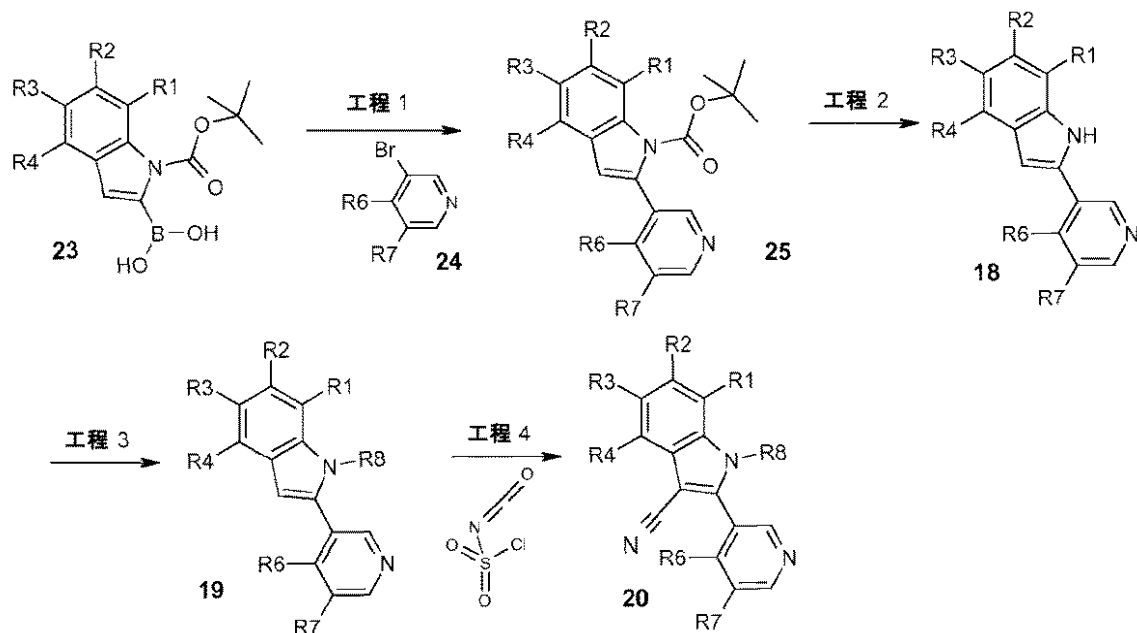
【0148】

工程1は、パラジウム塩、例えばPdCl₂(PPh₃)₂、銅塩、例えばヨウ化銅の存在下、アミン溶媒中、例えばトリエチルアミン中、ヨードアニリン誘導体(15)およびアセチレン誘導体(16)を反応させ、アルキン(17)を得ることを含む。工程2において、アニリン(17)を、極性溶媒中、例えばN-メチルピロリジノン中、塩基、例えばカリウム *tert*-ブトキシドで処理し、インドール(18)を得る。工程3において、インドール(18)を、イソシアン酸クロロスルホニルと反応させ、続いてジメチルホルムアミドと反応させ、インドール(21)を得ることができる。工程4において、インドール(21)を、強塩基、例えば水素化ナトリウムで脱プロトン化し、得られたアニオンを、適切な求電子剤、例えばヨウ化メチルで捕捉して、インドール(22)を得る。

【0149】

スキーム6

【化 1 2】



10

【0150】

工程 1 において、パラジウム塩、例えば Pd_2dba_3 、リガンド、例えば $s\text{-Phos}$ 、および塩基、例えばリン酸カリウムの存在下、有機溶媒中、例えばトルエン中で、適切な $N\text{-Boc-2-インドールボロン酸}$ (23) を、適切な 3-ブロモピリジン (24) と反応させ、インドール (25) を得る。工程 2 において、例えばトリフルオロ酢酸またはシリカゲルを用いて、カルバメートを切断する。工程 3 において、強塩基、例えば水素化ナトリウムで、インドール (18) を脱プロトン化して、得られたアニオンを、適切な求電子剤、例えばヨウ化メチルで捕捉して、インドール (19) を得る。あるいは、インドール (18) を、炭酸ジメチルと共に、塩基、例えば炭酸カリウムの存在下で加熱して、R8 がメチルであるインドール (19) を得ることができる。所望により、インドール (19) を、工程 4 のように、イソシアン酸クロルスルホニルと反応させ、続いてジメチルホルムアミドと反応させ、インドール (20) を得ることができる。(19) または (20) における R6 および R7 の適切な変換により、別の類似体を得る。

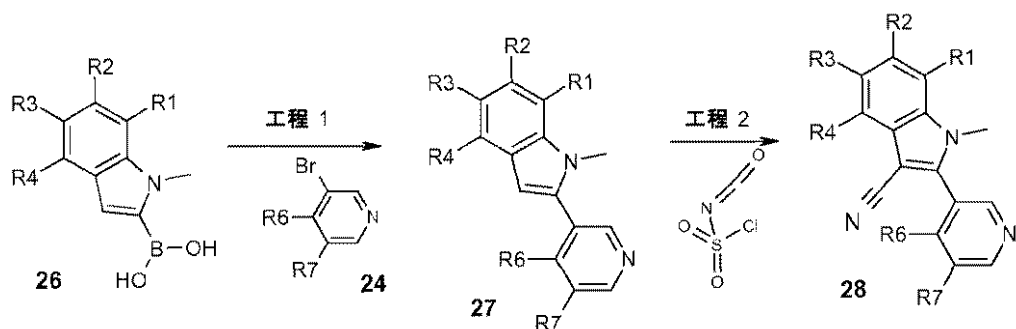
20

30

【0151】

スキーム 7

【化 1 3】



40

【0152】

工程 1 において、パラジウム塩、例えば Pd_2dba_3 、リガンド、例えば $s\text{-Phos}$ および塩基、例えばリン酸カリウムの存在下、有機溶媒中、例えばトルエン中で、適切な $N\text{-メチル-2-インドールボロン酸}$ (26) を、適切なヘテロ環 (24) と反応させ、インドール (27) を得る。所望により、インドール (27) を、工程 2 のように、イソシアン酸クロルスルホニルと反応させ、続いてジメチルホルムアミドと反応させ、インドール (28) を得ることができる。(27) または (28) における R6 および R7 の適切な変換に

50

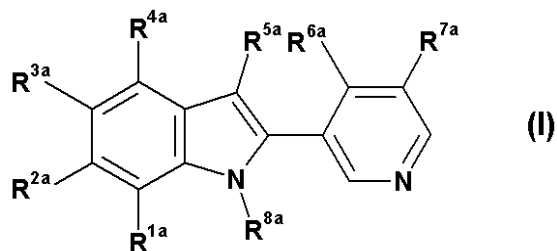
よる、別の類似体を得る。

【0153】

本発明の方法

本発明は、少なくとも一部、対象における障害または疾患を処置するために、対象に、治療有効量の式(I)：

【化14】



10

[式中、

R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}およびR^{4a}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、アルケニルまたはアルコシカルボニルであり；
R^{5a}は、水素、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、カルボキシレート、アルコシカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

20

R^{6a}およびR^{7a}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキル、スルホニル、－O－スルホニル、アルキルアミノ、ヘテロシクリル、アミノカルボニル、カルボキシレートまたはアルコシカルボニルであり；

【0154】

R^{8a}は、水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコシカルボニル、スルホニル、アロイル、アリールまたはヘテロアリールである。]

の化合物；またはその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、プロドラッグ、エナンチオマー、水和物または溶媒和物

(ただし、少なくとも1個のR^{1a}～R^{8a}は水素以外であり；そして、R^{5a}がシアノであるか、または、所望によりシアノ、－C(O)－ピペリジン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシレート、アルコシカルボニル、アミノカルボニルもしくはヘテロシクリルで置換されている低級アルキルであるとき、少なくとも1個のR^{1a}～R^{4a}およびR^{6a}～R^{8a}は水素以外であり；そして、R^{7a}がイミダゾリルであるとき、少なくとも1個のR^{1a}～R^{6a}およびR^{8a}は水素以外であり；そして、R^{8a}がアルキル、アリールアルキルまたはアルコシカルボニルであるとき、少なくとも1個のR^{1a}～R^{7a}は水素以外であり；そして、R^{5a}が低級アルキルであり、かつR^{8a}が、カルボキシレートもしくはPO₃R²¹R²²(ここで、R²¹およびR²²は、それぞれ独立して、水素または低級アルキルである。)で置換されたアルキルであるとき、少なくとも1個のR^{1a}～R^{4a}およびR^{6a}およびR^{7a}は水素以外であり；そして、R^{3a}がハロゲンであり、かつR^{5a}およびR^{8a}が、独立して、所望によりカルボキシレート、アルコシカルボニルもしくは－C(O)－ピペリジンで置換されている低級アルキルであるとき、少なくとも1個のR^{1a}、R^{2a}、R^{4a}、R^{6a}およびR^{7a}は水素以外であり；そして、R^{3a}がハロゲンまたは低級アルキルであり、かつ、R^{5a}が、ジアルキルアミノ、ジアルキルアミノカルボニル、カルボキシレート、アルコシカルボニルもしくはアミノカルボニルで置換されている低級アルキルであるとき、少なくとも1個のR^{1a}、R^{2a}、R^{4a}およびR^{6a}～R^{8a}は水素以外であり；そしてR^{2a}およびR^{3a}がそれぞれアルコキシであり、かつR^{5a}がシアノであるとき、少なくとも1個のR^{1a}、R^{4a}およびR^{6a}～R^{8a}は水素以外であり；そして、R^{3a}がアロイルで置換されたアルキルであり、かつ、R^{5a}およびR^{8a}がそれぞれ独立して水素または低級

30

40

50

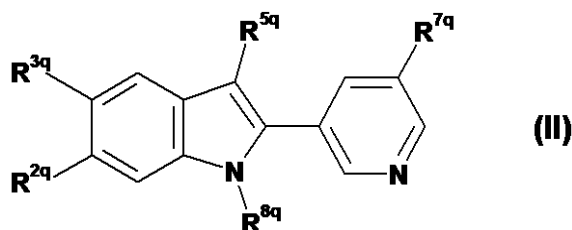
アルキルであるとき、少なくとも1個の R^{1a} 、 R^{2a} および R^{4a} は水素以外である。
)

を投与することによって、障害または疾患を有する対象を処置する方法に関する。

【0155】

一つの態様において、本発明は、少なくとも一部、対象における障害または疾患を処置するために、対象に、治療有効量の式(II)：

【化15】



10

[式中、

R^{2q} は、水素またはハロゲンであり；

R^{3q} は、水素、ハロゲンまたはシアノであり；

R^{5q} は、水素、アルキルまたはシアノであり；

R^{7q} は、水素、ハロゲン、アルコキシ、 $-OSO_2-$ ヘテロシクリル、 $-O-$ アリーールアルキル、 $-NR'-SO_2-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-$ 20
 $-NR'-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-O-$ アルキル、ハロアルキルまたはアルキルであり、これらは、所望によりヘテロシクリル、 $-NR'-SO_2-$ アルキル、 $-NR'-SO_2-$ ハロアルキル、 $-NR'-C(O)-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-$ ヘテロシクリル、 $-NR'-C(O)-NR'-$ アルキルまたは $-NR'-C(O)-O-$ アルキルで置換されており；

R^{8q} は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、 $-アルキル-O-C(O)-$ アルキル、カルボキシレート、アルコシカルボニル、または、アルキルで置換されたアリーールアルキル、または、シアノおよび／またはアルキルで置換されたアロイル、または、アルコシカルボニルで置換された $-アルキル-O-$ アリーールであり；

それぞれの R' は、独立して、水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_3-C_6 -シクロアルキルである。]

30

の化合物；またはその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、プロドラッグ、エナンチオマー、水和物または溶媒和物

(ただし、少なくとも1個の R^{2q} 、 R^{3q} 、 R^{5q} 、 R^{7q} および R^{8q} は水素以外である。)

を投与することによって、障害または疾患を有する対象を処置する方法に関する。

【0156】

他の態様において、本発明は、少なくとも一部、対象における障害または疾患を処置するために、対象に、治療有効量の式IIIまたはIVの化合物またはその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、プロドラッグ、エナンチオマー、水和物または溶媒和物を投与することによって、障害または疾患を有する対象を処置する方法に関する。

40

【0157】

用語“障害”または“疾患”は、種々の原因、例えば感染、遺伝的欠損または環境ストレスなどに起因し、徴候または症候の識別可能な群によって特徴付けられる生物の一部、臓器または系の機能の何らかの病理学的状態、攪乱または異常；および何らかの病的な身体的または精神的状態を含む。Dorland's Illustrated Medical Dictionary, (W.B. Saunders Co. 27th ed. 1988)を参照のこと。

【0158】

他の態様において、障害または疾患は、低カリウム血症、高血圧、コーン症候群、腎不全、特に慢性腎不全、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、シンドロームX、肥満、腎症、

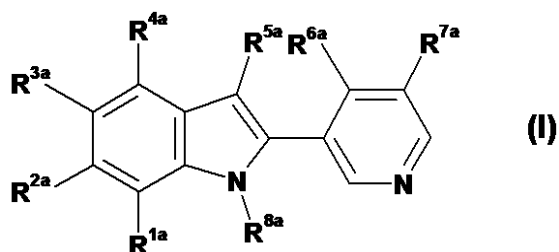
50

心筋梗塞後、冠動脈心疾患、コラーゲン形成増加、高血圧や内皮機能障害後の線維症およびリモデリング、心血管疾患、腎機能障害、肝臓疾患、脳血管疾患、血管疾患、網膜症、ニューロパシー、インシュリン異常症、浮腫、内皮機能障害、圧受容器機能障害、偏頭痛、頭痛、心不全、例えば鬱血性心不全、不整脈、拡張機能障害、左心室拡張機能障害、拡張期心不全、拡張期充满障害、収縮不全、虚血、肥大型心筋症、心臓性突然死、心筋線維症および血管線維症、動脈コンプライアンス障害、心筋壊死病変、血管損傷、心筋梗塞、左室肥大、駆出率減少、心臓病変、血管壁肥厚化、内皮肥厚化、および冠動脈の類線維素性壊死から選択される障害または疾患である。

【0159】

また、本発明は、少なくとも一部、アルドステロン合成酵素活性を阻害するために、対象に、治療有効量の式(I)：

【化16】



[式中、

R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}およびR^{4a}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、アルケニルまたはアルコシカルボニルであり；

R^{5a}は、水素、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アリーラルキル、ヘテロアリーラルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、カルボキシレート、アルコシカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^{6a}およびR^{7a}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキル、スルホニル、－O－スルホニル、アルキルアミノ、ヘテロシクリル、アミノカルボニル、カルボキシレートまたはアルコシカルボニルであり；

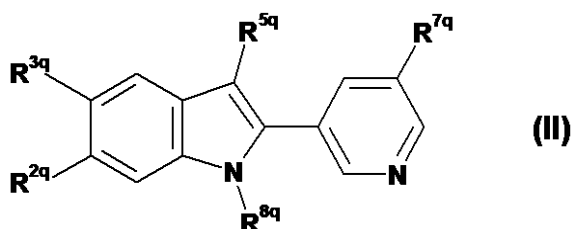
R^{8a}は、水素、アルキル、アリーラルキル、ヘテロアリーラルキル、アルコシカルボニル、スルホニル、アロイル、アリールまたはヘテロアリールである。]

の化合物；またはその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、プロドラッグ、エナンチオマー、水和物または溶媒和物を投与することによって、対象におけるアルドステロン合成酵素活性を阻害する方法に関する。

【0160】

また、本発明は、少なくとも一部、アルドステロン合成酵素活性を阻害するために、対象に、治療有効量の式(II)：

【化17】



[式中、

R^{2q}は、水素またはハロゲンであり；

R^{3q}は、水素、ハロゲンまたはシアノであり；

R^{5q}は、水素、アルキルまたはシアノであり；

10

20

30

40

50

R^{7a} は、水素、ハロゲン、アルコキシ、 $-OSO_2-$ ヘテロシクリル、 $-O-$ アリーールアルキル、 $-NR'-SO_2-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-NR'-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-O-$ アルキル、ハロアルキルまたはアルキルであり、これらは、所望によりヘテロシクリル、 $-NR'-SO_2-$ アルキル、 $-NR'-SO_2-$ ハロアルキル、 $-NR'-C(O)-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-$ ヘテロシクリル、 $-NR'-C(O)-NR'-$ アルキルまたは $-NR'-C(O)-O-$ アルキルで置換されており；

R^{8a} は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、 $-アルキル-OC(O)-$ アルキル、カルボキシレート、アルコシカルボニル、または、アルキルで置換されたアリーールアルキル、または、シアノおよび／またはアルキルで置換されたアロイル、または、アルコシカルボニルで置換された $-アルキル-O-$ アリーールであり；

それぞれの R' は、独立して、水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_3-C_6 -シクロアルキルである。]

の化合物；またはその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、プロドラッグ、エナンチオマー、水和物または溶媒和物を投与することによって、対象におけるアルドステロン合成酵素活性を阻害する方法に関する。

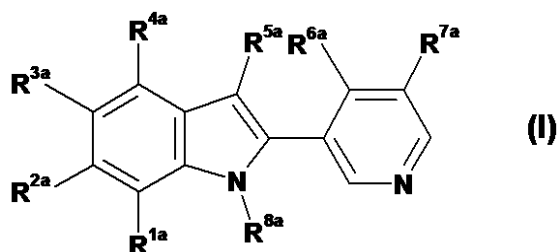
【0161】

一つの態様において、本発明は、少なくとも一部、アルドステロン合成酵素活性を阻害するために、対象に、治療有効量の式IIIまたはIVの化合物を投与することによって、対象におけるアルドステロン合成酵素活性を阻害する方法に関する。

【0162】

本発明の他の態様は、対象におけるアルドステロン合成酵素関連状態を処置するために、対象に、治療有効量の式(I)：

【化18】



[式中、

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、アルケニルまたはアルコシカルボニルであり；

R^{5a} は、水素、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、カルボキシレート、アルコシカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アリーールまたはヘテロアリーールであり；

R^{6a} および R^{7a} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキル、スルホニル、 $-O-$ スルホニル、アルキルアミノ、ヘテロシクリル、アミノカルボニル、カルボキシレートまたはアルコシカルボニルであり；

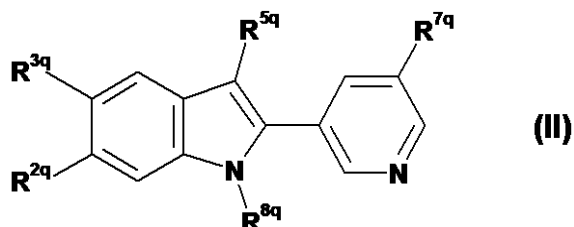
R^{8a} は、水素、アルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、アルコシカルボニル、スルホニル、アロイル、アリーールまたはヘテロアリーールである。]

の化合物；またはその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、プロドラッグ、エナンチオマー、水和物または溶媒和物を投与することによって、アルドステロン合成酵素関連状態を処置する方法を含む。

【0163】

また、本発明の他の態様は、対象におけるアルドステロン合成酵素関連状態を処置するために、対象に、治療有効量の式(II)：

【化 1 9】



[式中、

R^{2q}は、水素またはハロゲンであり；

10

R^{3q}は、水素、ハロゲンまたはシアノであり；R^{5q}は、水素、アルキルまたはシアノであり；

R^{7q}は、水素、ハロゲン、アルコキシ、 $-\text{OSO}_2$ -ヘテロシクリル、 $-\text{O}$ -アリールアルキル、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})$ -アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'$ -アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -アルキル、ハロアルキルまたはアルキルであり、これらは、所望によりヘテロシクリル、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -ハロアルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})$ -アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})$ -ヘテロシクリル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'$ -アルキルまたは $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -アルキルで置換されており；

R^{8q}は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{アルキル}-\text{OC}(\text{O})$ -アルキル、カルボキシレート、アルコシカルボニル、または、アルキルで置換されたアリールアルキル、または、シアノおよび／またはアルキルで置換されたアロイル、または、アルコシカルボニルで置換された $-\text{アルキル}-\text{O}$ -アリールであり；

20

それぞれのR'は、独立して、水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_3-C_6 -シクロアルキルである。]

の化合物；またはその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、プロドラッグ、エナンチオマー、水和物または溶媒和物を投与することによって、アルドステロン合成酵素関連状態を処置する方法を含む。

【0164】

また、本発明の他の態様は、対象におけるアルドステロン合成酵素関連状態を処置するために、対象に、治療有効量の式IIIまたはIVの化合物を投与することによって、アルドステロン合成酵素関連状態を処置する方法を含む。

30

【0165】

用語“アルドステロン合成酵素関連状態”は、アルドステロン合成酵素の調節(例えば阻害)によって処置され得る状態、疾患または障害を言う。アルドステロン合成酵素は、副腎におけるアルドステロン産生の最終段階、すなわち11-デオキシコルチコステロンのアルドステロンへの変換を触媒するミトコンドリアのチトクロムP450酵素である。アルドステロン合成酵素は全ての心血管組織で、例えば心臓、臍帯、腸間膜動脈および肺動脈、大動脈、内皮および血管細胞で発現されることが証明されている。さらに、アルドステロン合成酵素の発現は、細胞中のアルドステロン産生と密接に関連している。アルドステロン活性の上昇は、異なる疾患、例えば鬱血性心不全、心筋線維症、心室性不整脈および他の有害作用などを誘発することが観察されている。

40

【0166】

アルドステロン合成酵素関連状態の例は、低カリウム血症、高血圧、コーン症候群、腎不全、特に慢性腎不全、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、シンドロームX、肥満、腎症、心筋梗塞後、冠動脈心疾患、コラーゲン形成増加、高血圧や内皮機能障害後の線維症およびリモデリング、心血管疾患、腎機能障害、肝臓疾患、脳血管疾患、血管疾患、網膜症、ニューロパシー、インシュリン異常症、浮腫、内皮機能障害、圧受容器機能障害、偏頭痛、頭痛、心不全、例えば鬱血性心不全、不整脈、拡張機能障害、左心室拡張機能障害、拡張期心不全、拡張期充満障害、収縮不全、虚血、肥大型心筋症、心臓性突然死、心筋線

50

維症および血管線維症、動脈コンプライアンス障害、心筋壊死病変、血管損傷、心筋梗塞、左室肥大、駆出率減少、心臓病変、血管壁肥厚化、内皮肥厚化および冠動脈の類線維索性壊死を含む。

【0167】

一つの態様において、アルドステロン合成酵素関連状態は、アルドステロン合成酵素の異常な活性および／またはアルドステロン合成酵素の異常な発現によって特徴付けられる。

【0168】

用語“異常な”は、正常な活性または特徴と異なる活性または特徴を含む。

用語“異常な活性”は、野生型または天然の遺伝子またはタンパク質の活性と異なる活性、または、健康な対象における遺伝子またはタンパク質の活性と異なる活性を含む。異常な活性は、正常な活性より高くても低くてもよい。

【0169】

一つの態様において、“異常な活性”は、遺伝子から転写されるmRNAの異常な(過剰のまたは不足した)産生を含む。他の態様において、“異常な活性”は、遺伝子からのポリペプチドの異常な(過剰のまたは不足した)産生を含む。他の態様において、異常な活性は、正常レベルの当該mRNAまたはポリペプチドから、約15%、約25%、約35%、約50%、約65%、約85%、約100%またはそれ以上、異なるレベルのmRNAまたはポリペプチドを言う。好ましくは、mRNAまたはポリペプチドの異常なレベルは、当該mRNAまたはポリペプチドの正常レベルより高くても低くてもよい。また、他の態様において、異常な活性は、野生型タンパク質の正常な活性と異なるタンパク質の機能的活性を言う。好ましくは、異常な活性は、正常な活性より高くても低くてもよい。好ましくは、異常な活性は、対応する遺伝子の変異によるものであり、変異は、遺伝子のコード領域または非コード領域、例えば転写プロモーター領域であり得る。変異は、置換、欠損、挿入であり得る。

【0170】

アルドステロン合成酵素阻害化合物としての本発明の化合物は、アルドステロン合成酵素が介在するかまたはアルドステロン合成酵素の阻害に応答する障害または疾患の処置に有用である。特に、本発明の化合物は、低カリウム血症、高血圧、コーン症候群、腎不全、特に慢性腎不全、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、シンドロームX、肥満、腎症、心筋梗塞後、冠動脈心疾患、コラーゲン形成増加、高血圧や内皮機能障害後の線維症およびリモデリング、心血管疾患、腎機能障害、肝臓疾患、脳血管疾患、血管疾患、網膜症、ニューロパシー、インシュリン異常症、浮腫、内皮機能障害、圧受容器機能障害、偏頭痛、頭痛、心不全、例えば鬱血性心不全、不整脈、拡張機能障害、左心室拡張機能障害、拡張期心不全、拡張期充満障害、収縮不全、虚血、肥大型心筋症、心臓性突然死、心筋線維症および血管線維症、動脈コンプライアンス障害、心筋壊死病変、血管損傷、心筋梗塞、左室肥大、駆出率減少、心臓病変、血管壁肥厚化、内皮肥厚化および冠動脈の類線維索性壊死を含むアルドステロン合成酵素関連状態の処置に有用である。

【0171】

用語“アルドステロン合成酵素阻害化合物”は、アルドステロン合成酵素の活性、例えばアルドステロン合成酵素がアルドステロンをin vivoまたはin vitroで合成する能力を減少させる化合物を含む。一つの態様において、アルドステロン合成酵素阻害化合物は、アルドステロン合成阻害化合物である。

【0172】

用語“阻害”または“阻害する”は、示された状態、症状、障害または疾患の軽減または抑制、あるいは、生物学的活性または過程の基本的な活性の著しい減少を含む。一つの態様において、状態、症状、障害または疾患は、アルドステロン合成酵素活性によって媒介される。他の態様において、状態、症状、障害または疾患は、アルドステロン合成酵素の異常な活性に関連しているか、あるいは、状態、症状、障害または疾患は、アルドステロン合成酵素の異常な発現に関連している。

【0173】

用語“対象”は、動物(例えば哺乳動物)を含む。また、対象は、例えば霊長類(例えば男性および女性を含むヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚類、鳥類などを言う。

【0174】

用語“治療有効量”の本発明の化合物は、対象の生物学的または医学的応答を生じさせる、例えば酵素またはタンパク質の活性を減少させるまたは阻害する、症状を寛解させる、状態を緩和する、疾患の進行を遅らせる、または疾患を予防する量の本発明の化合物を言う。一つの非限定的な態様において、用語“治療有効量”は、対象に投与されたとき、(1)(i)アルドステロン合成酵素が介在する、または(ii)アルドステロン合成酵素活性に関連する、または(iii)アルドステロン合成酵素の異常な活性によって特徴付けられる状態、障害または疾患を、少なくとも一部、緩和する、阻害する、予防するおよび／または寛解させる；または(2)アルドステロン合成酵素の活性を減少させるまたは阻害する；または(3)アルドステロン合成酵素の発現を減少させるまたは阻害するのに有効である、本発明の化合物の量を言う。他の非限定的な態様において、用語“治療有効量”は、細胞、組織、非細胞生物学的物質、または培地に投与したとき、アルドステロン合成酵素の活性を少なくとも一部減少させるまたは阻害する；またはアルドステロン合成酵素の発現を少なくとも一部減少させるまたは阻害するのに有効である、本発明の化合物の量を言う。

10

【0175】

有効量は、対象の大きさや体重、病気のタイプ、または特定の有機化合物などの因子に依存して変化し得る。例えば、有機化合物の選択は、“有効量”を構成するものに影響を及ぼし得る。当業者は、過度の実験をすることなく、上記の因子を調べて、有機化合物の有効量に関する決定を為し得る。

20

【0176】

何らかの疾患または障害についての用語“処置する”または“処置”は、その状態、疾患または障害(例えばアルドステロン合成酵素関連状態)の少なくとも1つの症状を治すおよび寛解させることを含む。また、該用語は、患者に認識されない身体的パラメーターの少なくとも一つを緩和するまたは寛解させること；あるいは身体的に(例えば認識される症状の安定化)または生理学的に(例えば身体的パラメーターの安定化)、またはその双方で、疾患または障害を調節することを含み得る。また、該用語は、疾患または障害の予防、発症または進行の遅延を含み得る。

30

【0177】

さらなる態様は、アルドステロン合成酵素関連障害を有する対象を処置するために、第2薬物と組み合わせて、有効量の本発明の化合物(例えば式I~IVの化合物または本明細書中で他に記載された化合物)を対象に投与することによって、対象におけるアルドステロン合成酵素関連障害または疾患を処置する方法を含む。

【0178】

障害または疾患は、アルドステロン合成酵素の異常な活性またはアルドステロン合成酵素の異常な発現によって特徴付けられる。

【0179】

一つの態様において、障害または疾患は、低カリウム血症、高血圧、コーン症候群、腎不全、特に慢性腎不全、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、シンドロームX、肥満、腎症、心筋梗塞後、冠動脈心疾患、コラーゲン形成増加、高血圧や内皮機能障害後の線維症およびリモデリング、心血管疾患、腎機能障害、肝臓疾患、脳血管疾患、血管疾患、網膜症、ニューロパシー、インシュリン異常症、浮腫、内皮機能障害、圧受容器機能障害、偏頭痛、頭痛、心不全、例えば鬱血性心不全、不整脈、拡張機能障害、左心室拡張機能障害、拡張期心不全、拡張期充満障害、収縮不全、虚血、肥大型心筋症、心臓性突然死、心筋線維症および血管線維症、動脈コンプライアンス障害、心筋壊死病変、血管損傷、心筋梗塞、左室肥大、駆出率減少、心臓病変、血管壁肥厚化、内皮肥厚化、および冠動脈の類線維素性壊死を含み、これらに限定されない。

40

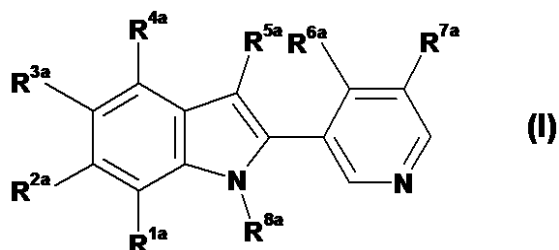
50

【0180】

一つの態様において、本発明は、少なくとも一部、心不全、鬱血性心不全、不整脈、拡張機能障害、左心室拡張機能障害、拡張期心不全、拡張期充満障害、収縮不全、虚血、肥大型心筋症、心臓性突然死、心筋線維症および血管線維症、動脈コンプライアンス障害、心筋壊死病変、血管損傷、心筋梗塞、左室肥大、駆出率減少、心臓病変、血管壁肥厚化、内皮肥厚化、冠動脈の類線維素性壊死、腎機能障害、肝臓疾患、脳血管疾患、血管疾患、網膜症、ニューロパシー、インシュリン異常症、浮腫、内皮機能障害、圧受容器機能障害、偏頭痛、頭痛、または高血圧を有する対象を処置する方法であって、対象を処置するために、対象に、有効量の式(I)：

【化20】

10



[式中、

R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}およびR^{4a}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、
ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、アルケニルまたはアルコキシカルボニルであり；

20

R^{5a}は、水素、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アリーラルキル、ヘテロアリーラルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、カルボキシレート、アルコキシカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^{6a}およびR^{7a}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキル、スルホニル、－O－スルホニル、アルキルアミノ、ヘテロシクリル、アミノカルボニル、カルボキシレートまたはアルコキシカルボニルであり；

R^{8a}は、水素、アルキル、アリーラルキル、ヘテロアリーラルキル、アルコキシカルボニル、スルホニル、アロイル、アリールまたはヘテロアリールである。]

30

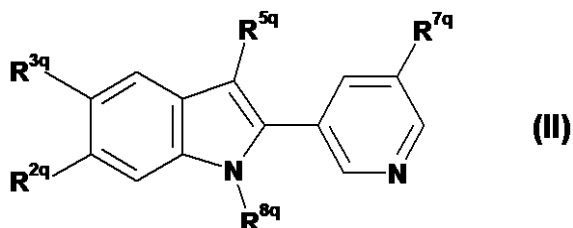
の化合物；またはその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、プロドラッグ、エナンチオマー、水和物または溶媒和物を投与することを含む方法に関する。

【0181】

他の態様において、本発明は、少なくとも一部、心不全、鬱血性心不全、不整脈、拡張機能障害、左心室拡張機能障害、拡張期心不全、拡張期充満障害、収縮不全、虚血、肥大型心筋症、心臓性突然死、心筋線維症および血管線維症、動脈コンプライアンス障害、心筋壊死病変、血管損傷、心筋梗塞、左室肥大、駆出率減少、心臓病変、血管壁肥厚化、内皮肥厚化、冠動脈の類線維素性壊死、腎機能障害、肝臓疾患、脳血管疾患、血管疾患、網膜症、ニューロパシー、インシュリン異常症、浮腫、内皮機能障害、圧受容器機能障害、偏頭痛、頭痛、または高血圧を有する対象を処置する方法であって、対象を処置するために、対象に、有効量の式(II)：

40

【化21】



[式中、

50

R^{2q} は、水素またはハロゲンであり；

R^{3q} は、水素、ハロゲンまたはシアノであり；

R^{5q} は、水素、アルキルまたはシアノであり；

R^{7q} は、水素、ハロゲン、アルコキシ、 $-OSO_2-$ ヘテロシクリル、 $-O-$ アリーールアルキル、 $-NR'-SO_2-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-NR'-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-O-$ アルキル、ハロアルキルまたはアルキルであり、これらは、所望によりヘテロシクリル、 $-NR'-SO_2-$ アルキル、 $-NR'-SO_2-$ ハロアルキル、 $-NR'-C(O)-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-$ ヘテロシクリル、 $-NR'-C(O)-NR'-$ アルキルまたは $-NR'-C(O)-O-$ アルキルで置換されており；

R^{8q} は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、 $-アルキル-OC(O)-$ アルキル、カルボキシレート、アルコシカルボニル、または、アルキルで置換されたアリーールアルキル、または、シアノおよび／またはアルキルで置換されたアロイル、または、アルコシカルボニルで置換された $-アルキル-O-$ アリーールであり；

それぞれの R' は、独立して、水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_3-C_6 -シクロアルキルである。]

の化合物；またはその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、プロドラッグ、エナンチオマー、水和物または溶媒和物を投与することを含む方法に関する。

【0182】

また、他の態様において、本発明は、少なくとも一部、心不全、鬱血性心不全、不整脈、拡張機能障害、左心室拡張機能障害、拡張期心不全、拡張期充満障害、収縮不全、虚血、肥大型心筋症、心臓性突然死、心筋線維症および血管線維症、動脈コンプライアンス障害、心筋壊死病変、血管損傷、心筋梗塞、左室肥大、駆出率減少、心臓病変、血管壁肥厚化、内皮肥厚化、冠動脈の類線維素性壊死、腎機能障害、肝臓疾患、脳血管疾患、血管疾患、網膜症、ニューロパシー、インシュリン異常症、浮腫、内皮機能障害、圧受容器機能障害、偏頭痛、頭痛、または高血圧を有する対象を処置する方法であって、対象を処置するために、対象に、有効量の式IIIまたはIVの化合物またはその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、プロドラッグ、エナンチオマー、水和物または溶媒和物を投与することを含む方法に関する。

【0183】

また、他の態様において、本発明は、少なくとも一部、本発明の化合物(例えば式I～IVの化合物または本明細書で他の方法で記載された化合物)が第2薬物と組み合わせて投与される方法に関する。

【0184】

用語“(第2薬物または処置と)組み合わせて”は、本発明の化合物(例えば式I～IVの化合物または本明細書で他の方法で記載された化合物)を第2薬物または処置と共投与すること、始めに本発明の化合物を投与し、続いて第2薬物または処置を投与すること、および、始めに第2薬物または処置を投与し、続いて本発明の化合物を投与することを含む。

【0185】

用語“第2薬物”は、本明細書に記載された疾患または障害、例えばアルドステロン合成酵素関連障害、例えば、低カリウム血症、高血圧、コーン症候群、腎不全、特に慢性腎不全、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、シンドロームX、肥満、腎症、心筋梗塞後、冠動脈心疾患、コラーゲン形成増加、高血圧や内皮機能障害後の線維症およびリモデリング、心血管疾患、腎機能障害、肝臓疾患、脳血管疾患、血管疾患、網膜症、ニューロパシー、インシュリン異常症、浮腫、内皮機能障害、圧受容器機能障害、偏頭痛、頭痛、心不全、例えば鬱血性心不全、不整脈、拡張機能障害、左心室拡張機能障害、拡張期心不全、拡張期充満障害、収縮不全、虚血、肥大型心筋症、心臓性突然死、心筋線維症および血管線維症、動脈コンプライアンス障害、心筋壊死病変、血管損傷、心筋梗塞、左室肥大、駆出率減少、心臓病変、血管壁肥厚化、内皮肥厚化および冠動脈の類線維素性壊死の症状を処

10

20

30

40

50

置し、予防し、または軽減するための、当技術分野で既知の何らかの薬物を含む。さらに、第2薬物は、本発明の化合物の投与と組み合わせて投与されたとき、患者に有益である何らかの薬物であってもよい。

【0186】

第2薬物の例は、HMG-CoA還元酵素阻害剤、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、カルシウムチャネルブロッカー(CCB)、デュアルアンジオテンシン変換酵素/中性エンドペプチダーゼ(ACE/NEP)阻害剤、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、利尿剤、Angiotensin II 模倣剤、抗糖尿病剤、肥満軽減剤、アルドステロン受容体ブロッカー、エンドセリン受容体ブロッカー、およびCETP阻害剤を含む。

10

【0187】

用語“HMG-CoA還元酵素阻害剤”(β-ヒドロキシ-β-メチルグルタリル-補酵素A還元酵素阻害剤とも言う)は、血中のコレステロールを含む脂質濃度を低下させるのに使用され得る有効な薬物を含む。その例は、アトルバスタチン、セリバスタチン、コンパクチン、ダルバスタチン(dalvastatin)、ジヒドロコンパクチン、フルインドスタチン(fluindostatin)、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、メバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン(rivastatin)、シンバスタチン、およびベロスタチン(velostatin)、およびそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【0188】

用語“ACE阻害剤”(アンジオテンシン変換酵素阻害剤とも言う)は、アンジオテンシンIからアンジオテンシンIIへの酵素分解を阻止する分子を含む。このような化合物は、血圧の制御および鬱血性心不全の処置に使用され得る。その例は、アラセプリル、ベナゼプリル、ベナゼプリラート、カプトプリル、セロナプリル(ceronapril)、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナプリラート(enaprilat)、フォシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モベルトプリル(moveltopril)、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、スピラプリル、テモカプリル、およびトランドラプリル、およびそれらの薬学的に許容される塩を含む。

20

【0189】

用語“カルシウムチャネルブロッカー(CCB)”は、ジヒドロピリジン類(DHP)および非DHP類(例えばジルチアゼム型およびベラパミル型CCB)を含む。その例は、アムロジピン、フェロジピン、リオシジン(ryosidine)、イスラジピン、ラシジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニグルジピン、ニルジピン(niludipine)、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、およびニバルジピン(nivaldipine)、好ましくはフルナリジン、プレニラミン、ジルチアゼム、フェンジリン、ガロパミル、ミベフラジル、アニパミル(anipamil)、チアパミル(tiapamil)およびベラパミルからなる群から選択される非DHP代表薬、および、それらの薬学的に許容される塩を含む。CCB類は、抗高血圧剤、抗狭心症剤または抗不整脈剤として使用され得る。

30

【0190】

用語“デュアルアンジオテンシン変換酵素/中性エンドペプチダーゼ(ACE/NEP)阻害剤”は、オマパトリラート(EP 629627参照)、ファシドトリルおよびファシドトリレート(fasidotrilate)、および、それらの薬学的に許容される塩を含む。

40

【0191】

用語“エンドセリンアンタゴニスト”は、ボセンタン(EP 526708 A参照)、テゾセンタン(WO 96/19459参照)、およびそれらの薬学的に許容される塩を含む。

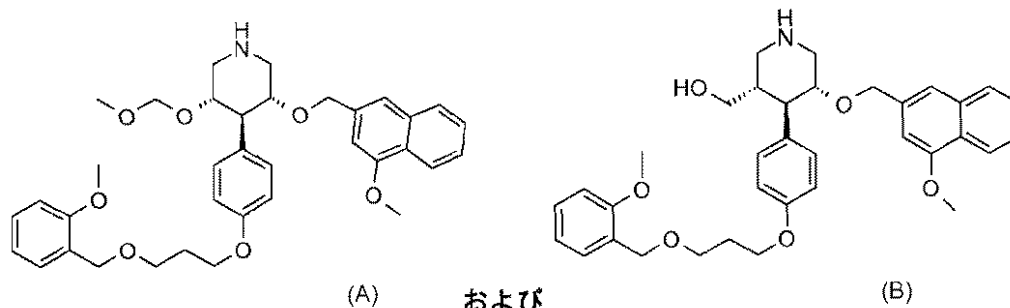
【0192】

用語“レニン阻害剤”は、ジテキレン(ditekiren)(化学名:[1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-L-プロリル-L-フェニルアラニル-N-[2-ヒドロキシ-5-メチル-1-(2-メチルプロピル)-4-[[[2-メチル-1-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]カルボニル]ブチル]アミノ]カルボニル]ヘキシル]-N-α-メチル-L-ヒスチジンアミド);テルラキレン(terla

50

kiren)(化学名：[R-(R*, S*)]-N-(4-モルホリニルカルボニル)-L-フェニルアラニル-N-[1-(シクロヘキシルメチル)-2-ヒドロキシ-3-(1-メチルエトキシ)-3-オキソプロピル]-S-メチル-L-システインアミド)；およびザンキレン(zankiren)(化学名：[1S-[1R*[R*(R*)], 2S*, 3R*]]-N-[1-(シクロヘキシルメチル)-2,3-ジヒドロキシ-5-メチルヘキシル]-α-[[2-[(4-メチル-1-ピペラジニル)スルホニル]メチル]-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-アミノ]-4-チアゾールプロパンアミド)およびその塩酸塩、SPP630、SPP635およびSPP800 (Speedelによって開発)、式(A)および(B)：

【化22】



10

のRO 66-1132およびRO 66-1168、およびそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【0193】

20

用語“利尿剤”は、チアジド誘導体(例えばクロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、メチクロロチアジド(methyclothiazide)およびクロロタリドン(chlorothalidon))を含む。

【0194】

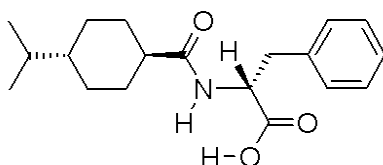
用語“ApoA-I模倣剤”は、D4Fペプチド(例えば式：D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F)を含む。

【0195】

用語“抗糖尿病剤”は、膵臓のβ細胞からのインシュリン分泌を促進するインシュリン分泌エンハンサーを含む。その例は、ビッグアニド誘導体(例えばメトホルミン)、スルホニルウレア類(SU)(例えばトルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、4-クロロ-N-[(1-ピロリジニルアミノ)カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド(グリコピラミド(glycopyramide))、グリベンクラミド(グリブリド)、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド(glibonuride)、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール(glybuthiazole)、グリブゾール(glibuzole)、グリヘキサミド(glyhexamide)、グリミジン、グリピナミド(glypinamide)、フェンブタミド(phenbutamide)およびトリルシクラミド(tolylcyclamide))およびそれらの薬学的に許容される塩を含む。さらなる例は、フェニルアラニン誘導体(例えば、式：

30

【化23】



40

のナテグリニド[N-(trans-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニル)-D-フェニルアラニン](EP 196222およびEP 526171参照)；レパグリニド[(S)-2-エトキシ-4-{2-[[3-メチル-1-[2-(1-ピペリジニル)フェニル]ブチル]アミノ]-2-オキソエチル}安息香酸](EP 589874、EP 147850 A2、特に61頁の実施例11およびEP 207331 A1参照)；(2S)-2-ベンジル-3-(cis-ヘキサヒドロ-2-イソインドリニルカルボニル)-プロピオン酸カルシウム二水和物(例えばミチグリニド(EP 507534参照))；およびグリメピリド(EP 31058参照)を含む。さらなる例は、DPP-IV阻害剤、GL

50

P-1およびGLP-1アゴニストを含む。

【0196】

DPP-IVは、GLP-1の不活性化を担う。より具体的には、DPP-IVは、GLP-1受容体アンタゴニストを生産し、それによってGLP-1に対する生理学的応答を減少させる。GLP-1は、膵臓インシュリン分泌の主要な刺激因子であり、ブドウ糖処理に直接的で有益な効果を有する。

【0197】

DPP-IV阻害剤は、ペプチド性であってもよいが、好ましくは非ペプチド性である。DPP-IV阻害剤は、それぞれの場合で、例えばWO 98/19998、DE 196 16 486 A1、WO 00/34241およびWO 95/15309に、一般的かつ具体的に、特に化合物の請求項および実施例の最終生成物、最終生成物の記載、医薬組成物および請求項に開示されており、これらの文献は言及することによって本明細書に組み込まれる。特にWO 98/19998の実施例3およびWO 00/34241の実施例1に開示された化合物がそれぞれ好ましい。

【0198】

GLP-1は、例えばW.E. Schmidt et al. in Diabetologia, 28, 1985, 704-707および米国特許第5,705,483号に記載されたインシュリン分泌促進タンパク質である。

【0199】

用語“GLP-1アゴニスト”は、特に米国特許第5,120,712号、米国特許第5,118,666号、米国特許第5,512,549号、WO 91/11457およびC. Orskov et al in J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826に開示された、GLP-1(7-36)NH₂の変体およびアナログを含む。さらなる例は、GLP-1(7-37)、すなわちArg³⁶のカルボキシ末端アミド官能基をGLP-1(7-36)NH₂分子の37番目の位置でGlyに置き換えた化合物、ならびにGLN⁹-GLP-1(7-37)、D-GLN⁹-GLP-1(7-37)、アセチル LYS⁹-GLP-1(7-37)、LYS¹⁸-GLP-1(7-37)を含む該化合物の変体およびアナログを含み、特にGLP-1(7-37)OH、VAL⁸-GLP-1(7-37)、GLY⁸-GLP-1(7-37)、THR⁸-GLP-1(7-37)、MET⁸-GLP-1(7-37)および4-イミダゾプロピオニル-GLP-1を含む。また、Greig et al. in Diabetologia 1999, 42, 45-50に記載されたGLPアゴニストアナログであるエキセンディン-4が特に好ましい。

【0200】

また、“抗糖尿病剤”の定義には、インシュリン受容体機能障害を回復させてインシュリン耐性を軽減し、その結果インシュリン感受性を増強するインシュリン感受性エンハンサーが含まれる。その例は、血糖降下性チアゾリジンジオン誘導体(例えばグリタゾン、(S)-((3,4-ジヒドロ-2-(フェニル-メチル)-2H-1-ベンゾピラン-6-イル)メチル-チアゾリジン-2,4-ジオン(エングリタゾン)、5-{[4-(3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-1-オキソプロピル)-フェニル]-メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(ダルグリタゾン(darglitazone))、5-{[4-(1-メチル-シクロヘキシル)メトキシ]-フェニル]メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(シグリタゾン)、5-{[4-(2-(1-インドリル)エトキシ)フェニル]メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(DRF2189)、5-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-エトキシ]}ベンジル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(BM-13.1246)、5-(2-ナフチルスルホニル)-チアゾリジン-2,4-ジオン(AY-31637)、ビス{4-[(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]フェニル}メタン(YM268)、5-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-2-ヒドロキシエトキシ]}ベンジル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(AD-5075)、5-[4-(1-フェニル-1-シクロプロパンカルボニルアミノ)-ベンジル]-チアゾリジン-2,4-ジオン(DN-108)、5-{[4-(2-(2,3-ジヒドロインドール-1-イル)エトキシ)フェニル]メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン、5-[3-(4-クロロフェニル)]-2-プロピニル]-5-フェニルスルホニル)チアゾリジン-2,4-ジオン、5-[3-(4-クロロフェニル)]-2-プロピニル]-5-(4-フルオロフェニルスルホニル)チアゾリジン-2,4-ジオン、5-{[4-(2-(

10

20

30

40

50

メチル-2-ピリジニル-アミノ)-エトキシ)フェニル]メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(ロシグリタゾン)、5-{[4-(2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ)フェニル]-メチル}チアゾリジン-2,4-ジオン(ピオグリタゾン)、5-{[4-((3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)メトキシ)-フェニル]-メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(トログリタゾン)、5-[6-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)ナフタレン-2-イルメチル]-チアゾリジン-2,4-ジオン(MCC555)、5-{[2-(2-ナフチル)-ベンゾオキサゾール-5-イル]-メチル}チアゾリジン-2,4-ジオン(T-174)および5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)ベンズアミド(KRP297))を含む。

10

【0201】

さらに、抗糖尿病剤は、タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤(P T Pアーゼ)、抗糖尿病性非小分子模倣化合物およびグルタミン-フルクトース-6-ホスフェートアミドトランスフェラーゼ阻害剤(G F A T)などのインシュリンシグナル伝達経路モジュレーター；グルコース-6-ホスファターゼ(G 6 Pアーゼ)阻害剤、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ(F-1,6-B pアーゼ)阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ(G P)阻害剤、グルカゴン受容体アンタゴニストおよびホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ(P E P C K)の阻害剤などの脱制御肝臓グルコース産生に影響を及ぼす化合物；ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ(P D H K)阻害剤；胃排出阻害剤；インシュリン；G S K-3阻害剤；レチノイドX受容体(R X R)アゴニスト； β -3 A Rのアゴニスト；脱共役タンパク質(U C P)アゴニスト；非グリタゾン型P P A Rアゴニスト；デュアルP P A R α /P P A R γ アゴニスト；抗糖尿病性バナジウム含有化合物；グルカゴン様ペプチド-1(G L P-1)およびG L P-1アゴニストなどのインクレチンホルモン； β 細胞イミダゾリン受容体アンタゴニスト；ミグリトール； α_2 -アドレナリン遮断薬；およびそれらの薬学的に許容される塩を含む。

20

【0202】

用語“肥満軽減剤”は、リパーゼ阻害剤(例えばオルリスタット)および食欲抑制剤(例えばシブトラミンおよびフェンテルミン)を含む。

【0203】

用語“アルドステロン受容体ブロッカー”は、スピロノラクトンおよびエプレレノンを含む。

30

用語“エンドセリン受容体ブロッカー”は、ボセンタンを含む。

【0204】

用語“C E T P阻害剤”は、H D LからL D LおよびV L D Lへの種々のコレステリルエステルおよびトリグリセリドの輸送を媒介するコレステリルエステル転送タンパク質(C E T P)を阻害する化合物を言う。このようなC E T P阻害活性は、標準的なアッセイに従って、当業者によって容易に決定される(例えば米国特許第6,140,343号)。その例は、米国特許第6,140,343号および米国特許第6,197,786号に開示された化合物(例えば[2 R,4 S]-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル(トルセトラピブ)；米国特許第6,723,752号に開示された化合物(例えば(2 R)-3-{[3-(4-クロロ-3-エチル-フェノキシ)-フェニル]-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロ-エトキシ)-フェニル]-メチル}-アミノ}-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール)；米国特許出願第10/807,838号に開示された化合物；米国特許第5,512,548号に開示されたポリペプチド誘導体；J. Antibiot., 49(8): 815-816 (1996)およびBioorg. Med. Chem. Lett.; 6:1951-1954 (1996)に開示されたコレステリルエステルのロゼノノラクトン(rosenonolactone)誘導体およびホスフェート含有アナログをそれぞれ含む。さらに、C E T P阻害剤はまた、W O 2000/017165、W O 2005/095409およびW O 2005/097806に開示されたものを含む。

40

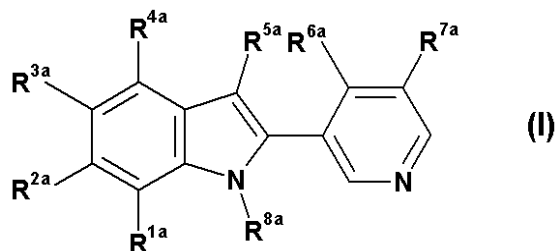
【0205】

50

本発明の医薬組成物

また、本発明は、アルドステロン合成酵素関連状態を処置するのに有効な量である有効量の、式(I)：

【化24】



10

[式中、

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、アルケニルまたはアルコキシカルボニルであり；

R^{5a} は、水素、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アリーラルキル、ヘテロアリーラルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、カルボキシレート、アルコキシカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^{6a} および R^{7a} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキル、スルホニル、 $-O-$ スルホニル、アルキルアミノ、ヘテロシクリル、アミノカルボニル、カルボキシレートまたはアルコキシカルボニルであり；

20

【0206】

R^{8a} は、水素、アルキル、アリーラルキル、ヘテロアリーラルキル、アルコキシカルボニル、スルホニル、アロイル、アリールまたはヘテロアリールである。]

の化合物；またはその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、プロドラッグ、エナンチオマー、水和物または溶媒和物

(ただし、少なくとも1個の $R^{1a} \sim R^{8a}$ は水素以外であり；そして、 R^{5a} がシアノであるか、または、所望によりシアノ、 $-C(O)-$ ピペリジン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシレート、アルコキシカルボニル、アミノカルボニルもしくはヘテロシクリルで置換されている低級アルキルであるとき、少なくとも1個の $R^{1a} \sim R^{4a}$ および $R^{6a} \sim R^{8a}$ は水素以外であり；そして、 R^{7a} がイミダゾリルであるとき、少なくとも1個の $R^{1a} \sim R^{6a}$ および R^{8a} は水素以外であり；そして、 R^{8a} がアルキル、アリーラルキルまたはアルコキシカルボニルであるとき、少なくとも1個の $R^{1a} \sim R^{7a}$ は水素以外であり；そして、 R^{5a} が低級アルキルであり、かつ R^{8a} が、カルボキシレートもしくは $PO_3R^{21}R^{22}$ (ここで、 R^{21} および R^{22} は、それぞれ独立して、水素または低級アルキルである。)で置換されたアルキルであるとき、少なくとも1個の $R^{1a} \sim R^{4a}$ および R^{6a} および R^{7a} は水素以外であり；そして、 R^{3a} がハロゲンであり、かつ R^{5a} および R^{8a} が、独立して、所望によりカルボキシレート、アルコキシカルボニルもしくは $-C(O)-$ ピペリジンで置換されている低級アルキルであるとき、少なくとも1個の R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{6a} および R^{7a} は水素以外であり；そして、 R^{3a} がハロゲンまたは低級アルキルであり、かつ、 R^{5a} が、ジアルキルアミノ、ジアルキルアミノカルボニル、カルボキシレート、アルコキシカルボニルもしくはアミノカルボニルで置換されている低級アルキルであるとき、少なくとも1個の R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{4a} および $R^{6a} \sim R^{8a}$ は水素以外であり；そして R^{2a} および R^{3a} がそれぞれアルコキシであり、かつ R^{5a} がシアノであるとき、少なくとも1個の R^{1a} 、 R^{4a} および $R^{6a} \sim R^{8a}$ は水素以外であり；そして、 R^{3a} がアロイルで置換されたアルキルであり、かつ、 R^{5a} および R^{8a} がそれぞれ独立して水素または低級アルキルであるとき、少なくとも1個の R^{1a} 、 R^{2a} および R^{4a} は水素以外である。

30

40

)

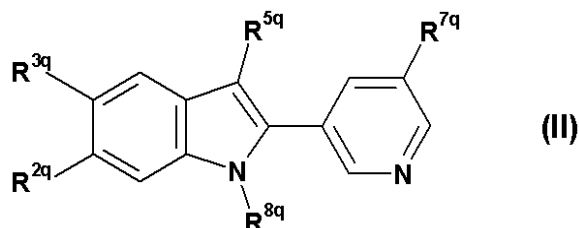
50

を含む医薬組成物に関する。

【0207】

他の態様において、本発明は、アルドステロン合成酵素関連状態を処置するのに有効な量である有効量の、式(II)：

【化25】



10

[式中、

R^{2q}は、水素またはハロゲンであり；

R^{3q}は、水素、ハロゲンまたはシアノであり；

R^{5q}は、水素、アルキルまたはシアノであり；

R^{7q}は、水素、ハロゲン、アルコキシ、 $-\text{OSO}_2$ -ヘテロシクリル、 $-\text{O}$ -アリーールアルキル、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})$ -アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'$ -アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -アルキル、ハロアルキルまたはアルキルであり、これらは、所望によりヘテロシクリル、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -ハロアルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})$ -アルキル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})$ -ヘテロシクリル、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'$ -アルキルまたは $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -アルキルで置換されており；

20

R^{8q}は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{アルキル}-\text{OC}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、カルボキシレート、アルコシカルボニル、または、アルキルで置換されたアリーールアルキル、または、シアノおよび／またはアルキルで置換されたアロイル、または、アルコシカルボニルで置換された $-\text{アルキル}-\text{O}$ -アリーールであり；

それぞれのR'は、独立して、水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_3-C_6 -シクロアルキルである。]

の化合物

30

(ただし、少なくとも1個のR^{2q}、R^{3q}、R^{5q}、R^{7q}およびR^{8q}は水素以外である。)

を含む医薬組成物に関する。

【0208】

また、他の態様において、本発明は、アルドステロン合成酵素関連状態を処置するのに有効な量である有効量の式IIIまたはIVの化合物を含む医薬組成物に関する。

【0209】

本発明の医薬組成物または薬学的組み合わせは、約50～70kgの対象について約1～1000mgの有効成分の、好ましくは約1～500mgまたは約1～250mgまたは約1～150mgまたは約0.5～100mgまたは約1～50mgの有効成分の単位投与形であり得る。化合物、医薬組成物またはその組み合わせの治療有効量は、対象の種、体重、年齢および個々の状態、処置されるべき障害または疾患またはその重症度に依存する。通常の技術を有する医師、臨床医または獣医は、障害または疾患の予防、処置または進行の阻害に必要な各有効成分の有効量を、たやすく決定し得る。

40

【0210】

上記の投与量の性質は、in vitroおよびin vivo試験で、好都合には哺乳類、例えばマウス、ラット、イヌ、サルまたは分離した臓器、組織およびその調製物を用いて証明され得る。本発明の化合物は、in vitroで、溶液の形態で、例えば好ましくは水溶液の形態で、そして、in vivoで、経腸で、非経腸で、好都合には静脈内で、例えば懸濁液または水溶液として適用され得る。in vitroでの用量は、約 10^{-3} Mと約 10^{-9} Mの間の濃度

50

範囲であるか、または約 10^{-6} M と約 10^{-9} M の濃度範囲であり得る。

【0211】

本発明の化合物の活性は、in vitro法およびin vivo法の双方で評価され得る。

【0212】

用語“薬学的に許容される担体”は、何れかのおよび全ての溶媒、分散液媒体、被覆剤、界面活性剤、抗酸化剤、保存料(例えば抗生物質、抗真菌剤)、等張剤(isotonic agent)、吸収遅延剤、塩類、保存料、薬物、薬物安定化剤、結合剤、賦形剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤、崩壊剤、滑沢剤、被覆剤、甘味料、風味剤および色素ならびに当業者に既知のこのような物質およびそれらの組み合わせを含む(例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329を参照のこと。これは、言及することによって本明細書に組み込まれる。)。何れの慣用の担体も、有効成分と相溶性である限り、治療用組成物または医薬組成物におけるその使用が意図される。適当な薬学的に許容される担体は、水、塩溶液、アルコール、ベジタブルオイル、ポリエチレングリコール、ゼラチン、乳糖、アミラーゼ、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘稠性パラフィン、香油、脂肪酸モノグリセリドおよびジグリセリド、石油エーテル性(petroethral)脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどを含み、これらに限定されない。

10

【0213】

本発明の医薬組成物は、例えば経口投与、非経腸投与、及び直腸投与などの特定の投与経路のために製剤化され得る。さらに、本発明の医薬組成物は、カプセル剤、錠剤、丸薬、顆粒、粉剤または坐剤を含む固体の形態で製造され得る。医薬組成物は、慣用の薬学的な操作、例えば滅菌が行われてもよく、そして／または、慣用の不活性な希釈剤、滑沢剤または緩衝剤、およびアジュバント、例えば保存料、安定剤、湿潤剤、乳化剤および緩衝剤などを含み得る。

20

【0214】

或る態様において、医薬組成物は、

a) 希釈剤、例えば乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび／またはグリシン；

b) 滑沢剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸またはそのマグネシウム塩もしくはカルシウム塩、および／またはポリエチレングリコール；

30

錠剤についてはさらに、

c) 結合剤、例えばケイ酸アルミニウムマグネシウム、澱粉ペースト、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース ナトリウムおよび／またはポリビニルピロリドン；

望ましいならば、

d) 崩壊剤、例えば澱粉、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩、または、発泡性混合物；および／または

e) 吸収剤(absorbent)、着色料、風味剤および甘味料；

と共に有効成分を含む、錠剤およびゼラチンカプセルである。

40

【0215】

錠剤は、当技術分野で既知の方法に従って、フィルムコートされても腸溶性コートされてもよい。

【0216】

経口投与に適当な組成物は、錠剤、ロゼンジ、水性または油性懸濁液、分散可能な粉末または顆粒、エマルジョン、硬または軟カプセル、またはシロップまたはエリキシルの形態で、有効量の本発明の化合物を含む。医薬組成物の製造において当技術分野で既知の何らかの方法に従って、経口使用を意図した組成物が製造され、このような組成物は、薬学的に優れた味の良い製剤を提供するために、甘味料、風味剤、着色料および保存料からなる群から選択される1種以上の薬物を含み得る。錠剤は、錠剤の製造に適当な非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合した有効成分を含む。これらの賦形剤は、例えば、不活性

50

な希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒剤および崩壊剤、例えばとうもろこし澱粉またはアルギン酸；結合剤、例えば澱粉、ゼラチンまたはアラビアゴム；および滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。錠剤は、被覆されていないか、あるいは、消化器中での崩壊および吸収を遅らせ、それによって長期間に亘る持続した作用を提供するための既知の方法によって被覆される。例えば時間遅延物質、例えばモノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルが用いられ得る。経口使用のための製剤は、有効成分を不活性な固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合した硬ゼラチンカプセル剤として、あるいは、有効成分を水または油性媒体、例えば落花生油、液体パラフィンまたはオリーブ油と混合した軟ゼラチンカプセル剤として、

10

【0217】

注射可能な組成物は、好ましくは、水性等張性溶液または懸濁液であり、坐剤は、好都合には、脂肪性エマルジョンまたは懸濁液から製造される。当該組成物は、滅菌処理されてもよく、そして／または、アジュバント、例えば保存料、安定剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整用塩および／または緩衝液を含んでもよい。さらに、それらはまた、他の治療上有益な物質を含んでもよい。当該組成物は、それぞれ、慣用の混合法、造粒法または被覆法に従って製造され、約0.1～75%、好ましくは約1～50%の有効成分を含む。

【0218】

20

経皮適用に適当な組成物は、担体と共に、有効量の本発明の化合物を含む。好都合な担体は、宿主の皮膚への通過を助ける吸収可能な薬理的に許容される溶媒を含む。例えば、経皮デバイスは、裏打ち材(backing member)、所望により担体と共に化合物を含む貯蔵部、所望により制御され予め定められた速度で長時間かけて宿主の皮膚に本化合物を送達するための速度制御障壁、および、皮膚にデバイスを固定するための手段を含むバンデージの形態である。

【0219】

例えば皮膚および眼への局所適用に適当な組成物は、水溶液、懸濁液、軟膏、クリーム、ゲルまたは、例えば、エアロゾルなどによって送達するための噴霧可能な製剤を含む。このような局所送達系は、特に、皮膚適用に適切であり、例えば皮膚癌を処置するために、例えば日焼け止めクリーム、ローション、スプレーなどにおける予防的使用に適切である。従って、それらは、特に、当技術分野で周知の化粧用製剤を含む局所製剤における使用に適している。このような製剤は、可溶化剤、安定剤、張性増加剤(tonicity enhancing agent)、緩衝剤および保存料を含んでもよい。

30

【0220】

水が数種の化合物の分解を促進し得るため、本発明は、さらに、有効成分として本発明の化合物を含む無水の医薬組成物および投与形を提供する。例えば、貯蔵寿命または長期間にわたる製剤の安定性などの特性を決定するために、長時間貯蔵をシミュレートする手段として、水の添加(例えば5%)が広く許容されている。例えばJens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, N.Y., 1995, pp. 379-80を参照のこと。事実、水および加熱が数種の化合物の分解を加速する。従って、製剤の製造、取り扱い、包装、保存、輸送および使用の間に、通常、水分および／または湿度に遭遇するため、製剤に対する水の影響は、特に重大であり得る。

40

【0221】

無水の本発明の医薬組成物および投与形は、無水または水分含量の低い成分を用いて、そして水分の少ないまたは湿度の低い条件を用いて製造され得る。製造、包装、および／または保存の間に実質的に水分および／または湿気と接触することが予測されるならば、乳糖および第1級または第2級アミンを含む少なくとも1種の有効成分を含む医薬組成物および投与形は、好ましくは無水である。

【0222】

50

無水の医薬組成物は、無水の性質が維持されるように製造され保存されるべきである。従って、無水の組成物は、好ましくは、適当な製剤キットに包含され得るように、水への暴露を防止するための既知の物質を用いて包装される。適当な包装の例は、密封されたホイル、プラスチック、単位投与用容器(例えばバイアル)、ブリスター・パック、およびストリップ・パックを含み、これらに限定されない。

【0223】

本発明は、さらに、有効成分としての本発明の化合物が分解する速度を低下させる1種以上の薬物を含む医薬組成物および投与形を提供する。このような薬物は本明細書で“安定剤”と言い、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、pH緩衝剤、または塩緩衝剤などを含み、これらに限定されない。

10

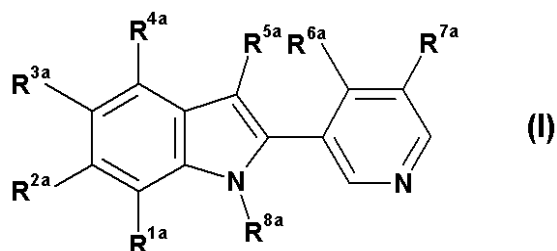
【0224】

本発明の一つの態様は、第2の薬物および薬学的な担体と組み合わせた上記の医薬組成物を含む。

【0225】

また、他の態様において、本発明は、少なくとも一部、治療に使用するための式(I)：

【化26】



20

[式中、

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、アルケニルまたはアルコシカルボニルであり；

R^{5a} は、水素、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アリーラルキル、ヘテロアリーラルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、カルボキシレート、アルコシカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

30

R^{6a} および R^{7a} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキル、スルホニル、 $-O-$ スルホニル、アルキルアミノ、ヘテロシクリル、アミノカルボニル、カルボキシレートまたはアルコシカルボニルであり；

【0226】

R^{8a} は、水素、アルキル、アリーラルキル、ヘテロアリーラルキル、アルコシカルボニル、スルホニル、アロイル、アリールまたはヘテロアリールである。]

の化合物；およびその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、プロドラッグ、エナンチオマー、水和物および溶媒和物

(ただし、少なくとも1個の $R^{1a} \sim R^{8a}$ は水素以外であり；そして、 R^{5a} がシアノであるか、または、所望によりシアノ、 $-C(O)-$ ピペリジン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシレート、アルコシカルボニル、アミノカルボニルもしくはヘテロシクリルで置換されている低級アルキルであるとき、少なくとも1個の $R^{1a} \sim R^{4a}$ および $R^{6a} \sim R^{8a}$ は水素以外であり；そして、 R^{7a} がイミダゾリルであるとき、少なくとも1個の $R^{1a} \sim R^{6a}$ および R^{8a} は水素以外であり；そして、 R^{8a} がアルキル、アリーラルキルまたはアルコシカルボニルであるとき、少なくとも1個の $R^{1a} \sim R^{7a}$ は水素以外であり；そして、 R^{5a} が低級アルキルであり、かつ R^{8a} が、カルボキシレートもしくは $PO_3R^{21}R^{22}$ (ここで、 R^{21} および R^{22} は、それぞれ独立して、水素または低級アルキルである。)で置換されたアルキルであるとき、少なくとも1個の $R^{1a} \sim R^{4a}$ および R^{6a} および R^{7a} は水素以外であり；そして、

40

50

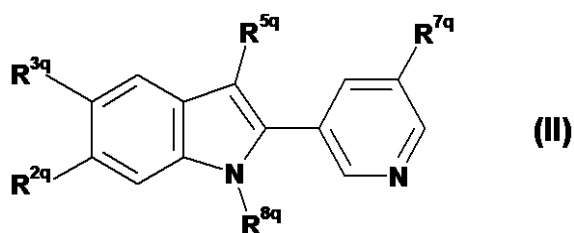
R^{3a} がハロゲンであり、かつ R^{5a} および R^{8a} が、独立して、所望によりカルボキシレート、アルコシカルボニルもしくは $-C(O)-$ ピペリジンで置換されている低級アルキルであるとき、少なくとも 1 個の R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{6a} および R^{7a} は水素以外であり；そして、 R^{3a} がハロゲンまたは低級アルキルであり、かつ、 R^{5a} が、ジアルキルアミノ、ジアルキルアミノカルボニル、カルボキシレート、アルコシカルボニルもしくはアミノカルボニルで置換されている低級アルキルであるとき、少なくとも 1 個の R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{4a} および $R^{6a} \sim R^{8a}$ は水素以外であり；そして R^{2a} および R^{3a} がそれぞれアルコシであり、かつ R^{5a} がシアノであるとき、少なくとも 1 個の R^{1a} 、 R^{4a} および $R^{6a} \sim R^{8a}$ は水素以外であり；そして、 R^{3a} がアロイルで置換されたアルキルであり、かつ、 R^{5a} および R^{8a} がそれぞれ独立して水素または低級アルキルであるとき、少なくとも 1 個の R^{1a} 、 R^{2a} および R^{4a} は水素以外である。

10

)
 に関する。

【0227】

また、他の態様において、本発明は、少なくとも一部、治療に使用するための式(II)：
 【化27】



20

[式中、

R^{2q} は、水素またはハロゲンであり；

R^{3q} は、水素、ハロゲンまたはシアノであり；

R^{5q} は、水素、アルキルまたはシアノであり；

R^{7q} は、水素、ハロゲン、アルコシ、 $-OSO_2-$ ヘテロシクリル、 $-O-$ アリーールアルキル、 $-NR'-SO_2-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-NR'-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-O-$ アルキル、ハロアルキルまたはアルキルであり、これらは、所望によりヘテロシクリル、 $-NR'-SO_2-$ アルキル、 $-NR'-SO_2-$ ハロアルキル、 $-NR'-C(O)-$ アルキル、 $-NR'-C(O)-$ ヘテロシクリル、 $-NR'-C(O)-NR'-$ アルキルまたは $-NR'-C(O)-O-$ アルキルで置換されており；

30

R^{8q} は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、 $-アルキル-OC(O)-$ アルキル、カルボキシレート、アルコシカルボニル、または、アルキルで置換されたアリーールアルキル、または、シアノおよび／またはアルキルで置換されたアロイル、または、アルコシカルボニルで置換された $-アルキル-O-$ アリーールであり；

それぞれの R' は、独立して、水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_3-C_6 -シクロアルキルである。]

40

の化合物；およびその薬学的に許容される塩、結晶多形、回転異性体、プロドラッグ、エナンチオマー、水和物および溶媒和物

(ただし、少なくとも 1 個の R^{2q} 、 R^{3q} 、 R^{5q} 、 R^{7q} および R^{8q} は水素以外である。)

に関する。

【0228】

本発明の他の態様は、少なくとも一部、治療に使用するための、式IIIまたはIVの化合物に関する。

【0229】

50

また、本発明の他の態様は、対象においてアルドステロン合成酵素が介在する障害または疾患を処置する医薬組成物の製造における、上記の式(I)、(II)、(III)または(IV)の化合物および実施例の化合物の使用に関する。

【0230】

また、他の態様において、本発明は、少なくとも一部、医薬として使用するための、上記の式(I)、(II)、(III)または(IV)の化合物および実施例の化合物に関する。

【0231】

本発明の他の態様は、少なくとも一部、医薬として使用するための、上記の医薬組成物に関する。

【0232】

他の態様において、本発明は、少なくとも一部、対象においてアルドステロン合成酵素が介在する障害または疾患を処置する医薬の製造における、上記の医薬組成物の使用に関する。

【0233】

本発明の他の態様は、処置を必要とする哺乳動物に、治療有効量の上記および実施例の式(I)、(II)、(III)または(IV)の化合物を投与することによって、アルドステロン合成酵素が介在する障害または疾患を処置する方法に関する。

【0234】

本発明の他の態様は、処置を必要とする対象においてアルドステロン合成酵素関連状態を処置するのに医薬組成物を使用するための指示書と共に包装された上記の医薬組成物を含むキットに関する。

【0235】

本発明の実施例

下記の実施例は、本発明を説明することを意図しており、本発明を限定すると解釈されるべきではない。温度は、摂氏で示される。特記しない限り、全ての蒸発は、減圧下、好ましくは約15 mmHgと100 mmHg(=20~133 mbar)の間で行われる。最終生成物、中間体および出発物質の構造は、標準的な分析法、例えばマイクロ分析および分光学的特性、例えばMS、IR、NMRによって確認される。用いられる略号は、当技術分野で慣用のものである。

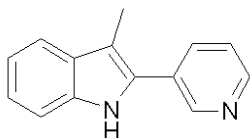
【実施例】

【0236】

実施例 1

3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩

【化28】



3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩を、米国特許第3468894号に記載された方法に基づいて合成する。フラスコに、3-プロピオニルピリジン(1.004 g, 7.279 mmol)、フェニルヒドラジン塩酸塩(1.010 g, 6.915 mmol)およびエタノール(15 ml)を入れる。混合物を1時間還流し、室温まで冷却する。反応混合物の一部(2.5 ml)に、HCl(ジオキサン中4 M, 1 ml, 4 mmol)を添加し、混合物を還流する。3時間後、混合物を真空中で濃縮する。固体を最少量の沸騰メタノール(17 ml)に溶解し、室温までゆっくりと冷却する。固体を沈殿させ、0℃で30分間冷却した後、黄色の固体を濾過して取り、冷メタノールで数回洗浄し、高真空下で乾燥し、3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩を黄色の針状物質として得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm (塩酸塩) 2.56 (s, 3 H), 7.09 - 7.13 (m, 1 H), 7.23 - 7.26 (m, 1 H), 7.43 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 8.14 - 8.18

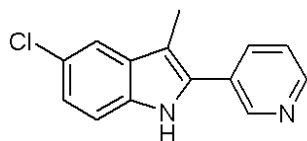
(m, 1 H), 8.74 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 8.83-8.85 (m, 1 H), 9.08 (s, 1 H).

【0237】

実施例 2

5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩

【化29】



10

5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩を、米国特許第3468894号に記載された方法に基づいて合成する。エタノール(45ml)中の(4-クロロフェニル)-ヒドラジン塩酸塩(3.0 g, 16.8 mmol)および3-プロピオニルピリジン(2.4 g, 17.6 mmol)を、6時間還流する。次いで混合物を室温まで冷却し、HCl(1,4-ジオキサン中4 M, 17.6 ml)に加える。得られた混合物を24時間還流する。次いで混合物を室温まで冷却し、黄色の沈殿物を濾過し、メタノール(10 ml)で3回洗浄し、5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩を黄色の固体として得る。

MS (ESI) m/z 243.0 and 244.9 (M+H)⁺.

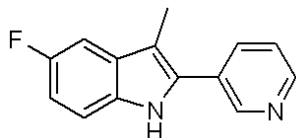
【0238】

20

実施例 3

5-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩

【化30】



(4-フルオロフェニル)-ヒドラジン塩酸塩を、実施例2に記載された手順に従って処理し、5-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩を得る。

MS (ESI) m/z 227.0 (M+H)⁺.

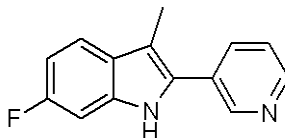
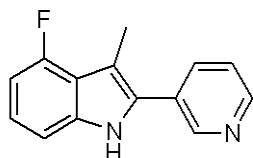
【0239】

30

実施例 4

4-および6-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩

【化31】



40

(3-フルオロフェニル)-ヒドラジン塩酸塩を、実施例2に記載された手順に従って処理し、4-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩と、6-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩の混合物を得る。

MS (ESI) m/z 227.0 (M+H)⁺.

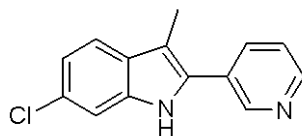
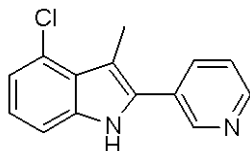
【0240】

実施例 5

4-および6-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩

50

【化 3 2】



(3-クロロフェニル)-ヒドラジン塩酸塩を、実施例 2 に記載された手順に従って処理し、4-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩と、6-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩の混合物を得る。

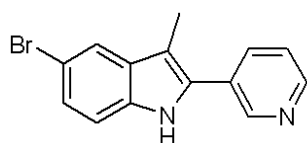
MS (ESI) m/z 242.96 and 244.98 ($M+H$)⁺.

【0 2 4 1】

実施例 6

(a) 5-ブロモ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール

【化 3 3】

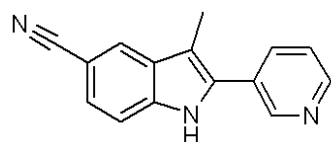


無水エタノール(200ml)中の4-ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩(10.00g, 42.95mmol)の懸濁液に、3-プロピオンピリジン(7.51g, 42.95mmol)を加え、混合物を還流しながら30分間攪拌する。1,4-ジオキサン中4M HCl(42.9ml)を黄色の溶液に加え、還流しながら攪拌を一夜続ける。反応混合物を氷-水浴で冷却し、黄色の沈殿物を焼結ガラス漏斗で濾過し、5-ブロモ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩を黄色の固体として得る。生成物をメタノール(100ml)に溶解し、ナトリウムメトキシドで処理し、遊離塩基を得る。これをさらに精製することなく次の工程に用いる。

【0 2 4 2】

(b) 3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル

【化 3 4】



5-ブロモ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール(5.0g, 16.7mmol)およびシアン化銅(I)(1.9g, 20.1mmol)を、N₂を吹き付けた丸底フラスコに入れる。N-メチルピロリジノン(40ml)をシリンジを介して加える。得られた混合物を、激しく攪拌しながら、N₂下、200℃で一夜加熱する。混合物を室温まで冷却し、ジクロロメタン(200ml)を加える。混合物をセライトのパッドで濾過する。濾液を、飽和水性塩化アンモニウム中10% 水性アンモニアで洗浄する。水相をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(酢酸エチル-ヘプタン, 0:1から1:0)、3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリルを得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.45 (s, 3 H), 7.45 - 7.60 (m, 3 H), 8.06 - 8.11 (m, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.60 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.91 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 11.94 (br. s., 1 H).

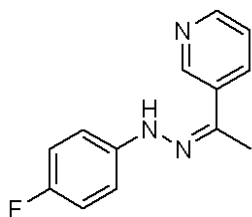
HRMS (ESI) m/z 234.1031 [($M+H$)⁺, C₁₅H₁₁N₃についての計算値: 234.1031].

【0243】

実施例7

(a) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[1-ピリジン-3-イル-エター(Z)-イリデン]-ヒドラジン

【化35】



10

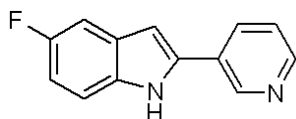
3-アセチルピリジン(5.00 g, 40.45 mmol)および4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(6.44 g, 38.43 mmol)を、エタノール(70 ml)に懸濁し、還流する。1時間後、HCl(ジオキサン中4 M, 150 ml, 600 mmol)を加え、混合物を16時間還流する。混合物を真空中で濃縮し、少量のエタノールに溶かす。固体を濾過して取り、エタノールで洗浄して、黄色の固体を得る。濾液を濃縮乾固する。得られた固体を少量の氷冷エタノールで洗浄し、濾過して取る。2つのフラクションを合わせて、さらに精製することなく次の工程に用いる。

【0244】

20

(b) 5-フルオロ-2-ピリジン-3-イル-インドール

【化36】



フラスコにポリリン酸(1.2 g)を入れ、N-(4-フルオロフェニル)-N'-[1-ピリジン-3-イル-エター(Z)-イリデン]-ヒドラジン(1.0 g)を加える。混合物を温度計と共に攪拌し、160℃(内部温度)に加熱する。その後、そのペースト状物質を100℃まで放冷する。水(90 ml)および酢酸エチルを加え、別の黄色の沈殿物が得られるまで混合物を激しく攪拌する。沈殿物を濾過して取り、2相を分離する。酢酸エチル相を廃棄する。固体と水相を合わせて、1 M 水性NaOHを加え、続いてクロロホルムを加え、溶解が完了するまで混合物を激しく攪拌する。水相をクロロホルムで抽出し、合わせた有機相をMgSO₄で乾燥し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(酢酸エチル-ヘプタン, 7:3から9:1)、褐色の固体として得る。

30

MS (ESI) m/z 213 (M+H)⁺.

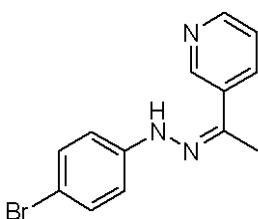
【0245】

実施例8

(a) N-(4-ブロモフェニル)-N'-[1-ピリジン-3-イル-エター(Z)-イリデン]-ヒドラジン塩酸塩

40

【化37】



無水エタノール(200 ml)中の、4-ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩(11.5 g, 5

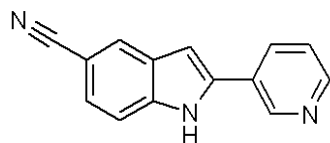
50

0 mmol)の溶液に、3-アセチルピリジン(6.1 g, 50 mmol)を加える。混合物を90℃に加熱し、3時間攪拌し、室温まで冷却し、焼結ガラス漏斗で濾過する。固体をエタノールで洗浄し、高真空下で一夜置き、N-(4-ブロモフェニル)-N'-[1-ピリジン-3-イル-エター-(Z)-イリデン]-ヒドラジン塩酸塩を黄色の固体として得る。

【0246】

(b) 2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル

【化38】



10

メカニカルスターラーを取り付けたフラスコに、ポリリン酸(15 g)およびN-(4-ブロモフェニル)-N'-[1-ピリジン-3-イル-エター-(Z)-イリデン]-ヒドラジン塩酸塩(18 g)を入れ、210℃(油浴温度)で1時間加熱する。ペースト状物質を環境温度まで放冷し、1M 水性NaOHを加え、続いてクロロホルムを加え、完全に溶解するまで混合物を激しく攪拌する。水相をクロロホルムで抽出し、合わせた有機相をMgSO₄で乾燥し、真空中で濃縮し、5-ブロモ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドールを褐色の固体として得る。これをさらに精製することなく用いる。

【0247】

5-ブロモ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール(7.0 g, 21.8 mmol)およびシアン化銅(I)(2.3 g, 26.1 mmol)を、N₂を吹き付けた丸底フラスコに入れる。N-メチルピロリジノン(40 ml)をシリンジを介して加える。得られた混合物を、激しく攪拌しながら、N₂下で、160℃で一夜加熱する。混合物を室温まで冷却し、飽和水性塩化アンモニウム中10% 水性アンモニア(300 ml)に注ぐ。水相をジクロロメタン(100 ml)で5回抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(酢酸エチル-ヘプタン, 0:1から1:0)、2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリルを得る。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.20 (s, 1 H), 7.48 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.51 - 7.55 (m, 1 H), 7.59 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.25 - 8.29 (m, 1 H), 8.56 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1 H), 9.14 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 12.27 (s, 1 H).

30

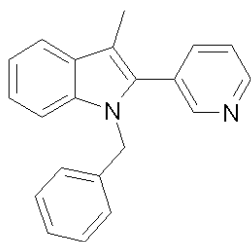
HRMS (ESI) m/z 220.0869 [(M+H)⁺, C₁₄H₉N₃についての計算値: 220.0875].

【0248】

実施例9

1-ベンジル-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール

【化39】



40

3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩(実施例1, 0.110 g, 0.445 mmol)をTHF(3 ml)に懸濁し、0℃に冷却する。KHMD S(トルエン中0.5 M, 2 ml, 1 mmol)を滴下し、冷却浴を降ろし、混合物を室温で15分間攪拌し、その後、それを氷-水浴中で冷却した。臭化ベンジル(0.093 g, 0.534 mmol)を滴下する。3時間後、さらなる臭化ベンジル(0.046 g, 0.267 mmol)を加え、反応完了後、混合物を1M 水性HClでクエンチし、酢酸エチルで希釈する。水相を抽出し、合わせた有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラ

50

ッシュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-メタノール, 99:1)、1-ベンジル-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドールを薄黄色の固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.18 (s, 3 H), 5.19 (s, 2 H), 6.69 - 6.71 (m, 2 H), 7.01 - 7.11 (m, 5 H), 7.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.37 - 7.41 (m, 1 H), 7.52 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.67 - 7.70 (m, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.43 - 8.45 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 299 ($M+H$) $^+$.

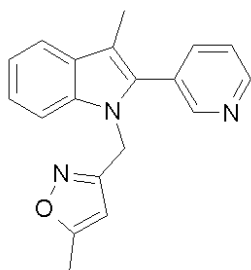
【0249】

実施例 10

3-メチル-1-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イルメチル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩

10

【化40】



20

フラスコに、THF (2.5 ml)中の3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩(実施例1, 0.100 g, 0.408 mmol)を入れ、0℃に冷却する。KHMDs(トルエン中0.5 M, 1.8 ml, 0.898 mmol)を加え、混合物を室温で30分間攪拌し、続いて3-ブロモメチル-5-メチル-イソオキサゾール(0.144 g, 0.817 mmol)を加える。反応混合物を0.5時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮する。残渣を、逆相HPLCによって、Xbridge Shield RP18 カラムで、アセトニトリル中0.1% 水性NH₄OHの濃度勾配で精製し、3-メチル-1-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イルメチル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール生成物を無色の油状物として得る。油状物をジエチルエーテルに溶解し、数滴の濃塩酸を加える。揮発成分を真空で除去し、残渣を凍結乾燥し、生成物を黄色の固体として得る。

30

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm (塩酸塩) 2.30 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 5.30 (s, 2 H), 5.67 (s, 1 H), 7.18 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.27 (ddd, $J=7.6, 1.1$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.56 - 7.69 (m, 2 H), 7.99 (dt, $J=8.0, 1.9, 1.8$ Hz, 1 H), 8.56 - 8.68 (m, 2 H).

HRMS (ESI) m/z 304.1440 [$(M+H)^+$, C₁₉H₁₈N₃Oについての計算値: 304.1450].

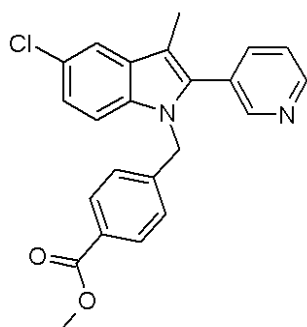
【0250】

実施例 11

4-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸メチルエステル

40

【化41】



50

THF (20 ml)中の5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩(実施例2, 558 mg, 2.0 mmol)の溶液に、トルエン中0.5 M KHMDS (8.8 ml, 4.4 mmol)を加え、混合物を室温で30分間攪拌し、その後、4-ブロモメチル-安息香酸メチルエステル(916 mg, 4.0 mmol)を加える。反応混合物を3時間攪拌する。メタノールを加えて反応をクエンチし、溶媒を真空で除去する。残渣を、ジクロロメタン中1~3% メタノールで、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、4-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸メチルエステルを得る。

MS (ESI) m/z 391.3 and 393.3 (M+H)⁺.

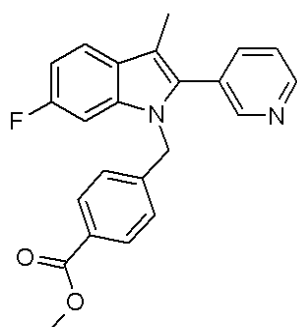
【0251】

10

実施例12

4-(6-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸メチルエステル

【化42】



20

4-および6-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩の混合物(実施例4)および4-ブロモメチル-安息香酸メチルエステルを、実施例11に記載された方法に従って処理する。位置異性体の分離をX-Bridge RP18で行い、0.1% NH₄OH中30~70%のアセトニトリル濃度勾配で溶出し、4-(6-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸メチルエステルを得る。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 5.22 (s, 2 H), 6.86 (dd, J=9.8, 2.1 Hz, 1 H), 6.93 - 7.00 (m, 3 H), 7.34 - 7.38 (m, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 2 H), 7.90 - 7.92 (m, 1 H), 7.92 - 7.94 (m, 1 H), 8.59 (dd, J=2.3, 0.9 Hz, 1 H), 8.63 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1 H).

30

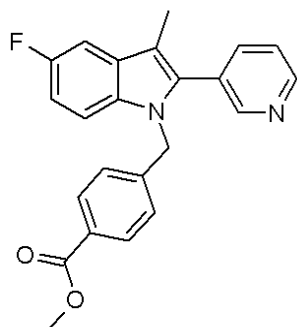
HRMS (ESI) m/z 375.1498 [(M+H)⁺, C₂₃H₂₀FN₂O₂についての計算値: 375.1509].

【0252】

実施例13

4-(4-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸メチルエステル

【化43】



40

また、実施例12に記載された方法により、4-(4-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸メチルエステルを得

50

る。

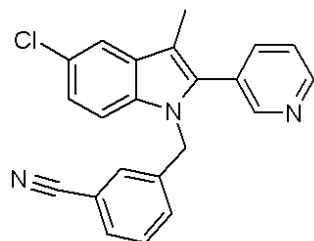
MS (ESI) m/z 375.2 (M+H)⁺.

【0253】

実施例 14

3-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリル

【化44】



10

5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩(実施例2)および3-ブロモメチル-ベンゾニトリルを、実施例11に記載された方法に従って処理し、3-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリルを得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.25 (s, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 7.03 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.18 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.36 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 7.62 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.81 (dt, J=7.8, 1.9 Hz, 1 H), 8.47 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.58 (dd, J=5.1, 1.8 Hz, 1 H).

20

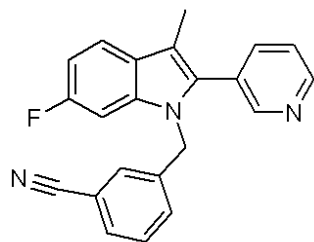
HRMS (ESI) m/z 358.1102 [(M+H)⁺, C₂₂H₁₇ClN₃についての計算値: 358.1111].

【0254】

実施例 15

3-(6-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリル塩酸塩

【化45】



30

4-および6-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩の混合物(実施例4)および3-ブロモメチル-ベンゾニトリルを、実施例11に記載された方法に従って処理する。位置異性体の分離をChiralcel(登録商標) ODで行い、ヘプタン-イソプロパノール 4:1で溶出し、3-(6-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリルを得る。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm (塩酸塩) 2.23 (s, 3 H), 5.41 (s, 2 H), 6.96 - 7.06 (m, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 2 H), 7.62 - 7.69 (m, 2 H), 7.81 (t, J=6.3 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 8.75 - 8.82 (m, 2 H).

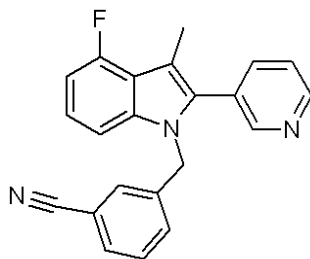
HRMS (ESI) m/z 342.1405 [(M+H)⁺, C₂₂H₁₇FN₃についての計算値: 342.1407]

【0255】

実施例 16

3-(4-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリル塩酸塩

【化 4 6】



4-および6-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩の混合物(実施例4)および3-ブロモメチル-ベンゾニトリルを、実施例11に記載された方法に従って処理する。位置異性体の分離をChiralcel(登録商標) ODで行い、ヘプタン-イソプロパノール 4:1で溶出し、3-(4-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm (塩酸塩) 2.33 (s, 3 H), 5.41 (s, 2 H), 6.87 (dd, $J=11.4$, 7.8 Hz, 1 H), 7.06 (d, $J=7.1$ Hz, 1 H), 7.12 - 7.21 (m, 1 H), 7.26 - 7.34 (m, 2 H), 7.42 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.81 (dd, $J=7.2$, 5.2 Hz, 1 H), 8.18 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 8.79 (br. s., 2 H).

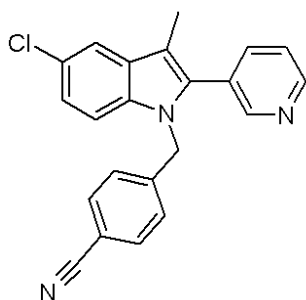
HRMS (ESI) m/z 342.1407 [$(M+H)^+$, $C_{22}H_{17}FN_3$ についての計算値: 342.1407].

【0256】

実施例17

4-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリル

【化 4 7】



5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩(実施例2)および4-ブロモメチル-ベンゾニトリルを、実施例11に記載された方法に従って処理し、4-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.28 (s, 3 H), 5.42 (s, 2 H), 6.98 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J=8.6$, 2.0 Hz, 1 H), 7.34 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.55 (dd, $J=7.8$, 5.1 Hz, 1 H), 7.57 - 7.62 (m, 2 H), 7.66 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.84 (dt, $J=7.8$, 1.9 Hz, 1 H), 8.50 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.60 (dd, $J=4.9$, 1.6 Hz, 1 H).

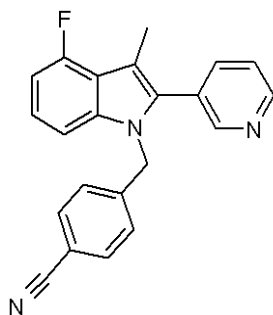
HRMS (ESI) m/z 358.1120 [$(M+H)^+$, $C_{22}H_{17}ClN_3$ についての計算値: 358.1111].

【0257】

実施例18

4-(4-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリル塩酸塩

【化 4 8】



10

4-および6-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩の混合物(実施例4)および4-ブロモメチル-ベンゾニトリルを、実施例11に記載された方法に従って処理する。位置異性体の分離をChiralcel(登録商標) ODで行い、ヘプタン-イソプロパノール 4:1で溶出し、4-(4-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm (塩酸塩) 2.34 (s, 3 H), 5.46 (s, 2 H), 6.87 (dd, $J=11.4, 7.8$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.11 - 7.20 (m, 1 H), 7.29 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.72 - 7.80 (m, 1 H), 8.05 - 8.14 (m, 1 H), 8.71 - 8.79 (m, 2 H).

HRMS (ESI) m/z 342.1407 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_3$ についての計算値: 342.1407].

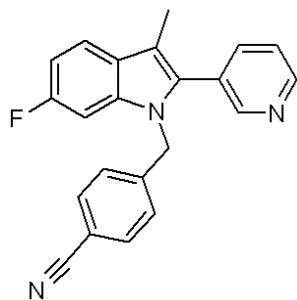
20

【0258】

実施例19

4-(6-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリル

【化 4 9】



30

4-および6-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩の混合物(実施例4)および4-ブロモメチル-ベンゾニトリルを、実施例11に記載された方法に従って処理する。位置異性体の分離をChiralcel(登録商標) ODで行い、ヘプタン-イソプロパノール 4:1で溶出し、4-(6-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 5.22 (s, 2 H), 6.83 (dd, $J=9.7, 2.1$ Hz, 1 H), 6.93 - 7.01 (m, 3 H), 7.36 (dd, $J=7.6, 5.1$ Hz, 1 H), 7.49 - 7.63 (m, 4 H), 8.56 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 8.64 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H).

40

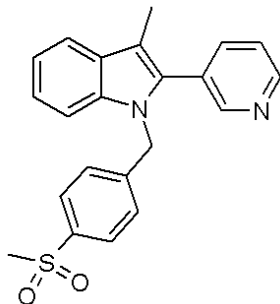
HRMS (ESI) m/z 342.1390 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_3$ についての計算値: 342.1407].

【0259】

実施例20

1-(4-メタンスルホニル-ベンジル)-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール

【化 5 0】



10

3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩(実施例1)および1-ブロモメチル-4-メタンスルホニル-ベンゼンを、実施例11に記載された方法に従って処理し、1-(4-メタンスルホニル-ベンジル)-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドールを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.33 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 5.46 (s, 2 H), 7.08 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.18 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.24 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.55 (dd, $J=7.8, 4.8$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.85 (dt, $J=7.8, 1.9$ Hz, 1 H), 8.52 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.59 (dd, $J=4.9, 1.6$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 377.1318 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 377.1324].

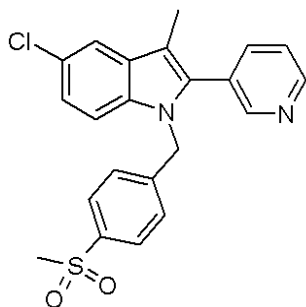
20

【0260】

実施例21

5-クロロ-1-(4-メタンスルホニル-ベンジル)-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール

【化 5 1】



30

5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩(実施例2)および1-ブロモメチル-4-メタンスルホニル-ベンゼンを、実施例11に記載された方法に従って処理し、5-クロロ-1-(4-メタンスルホニル-ベンジル)-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドールを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 5.46 (s, 2 H), 7.20 (dd, $J=8.6, 2.0$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.53 - 7.57 (m, 1 H), 7.66 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.79 - 7.84 (m, 1 H), 7.86 (dt, $J=7.9, 2.0$ Hz, 1 H), 8.52 (dd, $J=2.3, 1.0$ Hz, 1 H), 8.61 (dd, $J=5.1, 1.8$ Hz, 1 H).

40

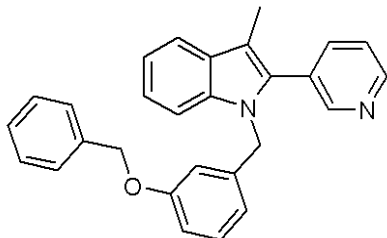
HRMS (ESI) m/z 411.0927 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$ についての計算値: 411.0934].

【0261】

実施例22

1-(3-ベンジルオキシ-ベンジル)-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩

【化 5 2】



3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩(実施例1)および1-ベンジルオキシ-4-ブロモメチル-ベンゼンを、実施例11に記載された方法に従って

10

処理し、1-(3-ベンジルオキシベンジル)-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドールを得る。
 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm (塩酸塩) 2.31 (s, 3 H), 4.91 (s, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 6.45 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 6.82 (dd, $J=8.2, 2.1$ Hz, 1 H), 7.12 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 7.22 - 7.38 (m, 7 H), 7.61 (dd, $J=8.0, 5.2$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.85 (dt, $J=8.0, 1.8$ Hz, 1 H), 8.46 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 8.60 (dd, $J=5.1, 1.5$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 405.1969 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ についての計算値: 405.1967].

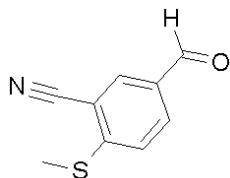
【0262】

実施例 23

20

(a) 5-ホルミル-2-メチルスルファニル-ベンゾニトリル

【化 5 3】



フラスコに、5-フルオロ-2-ホルミル-ベンゾニトリル(0.200 g, 1.34 mmol)、炭酸カリウム(0.371 g, 0.268 mmol)、ナトリウム チオメトキシド(0.142 g, 2.01 mmol)およびDMF(20 ml)を入れる。混合物を室温で10分間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、水で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、5-ホルミル-2-メチルスルファニル-ベンゾニトリルを黄色の固体として得る。

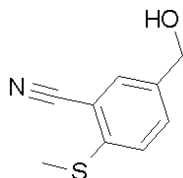
30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.64 (s, 3 H), 7.41 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.01 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1 H), 8.07 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 9.95 (s, 1 H).

【0263】

(b) 5-ヒドロキシメチル-2-メチルスルファニル-ベンゾニトリル

【化 5 4】



フラスコに、MeOH(20 ml)中の5-ホルミル-2-メチルスルファニル-ベンゾニトリル(1.0 g, 5.68 mmol)を入れ、0℃に冷却する。水素化ホウ素ナトリウム(1.07 g, 28.40 mmol)を加え、混合物を室温で2時間攪拌し、続いて溶媒を真空で除去する。残渣をジクロロメタンに再度溶解し、水で2回洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、5-ヒドロキシメチル-2-メチルスルファニル-ベンゾニトリルを白色の固体として得る。

40

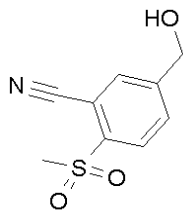
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.57 (s, 3 H), 4.70 (d, $J=5.1$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.53 (dd, $J=8.3, 1.0$ Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H).

50

【0264】

(c) 5-ヒドロキシメチル-2-メタンスルホニル-ベンゾニトリル

【化55】



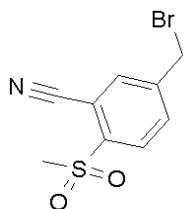
フラスコに、MeOH(10ml)および水(10ml)の混合物中の5-ヒドロキシメチル-2-メチルスルファニル-ベンゾニトリル(0.866g, 4.86mmol)を入れる。オキソン(7.47g, 12.16mmol)を加え、混合物を室温で16時間攪拌する。残渣を1M水性HClを用いてpH 1まで酸性にして、次いでジクロロメタンで2回抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、5-ヒドロキシメチル-2-メタンスルホニル-ベンゾニトリルを白色の固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.28 (s, 3 H), 4.89 (s, 2 H), 7.80 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.18 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H).

【0265】

(d) 5-ブロモメチル-2-メタンスルホニル-ベンゾニトリル

【化56】



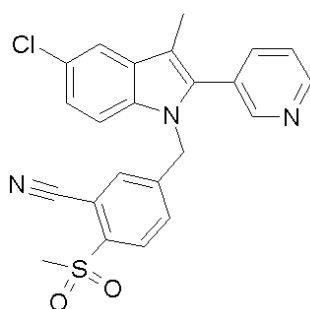
フラスコに、トルエン(5ml)中の5-ヒドロキシメチル-2-メチルスルホニル-ベンゾニトリル(0.788g, 3.73mmol)を入れ、40℃で加熱する。PBr₃(0.175ml, 1.86mmol)を加え、反応物を0.5時間還流する。次いでそれを室温まで冷却し、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄する。水層をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、5-ブロモメチル-2-メタンスルホニル-ベンゾニトリルを白色の固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.28 (s, 3 H), 4.89 (s, 2 H), 7.80 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.18 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H).

【0266】

(e) 2-メタンスルホニル-5-(3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリル

【化57】



実施例1の生成物を、実施例11に記載された方法に従って処理し、2-メタンスルホニル-5-(3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.35 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H), 5.53 (s, 2 H), 7.19 - 7.31 (m, 3 H), 7.37 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.65 (dd, $J=7.8$, 5.1 Hz, 1 H), 7.71 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.98 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.60 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.65 (dd, $J=5.1$, 1.5 Hz, 1 H).

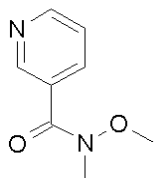
HRMS (ESI) m/z 402.1269 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 402.1276].

【0267】

実施例24

(a) N-メチル-N-メトキシニコチンアミド

【化58】



10

フラスコに、ニコチン酸(5.0 g, 40.6 mmol)を入れる。塩化チオニル(30.0 ml)を加え、反応物を1時間還流する。次いでそれを室温まで冷却し、真空で濃縮する。残渣を無水ジクロロメタン(30 ml)に溶解し、O,N-ジメチル-ヒドロキシルアミン(4.35 g, 44.0 mmol)を加え、続いてトリエチルアミン(14.15 g, 100.0 mmol)を加える。反応混合物を室温で1.5時間攪拌する。次いでそれを水で洗浄し、水相をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、N-メチル-N-メトキシニコチンアミドを褐色の油状物として得る。

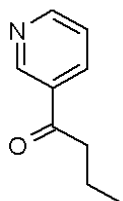
20

MS (ESI) m/z 167.0 $(M+H)^+$.

【0268】

(b) 1-ピリジン-3-イル-ブタン-1-オン

【化59】



30

フラスコに、N-メチル-N-メトキシニコチンアミド(1.0 g, 6.02 mmol)およびTHF(10 ml)を入れる。塩化プロピルマグネシウム(THF中2 M, 3.31 ml, 6.62 mmol)を加え、混合物を室温で一夜攪拌する。それを飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、1-ピリジン-3-イル-ブタン-1-オンを黄色の油状物として得る。

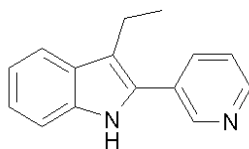
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.03 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 1.74 - 1.87 (m, 2 H), 2.97 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 7.42 (dd, $J=8.0$, 4.9 Hz, 1 H), 8.24 (dt, $J=8.0$, 2.0, 1.9 Hz, 1 H), 8.78 (dd, $J=4.9$, 2.0 Hz, 1 H), 9.18 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

40

【0269】

(c) 3-エチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール

【化60】



フラスコに、フェニルヒドラジン(0.873 g, 6.46 mmol)およびEtOH(14 ml)を入れる。1-ピリジン-3-イル-ブタン-1-オン(0.914 g, 6.13 mmol)を加

50

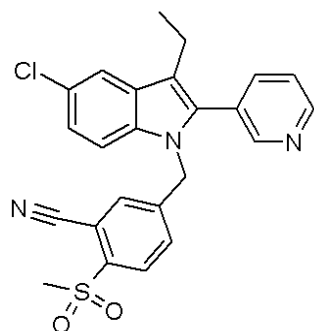
え、反応物を1時間還流する。室温まで冷却した後、HCl (1,4-ジオキサン中4 M, 6.45 ml, 25.83 mmol)を加える。反応混合物を4時間還流する。室温まで冷却した後、形成した沈殿物を濾過し、3-エチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドールを黄色の固体として得る。

MS (ESI) m/z 223.0 (M+H)⁺.

【0270】

(d) 2-メタンスルホニル-5-(3-エチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリル

【化61】



3-エチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドールおよび2-メタンスルホニル-5-(3-エチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリル(実施例23d)を、実施例11に記載された方法に従って処理し、2-メタンスルホニル-5-(3-エチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリルを得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.27 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 2.77 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 5.49 (s, 2 H), 7.14 - 7.31 (m, 3 H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.57 (dd, J=7.8, 5.1 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.86 (dt, J=7.8, 1.8 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.62 (dd, J=4.9, 1.4 Hz, 1 H).

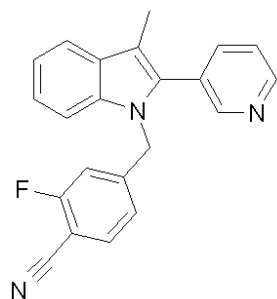
HRMS (ESI) m/z 416.1424 [(M+H)⁺, C₂₄H₂₂N₃O₂Sについての計算値: 416.1433].

【0271】

実施例25

3-フルオロ-4-(3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリル

【化62】



フラスコに、3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩(実施例1, 0.080 g, 0.326 mmol)およびDMF (1.5 ml)を入れ、鉍物油中60% NaH (0.028 g, 0.719 mmol)を加える。混合物を室温で20分間攪拌し、続いて4-ブロモメチル-3-フルオロ-ベンゾニトリル(0.175 g, 0.817 mmol)を加える。反応混合物を室温で30分間攪拌する。残渣をDMF (1.5 ml)で希釈し、濾過し、逆相HPLCによって、Xbridge Shield RP18 カラムで、アセトニトリル中0.1% 水性NH₄OHの濃度勾配で精製し、3-フルオロ-4-(3-メチル-2-ピリジン-3-イ

ルーインドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリルを黄色の固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 5.47 (s, 2 H), 6.62 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.20 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.27 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.50 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 7.56 (dd, $J=7.8, 4.8$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.86 (dd, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.60 (dd, $J=4.9, 1.6$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 342.1394 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_3$ についての計算値: 342.1407].

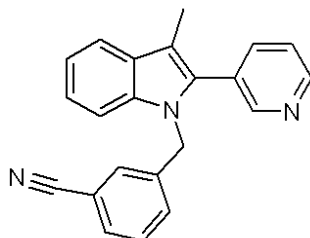
【0272】

実施例 26

3-(3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリル

10

【化63】



3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩(実施例1)および3-ブロモメチル-ベンゾニトリルを、実施例25に記載された方法に従って処理し、3-(

20

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.33 (s, 3 H), 5.41 (s, 2 H), 7.08 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.20 (t, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.27 (ddd, $J=7.6, 1.0$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 7.38 - 7.42 (m, 1 H), 7.54 - 7.57 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.68 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.85 (dt, $J=7.8, 1.9$ Hz, 1 H), 8.50 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.60 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 324.1491 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3$ についての計算値: 324.1501].

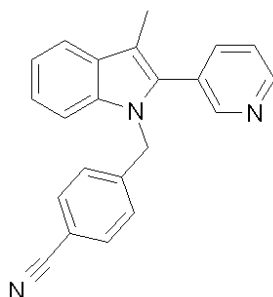
【0273】

実施例 27

4-(3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリル

30

【化64】



40

3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩(実施例1)および4-ブロモメチル-ベンゾニトリルを、実施例25に記載された方法に従って処理し、4-(

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 5.43 (s, 2 H), 6.99 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.13 - 7.21 (m, 1 H), 7.25 (ddd, $J=7.6, 1.3$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.54 (dd, $J=8.0, 4.9$ Hz, 2 H), 7.58 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.84 (dt, $J=7.9, 2.0$ Hz, 1 H), 8.50 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.59 (dd, $J=4.9, 1.$

50

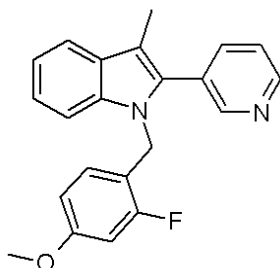
6 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 324.1501 [(M+H)⁺, C₂₂H₁₈N₃についての計算値: 324.1501].

【0274】

実施例 28

1-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩
【化65】



10

3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩(実施例1)および4-ブロモメチル-2-フルオロ-1-メトキシベンゼンを、実施例25に記載された方法に従って処理し、1-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩を得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm (塩酸塩) 2.38 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 5.35 (s, 2 H), 6.54 - 6.62 (m, 2 H), 6.94 (t, J=8.6 Hz, 1 H), 7.22 (ddd, J=7.5, 0.9 Hz, 1 H), 7.33 (ddd, J=7.6, 1.1 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.12 (dd, J=8.2, 5.7 Hz, 1 H), 8.54 (dt, J=8.1, 1.6 Hz, 1 H), 8.80 - 8.89 (m, 2 H).

20

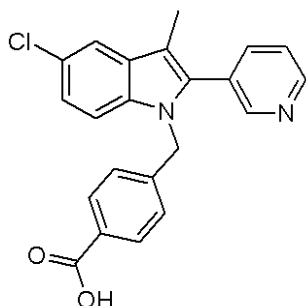
HRMS (ESI) m/z 347.1568 [(M+H)⁺, C₂₂H₂₀FN₂Oについての計算値: 347.1560].

【0275】

実施例 29

4-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸
【化66】

30



メタノール(5ml)中の4-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸メチルエステル(実施例11, 200mg, 0.51mmol)を、5M 水性NaOH(1ml, 5mmol)に加え、混合物を室温で5時間攪拌する。反応混合物を中和するために濃塩酸(4.4ml)を加え、溶媒を真空中で除去する。残渣をメタノールに再度溶解し、逆相HPLCによって、Xbridge Shield RP18 カラムで、アセトニトリル中0.1% NH₄OHの濃度勾配で精製し、4-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸を得る。

40

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.25 (s, 3 H), 5.34 (s, 2 H), 6.82 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.15 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J=7.7, 4.9 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.78 - 7.80 (m, 1 H), 7.81 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 8.50 (s, 1 H), 8.56 (br. s, 1 H).

50

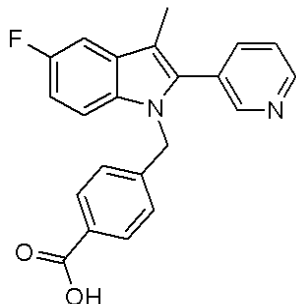
HRMS (ESI) m/z 377.1072 $[(M+H)^+]$, $C_{22}H_{18}ClN_2O_2$ についての計算値: 377.1057].

【0276】

実施例 30

4-(5-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸

【化67】



10

5-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール(実施例3)を、実施例11に記載された方法に従って処理し、4-(5-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸メチルエステルを得る。4-(5-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸メチルエステルを、実施例29に記載された方法に従って処理し、4-(5-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸を得る。

20

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.25 (s, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 6.88 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.94 - 7.00 (m, 1 H), 7.28 - 7.29 (m, 1 H), 7.30 - 7.32 (m, 1 H), 7.49 - 7.53 (m, 1 H), 7.78 - 7.82 (m, 1 H), 7.82 - 7.86 (m, 2 H), 8.47 - 8.49 (m, 1 H), 8.56 (dd, $J=4.9, 1.6$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 361.1360 $[(M+H)^+]$, $C_{22}H_{18}FN_2O_2$ についての計算値: 361.1352].

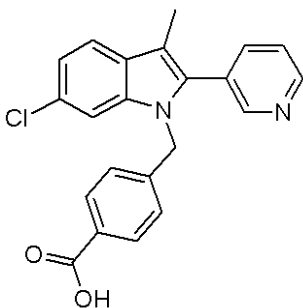
【0277】

実施例 31

4-(6-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸

30

【化68】



40

4-および6-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドールの混合物(実施例5)を、実施例11に記載された方法に従って処理し、4-(6-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸メチルエステルおよび4-(4-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸メチルエステルを得る。この混合物を、実施例29に記載された方法に従って処理し、逆相HPLC精製後に4-(6-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸を得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm (TFA塩) 2.30 (s, 3 H), 5.41 (s, 2 H), 6.89 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.15 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.64 (d,

50

$J=8.6$ Hz, 1 H), 7.81 - 7.88 (m, 3 H), 8.20 - 8.27 (m, 1 H), 8.68 (br. s., 1 H), 8.70 - 8.73 (m, 1 H).

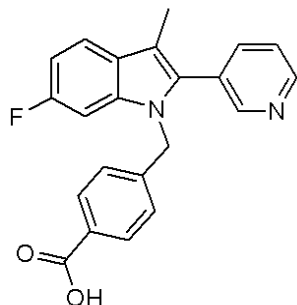
HRMS (ESI) m/z 377.1050 $[(M+H)^+]$, $C_{22}H_{18}ClN_2O_2$ についての計算値: 377.1057].

【0278】

実施例 3 2

4-(6-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸

【化69】



10

4-(6-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸メチルエステル(実施例 1 2)を、実施例 2 9に記載された方法に従って処理し、4-(6-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-イン

20

ドール-1-イルメチル)-安息香酸を得る。
 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm (TFA塩) 2.31 (s, 3 H), 5.40 (s, 2 H), 6.90 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.93 - 7.00 (m, 1 H), 7.15 (dd, $J=10.0$, 2.1 Hz, 1 H), 7.65 (dd, $J=8.8$, 5.3 Hz, 1 H), 7.86 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.88 - 7.92 (m, 1 H), 8.27 - 8.31 (m, 1 H), 8.70 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.72 (dd, $J=5.6$, 1.5 Hz, 1 H).

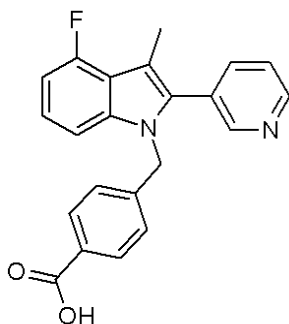
HRMS (ESI) m/z 361.1360 $[(M+H)^+]$, $C_{22}H_{18}FN_2O_2$ についての計算値: 361.1352].

【0279】

実施例 3 3

4-(4-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸

【化70】



30

4-(4-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸メチルエステル(実施例 1 3)を、実施例 2 9に記載された方法に従って処理し、4-(4-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-イン

40

ドール-1-イルメチル)-安息香酸を得る。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 5.37 (s, 2 H), 6.81 - 6.88 (m, 3 H), 7.08 - 7.15 (m, 1 H), 7.26 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.50 (dd, $J=7.8$, 4.8 Hz, 1 H), 7.74 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.77 - 7.81 (m, 1 H), 8.55 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.62 (dd, $J=4.9$, 1.6 Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 361.09 $(M+H)^+$.

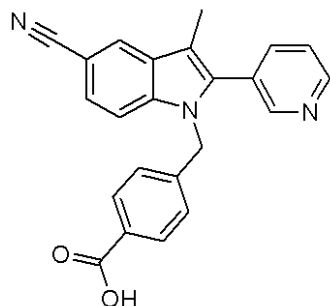
【0280】

50

実施例 3 4

4-(5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-安息香酸

【化 7 1】



10

5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール(実施例 6)を、実施例 1 1に記載された方法に従って処理し、4-(5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチル)-安息香酸メチルエステルを得る。メタノール(5ml)およびTHF(5ml)中の4-(5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチル)-安息香酸メチルエステル(80mg, 0.21mmol)の溶液に、1M水性水酸化リチウム(2.5ml, 2.5mmol)を加え、混合物を環境温度で一夜攪拌する。揮発成分を真空で除去し、残渣をDMFに再度溶解し、Xbridge RP18によって、アセトニトリル中0.1%水性水酸化アンモニウムの濃度勾配で精製し、4-(5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチル)-安息香酸を得る。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.25 (s, 3 H), 5.40 (s, 2 H), 6.71 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.47 - 7.55 (m, 2 H), 7.66 (t, $J=8.6$ Hz, 3 H), 7.79 - 7.83 (m, 1 H), 8.20 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 8.58 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.64 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1 H). HRMS (ESI) m/z 368.1396 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ についての計算値: 368.1399].

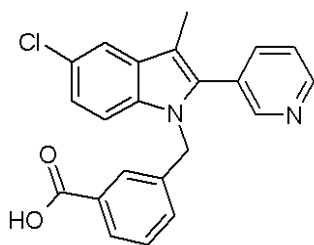
【0 2 8 1】

実施例 3 5

3-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチル)-安息香酸

30

【化 7 2】



酢酸(3ml)中の3-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリル(実施例 1 4, 200mg, 0.56mmol)を、20% HCl水溶液(3ml)に加える。反応混合物を3日間還流する。揮発成分を真空で除去し、残渣をメタノールに再度溶解し、逆相HPLCによって、Xbridge Shield RP18で、アセトニトリル中の0.1% NH_4OH の濃度勾配で精製し、3-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチル)-安息香酸を得る。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.21 (s, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 6.83 (d, $J=7.1$ Hz, 1 H), 7.13 - 7.23 (m, 2 H), 7.43 - 7.52 (m, 3 H), 7.64 - 7.70 (m, 2 H), 7.74 - 7.81 (m, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.61 - 8.62 (m, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 377.1058 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_2$ についての計算値: 377.1057].

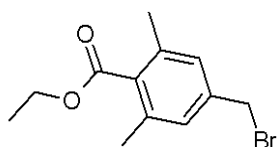
【0 2 8 2】

実施例 3 6

50

(a) 4-ブロモメチル-2,6-ジメチル-安息香酸エチルエステル

【化73】



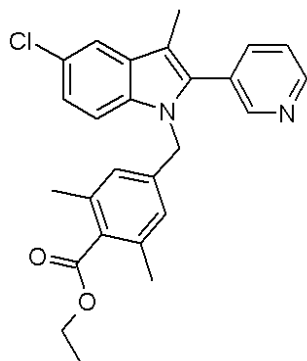
エチル 2,4,6-トリメチルベンゾエート(4.20 g, 21.41 mmol)およびN-ブロモスクシンイミド(4.23 g, 23.55 mmol)を四塩化炭素(200 ml)に溶かし、ベンゾイル ペルオキシド(0.53 g, 2.14 mmol)を加える。懸濁液を還流する。4時間後、混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウムで、水で、そして塩水で洗淨し、乾燥し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 1から5%)、一部精製された4-ブロモメチル-2,6-ジメチル-安息香酸エチルエステルを得る。これをさらに精製することなく次の工程に用いる。

10

【0283】

(b) 2,6-ジメチル-4-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチル)-安息香酸エチルエステル

【化74】



20

5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール(実施例2, 1.350 g, 4.659 mmol)を、THF(40 ml)に懸濁し、0℃まで冷却する。KHMD S(トルエン中0.5 M, 32.6 ml, 16.3 mmol)を滴下する。1時間後、THF(10 ml)中の4-ブロモメチル-2,6-ジメチル-安息香酸エチルエステル(4.95 g, 18.2 mmol)を、滴下する。混合物を室温まで一夜かけて加温する。次いで混合物を飽和水性塩化アンモニウムでクエンチし、ジクロロメタンで希釈する。水相を酢酸エチルで抽出し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-メタノール, 1:0→99:1→49:1→97:3)、2,6-ジメチル-4-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチル)-安息香酸エチルエステルを橙色の固体として得る。

30

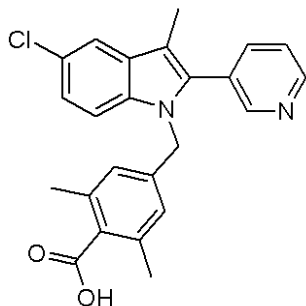
MS (ESI) m/z 399 (M+H)⁺.

40

【0284】

(c) 2,6-ジメチル-4-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチル)-安息香酸

【化 7 5】



10

2,6-ルチジン(5ml)中のヨウ化リチウム(0.218g, 1.626mmol)の還流溶液に、2,6-ジメチル-4-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチル)-安息香酸エチルエステル(0.176g, 0.407mmol)を加える。反応物を一夜還流する。それを室温まで冷却し、1M 水性HCl溶液を用いてpH 1まで酸性にして、ジクロロメタンで抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残渣を、逆相HPLCによって、Xbridge Shield RP18 カラムで、アセトニトリル中0.1% 水性NH₄OHの濃度勾配で精製し、2,6-ジメチル-4-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチル)-安息香酸を固体として得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.22 (s, 6 H), 2.28 (s, 3 H), 5.22 (s, 2 H), 6.49 (s, 2 H), 7.15 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.51 - 7.57 (m, 1 H), 7.61 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.81 (dt, J=8.1, 2.0, 1.8 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.61 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1 H).

20

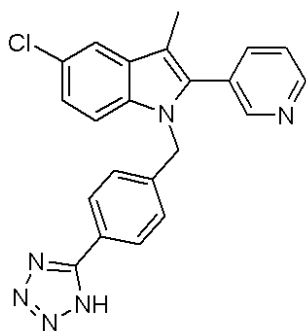
HRMS (ESI) m/z 405.1379 [(M+H)⁺, C₂₄H₂₁ClN₂O₂についての計算値: 405.1370].

【0285】

実施例 37

5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1-[4-(2H-テトラゾール-5-イル)-ベンジル]-1H-インドール

【化 7 6】



30

DMF (5ml)中の4-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリル(実施例17, 179mg, 0.5mmol)の溶液に、アジ化ナトリウム(97mg, 1.5mmol)および塩化アンモニウム(80mg, 1.5mmol)を加え、混合物を120℃まで加熱する。反応混合物を室温まで冷却し、濾過する。濾液を、逆相HPLCによって、Xbridge C18で、アセトニトリル中0.1% NH₄OHの濃度勾配で精製し、5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1-[4-(2H-テトラゾール-5-イル)-ベンジル]-1H-インドールを得る。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.21 (s, 3 H), 5.34 (s, 2 H), 6.81 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.11 (br. s., 1 H), 7.17 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 2 H), 7.67 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.80 - 7.84 (m, 1 H), 8.60 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.62 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 401.1276 [(M+H)⁺, C₂₂H₁₈N₆Clについての計算値: 401.1281].

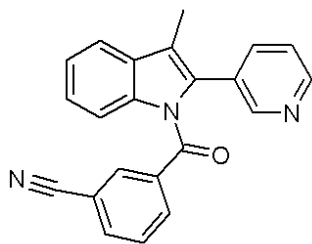
50

【0286】

実施例 38

3-(3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボニル)-ベンゾニトリル

【化77】



10

フラスコに、THF(2.5ml)中の3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩(実施例1, 0.100g, 0.408mmol)を入れ、0℃まで冷却する。KHMDs(トルエン中0.5M, 1.8ml, 0.898mmol)を加え、混合物を室温で30分間攪拌し、続いて塩化3-シアノ-ベンゾイル(0.135g, 0.817mmol)を添加する。反応混合物を0.5時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残渣を、逆相HPLCによって、Xbridge Shield RP18 カラムで、アセトニトリル中0.1% 水性NH₄OHの濃度勾配で精製し、3-(3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボニル)-ベンゾニトリル生成物を黄色の固体として得る。

20

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.31 (s, 3 H), 7.32 (ddd, J=7.9, 4.9, 0.9 Hz, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 2 H), 7.66 - 7.70 (m, 4 H), 7.71 - 7.76 (m, 2 H), 7.85 - 7.91 (m, 1 H), 8.37 (dd, J=5.1, 1.5 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J=2.3, 0.8 Hz, 1 H).

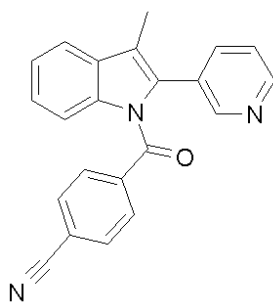
HRMS (ESI) m/z 338.1293 [(M+H)⁺, C₂₂H₁₆N₃Oについての計算値: 338.1293].

【0287】

実施例 39

4-(3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボニル)-ベンゾニトリル

【化78】



30

塩化4-シアノ-ベンゾイルを、実施例38に記載された方法に従って処理し、4-(3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボニル)-ベンゾニトリルを得る。

40

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 7.32 (dd, J=7.8, 5.1 Hz, 1 H), 7.37 - 7.45 (m, 2 H), 7.49 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.66 - 7.79 (m, 3 H), 7.79 - 7.83 (m, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 2 H), 8.34 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.47 (d, J=1.5 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 338.1292 [(M+H)⁺, C₂₂H₁₆N₃Oについての計算値: 338.1293].

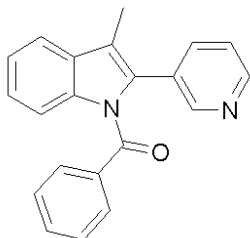
【0288】

実施例 40

(3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-フェニルメタノン

50

【化 7 9】



3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩および塩化ベンゾイルを、実施例 38 に記載された方法に従って処理し、(3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-フェニル-メタノンを得る。

10

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.33 (s, 3 H), 7.26 - 7.40 (m, 5 H), 7.45 - 7.52 (m, 1 H), 7.57 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.63 (dd, $J=7.1, 1.3$ Hz, 1 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H), 7.75 (dt, $J=7.8, 1.9$ Hz, 1 H), 8.33 (dd, $J=5.1, 1.5$ Hz, 1 H), 8.47 (d, $J=1.3$ Hz, 2 H).

HRMS (ESI) m/z 313.1337 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ についての計算値: 313.1341].

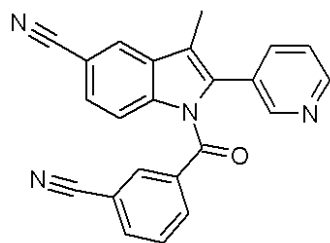
【0289】

実施例 41

3-(5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボニル)-ベンゾニトリル

20

【化 8 0】



KHMD S (トルエン中 0.5 M, 1.46 ml, 0.73 mmol) を、THF (10 ml) 中の 3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル (実施例 6, 122 mg, 0.480 mmol) の溶液に室温で加える。5 分後、塩化 3-シアノベンゾイル (178 mg, 1.08 mmol) を加える。混合物を N_2 下で 1 時間攪拌し、その後、水性塩化アンモニウム (0.5 ml) を加える。溶媒を真空で除去し、残渣を、Xbridge RP18 で、アセトニトリル中 0.1 % 水性水酸化アンモニウムの濃度勾配で精製し、1-(3-シアノベンゾイル)-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリルを得る。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.35 (s, 3 H), 7.37 - 7.44 (m, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 1 H), 7.60 - 7.64 (m, 1 H), 7.68 - 7.83 (m, 5 H), 8.01 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.51 (d, $J=4.5$ Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 363.1247 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$ についての計算値: 363.1246].

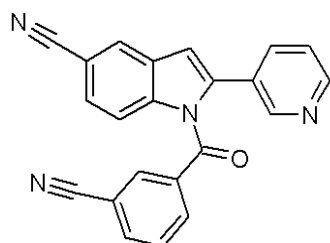
40

【0290】

実施例 42

1-(3-シアノベンゾイル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル

【化 8 1】



THF (20 ml)中の2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル (実施例 8, 210 mg, 0.96 mmol)の溶液に、室温で、トルエン中0.5 M KHMD S (4.10 ml, 2.05 mmol)を加える。30分後、塩化 3-シアノベンゾイル (510 mg, 3.08 mmol)を加える。混合物を、N₂下、一夜攪拌する。反応を水性塩化アンモニウムでクエンチし、揮発成分を真空で除去する。残渣をジクロロメタンに再度溶解し、飽和水性重炭酸ナトリウム (100 ml)に注ぐ。ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、続いて濃縮し、残渣を得る。これを、Xbridge RP18で、アセトニトリル中0.1% 水酸化アンモニウムの濃度勾配を用いて精製する。さらに、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 3:2から2:3)、1-(3-シアノベンゾイル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリルを得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.20 (d, J=0.5 Hz, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 7.55 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.73 - 7.79 (m, 2 H), 7.84 (d, 1 H), 7.92 - 7.98 (m, 2 H), 8.11 (t, J=1.5 Hz, 1 H), 8.29 - 8.33 (m, 1 H), 8.39 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.60 (dd, J=2.3, 0.8 Hz, 1 H).

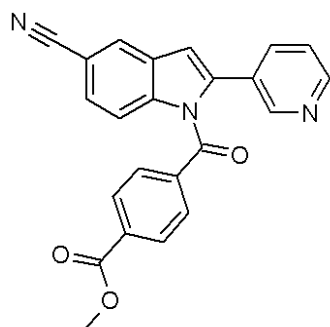
HRMS (ESI) m/z 349.1106 [(M+H)⁺, C₂₂H₁₃N₄Oについての計算値: 349.1089].

【0291】

実施例 43

4-(5-シアノ-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボニル)-安息香酸メチルエステル

【化 8 2】



THF (10 ml)中の2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル (実施例 8, 240 mg, 1.09 mmol)の溶液に、室温で、トルエン中0.5 M KHMD S (4.0 ml, 2.0 mmol)を加える。30分後、4-クロロカルボニル-安息香酸メチルエステル (400 mg, 2.0 mmol)を加える。混合物を、N₂下、1時間攪拌する。反応を水性重炭酸ナトリウムでクエンチし、揮発成分を真空で除去する。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘプタン-酢酸エチルの濃度勾配を用いて精製し、4-(5-シアノ-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボニル)-安息香酸メチルエステルを得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.90 (s, 3 H), 7.12 (s, 1 H), 7.26 (dd, J=8.0, 4.9 Hz, 1 H), 7.63 - 7.72 (m, 3 H), 7.77 - 7.81 (m, 1 H), 7.91 - 7.96 (m, 3 H), 8.17 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.32 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.56 (d, J=2.3 Hz, 1 H).

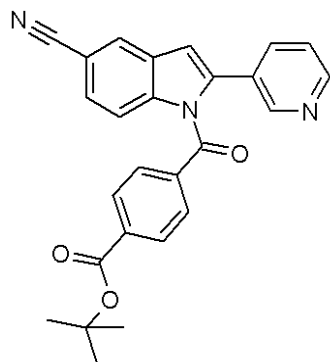
HRMS (ESI) m/z 382.1186 [(M+H)⁺, C₂₃H₁₆N₃O₃についての計算値: 382.1192].

【0292】

実施例44

(a) 4-(5-シアノ-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボニル)-安息香酸 tert-ブチルエステル

【化83】



10

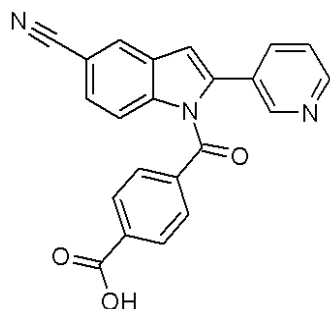
DMF (30 ml)中の2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル (575 mg, 2.62 mmol)、4-(ブトキシカルボニル)安息香酸 (700 mg, 3.15 mmol) およびDMA P (780 mg, 3.93 mmol)に、DCC (811 mg, 3.93 mmol)を加える。反応物を3日間攪拌し、混合物を水 (50 ml)に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し (酢酸エチル-ヘプタン濃度勾配)、4-(5-シアノ-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボニル)-安息香酸 tert-ブチルエステルを白色の固体として得る。MS (ESI) m/z 424 (M+H)⁺.

20

【0293】

(b) 4-(5-シアノ-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボニル)-安息香酸

【化84】



30

4-(5-シアノ-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボニル)-安息香酸 tert-ブチルエステル (100 mg)を、TFA (3 ml)に溶解し、環境温度で1時間攪拌する。溶媒を真空で除去し、残渣をジエチルエーテルで2回磨砕する。残渣を、逆相HPLCによって、Sunfire C18で、0.1%水性TFA中のアセトニトリルの濃度勾配で精製し、4-(5-シアノ-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボニル)-安息香酸を白色の固体として得る。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm (TFA塩) 7.24 (s, 1 H), 7.28 (dd, J=7.9, 4.9 Hz, 1 H), 7.73 - 7.77 (m, 4 H), 7.81 (dt, J=8.1, 1.9, 1.8 Hz, 1 H), 7.87 - 7.91 (m, 2 H), 8.32 (t, J=1.1 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1 H), 8.63 - 8.65 (m, 1 H), 13.40 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) m/z 366.0868 [(M+H)⁺, C₂₂H₁₄N₃O₃についての計算値: 366.0879].

【0294】

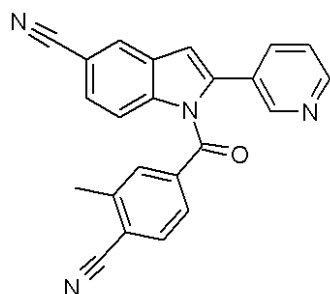
実施例45

1-(4-シアノ-3-メチル-ベンゾイル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール

50

ル-5-カルボニトリル

【化85】



10

欧州特許第1512687A1号に記載された方法に基づいて、4-シアノ-3-メチル-安息香酸を合成する。ジクロロメタン(2ml)中の2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル(20mg, 0.09mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(22mg, 0.01mmol)および4-シアノ-3-メチル-安息香酸(29mg, 0.18mmol)の溶液に、0℃で、DCC(38mg, 0.18mmol)を加える。10分間攪拌した後、反応物を室温まで温める。沈殿物が形成し、16時間攪拌を続ける。混合物を濾過し、濾液をジクロロメタン(10ml)で希釈し、水で、そして飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮する。得られた残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(酢酸エチル-ヘプタン, 0:1から1:1)、1-(4-シアノ-3-メチル-ベンゾイル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリルを得る。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.47 (s, 3 H), 6.91 (s, 1 H), 7.14 (dd, $J=8.0$, 4.9 Hz, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 2 H), 7.61 (dd, $J=8.7$, 1.6 Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 8.44 (dd, $J=4.8$, 1.5 Hz, 1 H), 8.55 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 363.1245 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$ についての計算値: 363.1246].

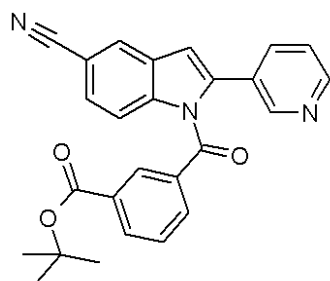
【0295】

実施例46

3-(5-シアノ-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボニル)-安息香酸 tert-ブチルエステル

30

【化86】



イソフタル酸モノ-tert-ブチルエステルを、実施例45に記載された方法に従って処理し、3-(5-シアノ-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボニル)-安息香酸 tert-ブチルエステルを得る。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.58 (s, 9 H), 6.91 (s, 1 H), 7.10 (dd, $J=7.6$, 5.1 Hz, 1 H), 7.40 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.52 - 7.59 (m, 2 H), 7.81 (dt, $J=7.9$, 1.5, 1.3 Hz, 1 H), 7.85 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.02 - 8.06 (m, 2 H), 8.09 (t, $J=1.6$ Hz, 1 H), 8.40 (d, $J=3.4$ Hz, 1 H), 8.58 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 424.1662 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ についての計算値: 424.1661].

【0296】

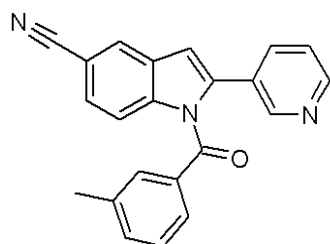
実施例47

1-(3-メチル-ベンゾイル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カル

50

ボニトリル

【化 8 7】



3-メチル安息香酸を、実施例 4 5 に記載された方法に従って処理し、1-(3-メチルベンゾイル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 6.89 (s, 1 H), 7.14 (dd, $J=8.0$, 4.9 Hz, 1 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 7.27 - 7.31 (m, 1 H), 7.39 - 7.44 (m, 2 H), 7.50 - 7.57 (m, 2 H), 7.71 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 8.42 (dd, $J=4.8$, 1.5 Hz, 1 H), 8.62 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H).

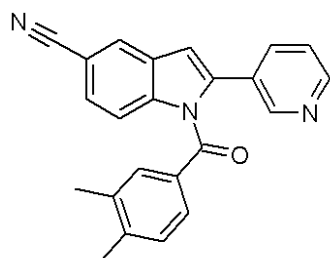
HRMS (ESI) m/z 338.1289 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$ についての計算値: 338.1293]

【0 2 9 7】

実施例 4 8

1-(3,4-ジメチルベンゾイル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル

【化 8 8】



3,4-ジメチル安息香酸を、実施例 4 5 に記載された方法に従って処理し、1-(3,4-ジメチルベンゾイル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.21 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 6.89 (s, 1 H), 7.10 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J=7.5$, 5.2 Hz, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 2 H), 7.49 (dd, $J=8.6$, 1.5 Hz, 1 H), 7.57 (dt, $J=8.3$, 2.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.61 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.44 (dd, $J=4.8$, 1.5 Hz, 1 H), 8.64 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 352.1458 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$ についての計算値: 352.1450].

【0 2 9 8】

実施例 4 9

1-(4-メトキシベンゾイル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル

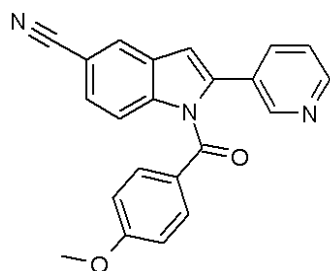
10

20

30

40

【化 8 9】



4-メトキシ安息香酸を、実施例 4 5 に記載された方法に従って処理し、1-(4-メ
トキシ-ベンゾイル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリ
ルを得る。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.83 (s, 3 H), 6.81 - 6.85 (m, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 7.18 (dd, $J=7.8, 3.0$ Hz, 1 H), 7.49 (dd, $J=8.6, 1.5$ Hz, 1 H), 7.58 - 7.62 (m, 2 H), 7.62 - 7.66 (m, 2 H), 8.01 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.46 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1 H), 8.66 (d, $J=3.0$ Hz, 1 H).

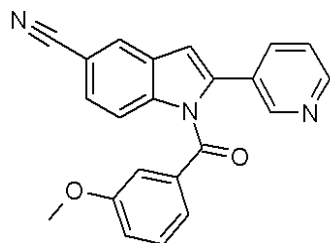
HRMS (ESI) m/z 354.1225 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ についての計算値: 354.1243].

【0 2 9 9】

実施例 5 0

1-(3-メトキシ-ベンゾイル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カ
ルボニトリル

【化 9 0】



3-メトキシ安息香酸を、実施例 4 5 に記載された方法に従って処理し、1-(3-メ
トキシ-ベンゾイル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリ
ルを得る。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.78 (s, 3 H), 6.89 (s, 1 H), 7.02 (ddd, $J=8.2, 2.6, 1.1$ Hz, 1 H), 7.13 - 7.18 (m, 3 H), 7.23 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.52 (dd, $J=8.6, 1.5$ Hz, 1 H), 7.57 (dt, $J=8.0, 1.9$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 8.45 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1 H), 8.64 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H).

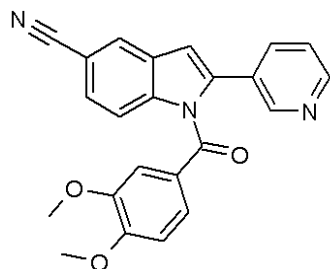
HRMS (ESI) m/z 354.1231 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ についての計算値: 354.1243].

【0 3 0 0】

実施例 5 1

1-(3,4-ジメトキシ-ベンゾイル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-
5-カルボニトリル

【化 9 1】



10

20

30

40

50

3,4-ジメトキシ安息香酸を、実施例45に記載された方法に従って処理し、1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.87 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.75 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 7.19 (dd, $J=7.8, 4.3$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J=8.5, 2.2$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.50 (dd, $J=8.7, 1.6$ Hz, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 2 H), 8.02 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 8.47 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1 H), 8.68 (dd, $J=2.3, 0.8$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 384.1349 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$ についての計算値: 384.1348].

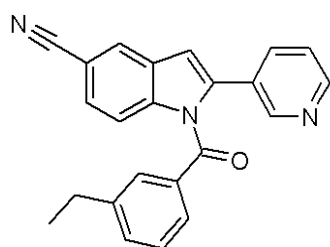
【0301】

10

実施例 5 2

1-(3-エチルベンゾイル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル

【化92】



20

3-エチル安息香酸を、実施例45に記載された方法に従って処理し、1-(3-エチルベンゾイル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.16 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 2.58 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H), 6.89 (s, 1 H), 7.12 (dd, $J=8.0, 4.9$ Hz, 1 H), 7.22 - 7.25 (m, 1 H), 7.29 - 7.33 (m, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.43 - 7.47 (m, 1 H), 7.51 - 7.57 (m, 2 H), 7.73 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 8.42 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1 H), 8.63 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 352.1443 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$ についての計算値: 352.1450].

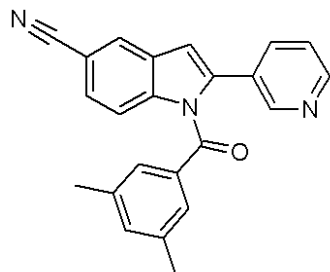
30

【0302】

実施例 5 3

1-(3,5-ジメチルベンゾイル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル

【化93】



40

THF (6 ml)中の2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル(実施例8, 200 mg, 0.913 mmol)の溶液に、0℃で、60% 水素化ナトリウム(72 mg, 1.826 mmol)を加え、混合物を0℃で10分間攪拌する。次いで反応混合物を室温まで温め、30分間攪拌する。THF (2 ml)中の塩化3,5-ジメチルベンゾイル(460 mg, 2.740 mmol)を0℃で滴下し、反応物を室温で1時間攪拌する。飽和重炭酸ナトリウムを添加することによって反応をクエンチする。THFを真空下で除去し、得られた残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製する(酢酸エチル-

50

ヘプタン, 0 : 1 から 1 : 1)。得られた生成物を、さらに、HPLCによって、X-bridge RP18と、アセトニトリル-0.1% 水酸化アンモニウム濃度の濃度勾配を用いて精製し、1-(3,5-ジメチルベンゾイル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.25 (s, 6 H), 6.88 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.14 (dd, $J=7.6, 5.3$ Hz, 1 H), 7.22 (s, 2 H), 7.50 - 7.56 (m, 2 H), 7.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.43 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H).

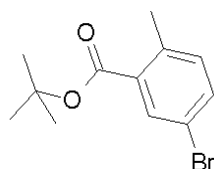
HRMS (ESI) m/z 352.1452 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$ についての計算値: 352.1450].

【0303】

実施例 54

(a) 5-ブロモ-2-メチル安息香酸 tert-ブチルエステル

【化94】



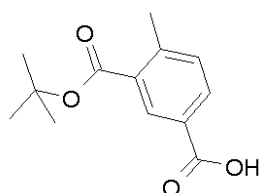
ジクロロメタン(37ml)中の無水硫酸マグネシウム(4.5g, 37.28mmol)の懸濁液に、濃硫酸(516 μ l, 9.302mmol)を加え、混合物を15分間激しく攪拌する。5-ブロモ-2-メチル安息香酸(2g, 9.302mmol)を加え、続いてt-ブタノール(4.39ml, 46.51mmol)を加える。フラスコに強く蓋をして、室温で24時間攪拌する。飽和重炭酸ナトリウムを添加した後、得られた溶液を酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮する。得られた残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(酢酸エチル-ヘプタン, 0 : 1 から 3 : 7)、5-ブロモ-2-メチル安息香酸 tert-ブチルエステルを得る。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.59 (s, 9 H), 2.51 (s, 3 H), 7.08 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.46 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H)

【0304】

(b) 4-メチルイソフタル酸 3-tert-ブチルエステル

【化95】



n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M, 1.29ml, 1.975mmol)を、THF(18ml)中の5-ブロモ-2-メチル安息香酸 tert-ブチルエステル(511mg, 1.884mmol)に加えて、 -78°C で、 N_2 下でゆっくりと加える。反応混合物を -78°C で30分間攪拌する。溶液の色が橙色に変わるまで二酸化炭素ガスを溶液に通気する。 -78°C で10分間攪拌した後、反応混合物を室温まで温める。飽和塩化アンモニウムで反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮する。得られた残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(酢酸エチル-ヘプタン, 0 : 1 から 1 : 1)、4-メチルイソフタル酸 3-tert-ブチルエステルを得る。

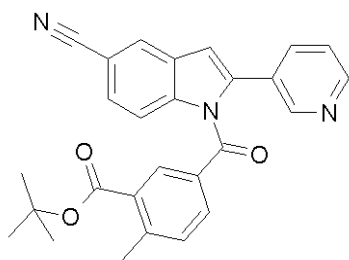
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.62 (s, 9 H), 2.65 (s, 3 H), 7.33 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 8.07 (dd, $J=7.96, 1.89$ Hz, 1 H), 8.52 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H).

【0305】

(c) 5-(5-シアノ-2-ピリジン-3-イルインドール-1-カルボニル)-2-

メチルー安息香酸 *tert*-ブチルエステル

【化 9 6】



10

4-メチルーイソフタル酸 3-*tert*-ブチルエステルを、実施例 4 5 に記載された方法に従って処理し、5-(5-シアノ-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボニル)-2-メチルー安息香酸 *tert*-ブチルエステルを得る。

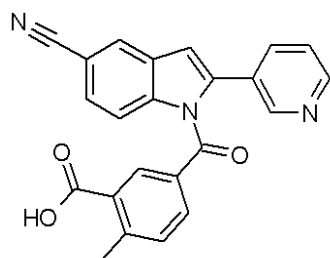
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.57 (s, 9 H), 2.55 (s, 3 H), 6.91 (s, 1 H), 7.13 (dd, $J=7.83, 4.29$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.53 - 7.58 (m, 2 H), 7.66 (dd, $J=7.96, 2.15$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.98 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 8.43 (dd, $J=4.80, 1.52$ Hz, 1 H), 8.61 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H).

【0306】

(d) 5-(5-シアノ-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボニル)-2-メチルー安息香酸

20

【化 9 7】



30

5-(5-シアノ-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボニル)-2-メチルー安息香酸 *tert*-ブチルエステルをトリフルオロ酢酸 (3 ml) に溶解し、室温で 1 時間攪拌する。溶媒を除去した後、残渣を、HPLC によって、X-bridge フェニルで、アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸を溶出液として用いて精製し、5-(5-シアノ-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボニル)-2-メチルー安息香酸を得る。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm (TFA 塩) 2.59 (s, 3 H), 7.32 (s, 1 H), 7.39 - 7.44 (m, 2 H), 7.71 - 7.75 (m, 1 H), 7.76 - 7.79 (m, 1 H), 7.81 (dd, $J=7.8, 2.0$ Hz, 1 H), 7.92 (dt, $J=8.0, 1.8$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.38 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.52 (dd, $J=5.0, 1.5$ Hz, 1 H), 8.74 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

40

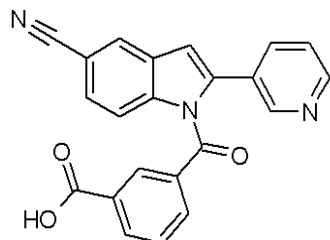
HRMS (ESI) m/z 382.1202 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ についての計算値: 382.1192].

【0307】

実施例 5 5

3-(5-シアノ-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボニル)-安息香酸

【化 9 8】



3-(5-シアノ-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボニル)-安息香酸
tert-ブチルエステル(実施例46)を、実施例54dに記載された方法に従って処理
し、5-(5-シアノ-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボニル)-2-メ
チル-安息香酸を得る。

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm (TFA塩) 7.16 - 7.21 (m, 2 H), 7.43 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.67 (dd, $J=8.7, 1.64$ Hz, 1 H), 7.71 - 7.75 (m, 2 H), 7.82 (dt, $J=8.0, 1.5, 1.3$ Hz, 1 H), 7.97 (dt, $J=7.8, 1.4$ Hz, 1 H), 8.00 (t, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.25 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 8.32 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1 H), 8.55 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 368.1040 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ についての計算値: 368.1035]

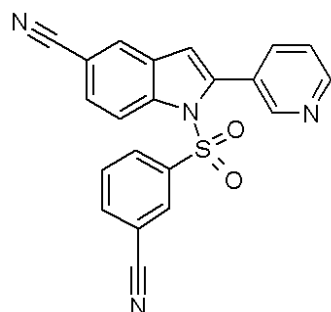
【0308】

実施例56

1-(3-シアノ-ベンゼンスルホニル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル

20

【化 9 9】



30

DMF (12 ml)中の2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル
(実施例8, 300 mg, 1.37 mmol)の溶液に、0℃で、60% 水素化ナトリウム(82
mg, 2.06 mmol)を加え、混合物を0℃で10分間攪拌する。次いで反応混合物を室温ま
で温め、30分間攪拌する。DMF (2 ml)中の塩化 3-シアノベンゼンスルホニル(55
2 mg, 2.74 mmol)を0℃で滴下し、反応物を室温で1時間攪拌する。水(1 ml)を添加す
ることによって反応をクエンチする。得られた混合物を、HPLCによって、X-bridge R
P18で、アセトニトリル-0.1%水酸化アンモニウムを溶出液として用いて精製し、1-
(3-シアノ-ベンゼンスルホニル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-
カルボニトリルを得る。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.11 (s, 1 H), 7.54 (dd, $J=7.8, 4.8$ Hz, 1 H), 7.66 (dd, $J=8.1, 2.0$ Hz, 1 H), 7.72 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.86 (dd, $J=8.7, 1.6$ Hz, 1 H), 7.94 (t, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.98 (dt, $J=8.2, 2.0, 1.8$ Hz, 1 H), 8.16 (dd, $J=7.6, 1.3$ Hz, 1 H), 8.19 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 8.67 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H), 8.71 (dd, $J=4.9, 1.6$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 385.0763 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 385.0759].

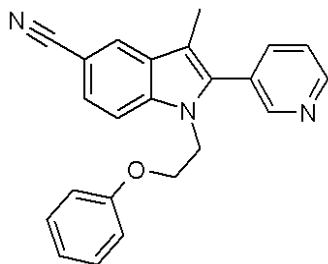
【0309】

実施例57

3-メチル-1-(2-フェノキシエチル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル

50

【化 1 0 0】



THF (5 ml)中の3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル(実施例6, 47 mg, 0.20 mmol)の溶液に、室温で、KHMD S (トルエン中 0.5 M, 0.60 ml, 0.30 mmol)を加え、続いて、(2-ブロモエトキシ)-ベンゼン (90 mg, 0.45 mmol)を加える。混合物をN₂下で2日間攪拌し、水性塩化アンモニウム(1 ml)を加えて反応をクエンチする。揮発成分を真空で除去し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(酢酸エチル-ヘプタン, 1:4から1:0)、3-メチル-1-(2-フェノキシエチル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリルを得る。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.25 (s, 3 H), 4.10 (t, J=5.2 Hz, 2 H), 4.46 (t, J=5.3 Hz, 2 H), 6.66 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 6.93 (t, J=7.3 Hz, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 2 H), 7.51 - 7.57 (m, 2 H), 7.59 - 7.65 (m, 1 H), 7.95 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.74 - 8.79 (m, 2 H).

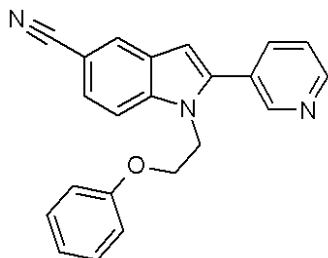
HRMS (ESI) m/z 354.1618 [(M+H)⁺, C₂₃H₂₀N₃Oについての計算値: 354.1606].

【0310】

実施例 5 8

1-(2-フェノキシエチル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル

【化 1 0 1】



(2-ブロモエトキシ)-ベンゼンおよび2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル(実施例8)を、実施例57に記載された方法に従って処理し、1-(2-フェノキシエチル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリルを得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 4.19 (t, J=5.2 Hz, 2 H), 4.67 (t, J=5.1 Hz, 2 H), 6.63 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 6.84 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 7.10 - 7.17 (m, 2 H), 7.53 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 7.77 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.08 - 8.13 (m, 1 H), 8.63 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1 H), 8.79 (d, J=1.5 Hz, 1 H).

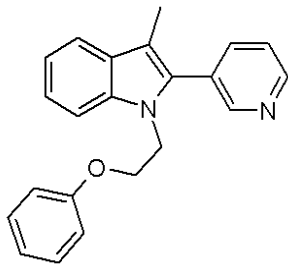
HRMS (ESI) m/z 340.1453 [(M+H)⁺, C₂₂H₁₈N₃Oについての計算値: 340.1450].

【0311】

実施例 5 9

3-メチル-1-(2-フェノキシエチル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール

【化 1 0 2】



フラスコに、3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩(実施例 1, 0.100 g, 0.408 mmol)およびDMF(2 ml)を入れる。溶液を0℃に冷却し、鉍物油中60% NaH(0.036 g, 0.898 mmol)を加える。混合物を室温で20分間攪拌し、続いて(2-ブロモエトキシ)-ベンゼン(0.205 ml, 1.021 mmol)を添加する。混合物を室温で5時間攪拌し、その後、それを真空中で濃縮する。残渣を、逆相HPLCによって、Xbridge Shield RP18 カラムで、アセトニトリル中0.1% 水性TFAの濃度勾配で精製し、3-メチル-1-(2-フェノキシエチル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドールを黄色のトリフルオロ酢酸塩として得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm (TFA塩) 2.29 (s, 3 H), 4.18 (t, J=5.2 Hz, 2 H), 4.55 (t, J=5.1 Hz, 2 H), 6.64 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 6.87 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 7.11 - 7.22 (m, 3 H), 7.33 (ddd, J=7.6, 1.1 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J=8.0, 5.4 Hz, 1 H), 8.44 (dt, J=8.0, 1.9, 1.8 Hz, 1 H), 8.77 (dd, J=5.6, 1.3 Hz, 1 H), 8.89 (d, J=1.8 Hz, 1 H).

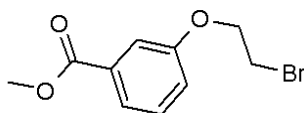
HRMS (ESI) m/z 329.1646 [(M+H)⁺, C₂₂H₂₁N₂Oについての計算値: 329.1654].

【0 3 1 2】

実施例 6 0

(a) 3-(2-ブロモエトキシ)-安息香酸メチルエステル

【化 1 0 3】



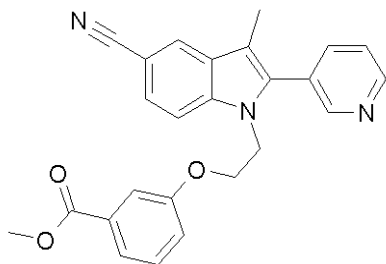
フラスコに、3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル(2.54 g, 16.0 mmol)およびアセトン(50 ml)を入れる。1,2-ジブロモエタン(5.69 ml, 66.0 mmol)および炭酸カリウム(2.76 g, 19.0 mmol)を加え、混合物を24時間還流する。次いで、反応混合物を室温まで冷却する。固体を濾過して取り、濾液を真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 3:1)、3-(2-ブロモエトキシ)-安息香酸メチルエステルを無色の油状物として得る。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.66 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.35 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 7.14 (m, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.68 (m, 1 H).

【0 3 1 3】

(b) 3-[2-(5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル

【化 1 0 4】



3-(2-(2-ブロモエトキシ)-安息香酸メチルエステルおよび5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル(実施例6)を、実施例59に記載された方法に従って処理し、3-[2-(5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステルを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.26 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.22 (t, $J=4.9$ Hz, 2 H), 4.60 (t, $J=5.1$ Hz, 2 H), 6.91 (dd, $J=7.8, 2.3$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.24 (m, 1 H), 7.28 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.52 - 7.59 (m, 2 H), 7.65 (dd, $J=7.8, 5.1$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.98 - 8.09 (m, 2 H), 8.56 - 8.77 (m, 2 H).

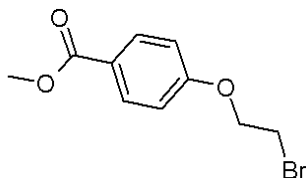
HRMS (ESI) m/z 412.1664 [(M+H) $^+$], $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ についての計算値: 412.1661].

【0 3 1 4】

実施例 6 1

(a) 4-(2-(2-ブロモエトキシ)-安息香酸メチルエステル

【化 1 0 5】

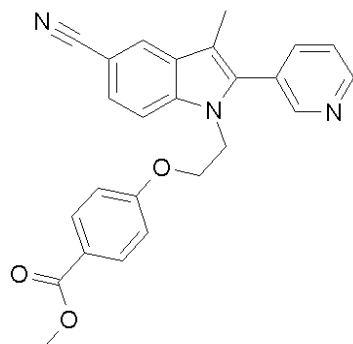


4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルを、実施例60aに記載された方法に従って処理し、4-(2-(2-ブロモエトキシ)-安息香酸メチルエステルを得る。

【0 3 1 5】

(b) 4-[2-(5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル

【化 1 0 6】



4-(2-(2-ブロモエトキシ)-安息香酸メチルエステルおよび5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル(実施例6)を、実施例59に記載された方法に従って処理し、4-[2-(5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステルを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.28 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.24 (t, $J=5.1$ Hz, 2 H), 4.61 (t, $J=5.1$ Hz, 2 H), 6.73 - 6.79 (m, 2 H), 7.58 (dd, $J=8.5, 1.6$ Hz, 1 H), 7.66 (ddd, $J=7.9, 5.0, 0.8$ Hz, 1 H), 7.77 (dd, $J=8.6, 0.5$ Hz, 1 H), 7.85 - 7.

88 (m, 1 H), 7.88 - 7.90 (m, 1 H), 8.03 (dt, J=8.1, 1.9, 1.8 Hz, 1 H), 8.07 (dd, J=1.5, 0.6 Hz, 1 H), 8.52 - 8.84 (m, 2 H).

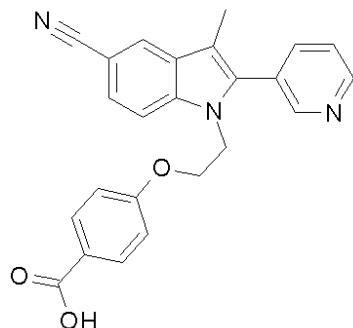
HRMS (ESI) m/z 412.1660 [(M+H)⁺, C₂₅H₂₂N₃O₃についての計算値: 412.1661].

【0316】

実施例 6 2

4-[2-(5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-エトキシ]-安息香酸

【化107】



10

フラスコに、MeOH(5ml)中の4-[2-(5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル(実施例61, 0.150g, 0.36mmol)を入れる。水性水酸化リチウム(1M, 0.912ml, 0.912mmol)を加えて、混合物を一夜還流する。次いで、反応混合物を、1M HCl水溶液を用いてpH 1まで酸性にして、メタノールを真空で除去する。得られた溶液を酢酸エチルで抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮する。得られた残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-メタノール, 9:1)、4-[2-(5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-エトキシ]-安息香酸を白色の固体として得る。

20

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.27 (s, 3 H), 4.22 (t, J=5.1 Hz, 2 H), 4.60 (t, J=5.2 Hz, 2 H), 6.72 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.57 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.62 - 7.72 (m, 1 H), 7.76 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 8.02 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.72 (br. s., 2 H).

30

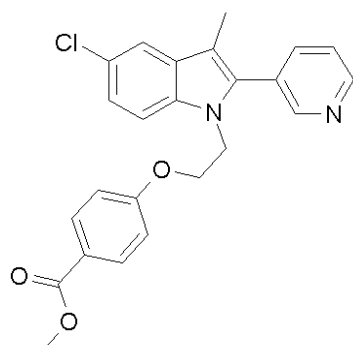
HRMS (ESI) m/z 398.1487 [(M+H)⁺, C₂₄H₂₀N₃O₃についての計算値: 398.1505].

【0317】

実施例 6 3

(a) 4-[2-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル

【化108】



40

4-(2-ブロモ-エトキシ)-安息香酸メチルエステル(実施例61a)および5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル(実施例2)を、実施例59に記載された方法に従って処理し、4-[2-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステルを得る。

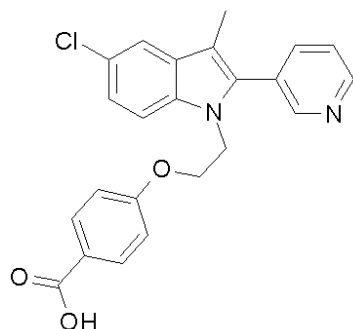
50

MS (ESI) m/z 421.01.

【0318】

(b) 4-[2-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-エトキシ]-安息香酸

【化109】



10

4-[2-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステルを、実施例62に記載された方法に従って処理し、4-[2-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-エトキシ]-安息香酸を得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.22 (s, 3 H), 4.21 (t, $J=5.1$ Hz, 2 H), 4.54 (t, $J=5.1$ Hz, 2 H), 6.73 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.25 (dd, $J=8.7$, 2.1 Hz, 1 H), 7.56 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.61 - 7.67 (m, 1 H), 7.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.99 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.68 (br. s., 2 H);

20

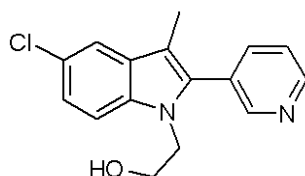
HRMS (ESI) m/z 407.1157 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_3$ についての計算値: 407.1162].

【0319】

実施例64

2-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-エタノール

【化110】



30

フラスコに、5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩(実施例2, 1.0 g, 3.58 mmol)およびTHF(20 ml)を入れ、0℃に冷却する。KHMD S(トルエン中0.5 M, 17.9 ml, 8.95 mmol)を加え、混合物を室温で30分間攪拌し、続いて(2-クロロ-エトキシ)-トリメチルシラン(1.06 ml, 8.95 mmol)を添加する。反応混合物を60℃で48時間攪拌する。室温まで冷却した後、1 M 水性HCl(30 ml)を加え、混合物を室温で30分間攪拌し、次いで水で洗浄し、酢酸エチルで2回抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 1:4)、2-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-エタノールを固体として得る。

40

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.22 (s, 3 H), 3.69 (t, $J=5.9$ Hz, 2 H), 4.18 (t, $J=5.8$ Hz, 2 H), 7.21 (dd, $J=8.6$, 2.0 Hz, 1 H), 7.47 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.61 - 7.67 (m, 1 H), 8.01 (dt, $J=7.9$, 2.0 Hz, 1 H), 8.61 - 8.71 (m, 2 H).

HRMS (ESI) m/z 287.0953 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}$ についての計算値: 287.0951].

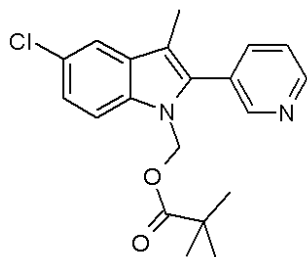
【0320】

50

実施例 6 5

2,2-ジメチルプロピオン酸 5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチルエステル

【化 1 1 1】



10

フラスコに、5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩(実施例 2, 1.0 g, 3.58 mmol)および THF (20 ml)を入れ、0℃に冷却する。KHMDs(トルエン中 0.5 M, 17.9 ml, 8.95 mmol)を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌し、続いて 2,2-ジメチルプロピオン酸 クロロメチルエステル(2.58 ml, 8.95 mmol)を添加する。反応混合物を室温で 3.5 時間攪拌し、次いで水で洗浄し、酢酸エチルで 2 回抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 1 : 1)、油状物を得る。これをジエチルエーテルに溶かす。数滴の濃塩酸を加える。溶媒を蒸発させ、凍結乾燥し、2,2-ジメチルプロピオン酸 5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチルエステルを固体として得る。

20

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm (塩酸塩) 1.12 (s, 9 H), 2.27 (s, 3 H), 6.06 (s, 2 H), 7.30 (dd, $J=8.6, 2.0$ Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.63 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.74 (dd, $J=7.8, 5.1$ Hz, 1 H), 8.01 - 8.16 (m, 1 H), 8.64 - 8.79 (m, 2 H).

HRMS (ESI) m/z 357.1121 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2$ についての計算値: 357.1127].

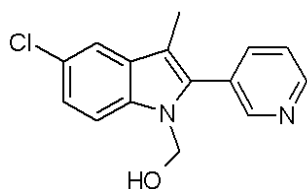
【0 3 2 1】

実施例 6 6

2-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-メタノール

30

【化 1 1 2】



フラスコに、2,2-ジメチルプロピオン酸 5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチルエステル(実施例 6 5, 0.607 g, 1.684 mmol)およびジクロロメタン(10 ml)を入れ、-78℃に冷却する。DIBAL-H(ヘキサン中 1 M, 4.21 ml, 4.21 mmol)を加え、混合物を-78℃で 1 時間攪拌する。MeOH(1 ml)で反応をクエンチし、次いで飽和水性酒石酸ナトリウムカリウムで洗浄し、酢酸エチルで抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、残渣を得る。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 3 : 7)、(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-メタノールを白色の固体として得る。

40

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.27 (s, 3 H), 5.46 (s, 2 H), 7.25 (dd, $J=8.6, 2.0$ Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.59 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 8.08 (dt, $J=8.1, 2.0, 1.8$ Hz, 1 H), 8.66 (dd, $J=4.9, 1.6$ Hz, 1 H), 8.75 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H).

50

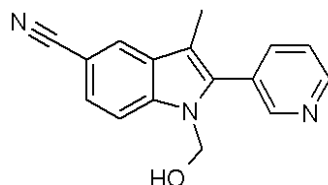
HRMS (ESI) m/z 273.0807 $[(M+H)^+]$, $C_{15}H_{14}ClN_2O$ についての計算値: 273.0795].

【0322】

実施例 67

2-(5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-メタノール

【化113】



10

ホルムアルデヒド(4.0 ml)中の5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール(実施例6, 0.200 g, 0.587 mmol)の混合物を5時間還流する。反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、残渣を得る。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-アセトニトリル, 7:3)、さらに、逆相HPLCによって、Xbridge Shield RP18 カラムで、アセトニトリル中0.1% 水性TFAの濃度勾配で精製し、2-(5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-メタノールをトリフルオロ酢酸塩として得る。

20

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm (TFA塩) 2.37 (s, 3 H), 5.54 (s, 2 H), 7.61 (dd, $J=8.6, 1.5$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 8.01 (dd, $J=7.3, 5.3$ Hz, 1 H), 8.12 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 8.54 (dt, $J=7.9, 1.9$ Hz, 1 H), 8.85 (dd, $J=5.4, 1.4$ Hz, 1 H), 9.01 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H).

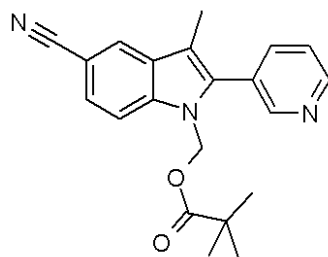
HRMS (ESI) m/z 264.1134 $[(M+H)^+]$, $C_{16}H_{14}N_3O$ についての計算値: 264.1137].

【0323】

実施例 68

2,2-ジメチル-プロピオン酸 5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチルエステル

【化114】



30

フラスコに、3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル(実施例6, 0.200 g, 0.856 mmol)およびDMF(10 ml)を入れる。混合物を0℃に冷却し、鉍物油中60% NaH(0.086 g, 2.14 mmol)を加える。混合物を室温で20分間攪拌し、続いて2,2-ジメチル-プロピオン酸 クロロメチルエステル(0.310 ml, 2.14 mmol)を添加する。室温で1.5時間攪拌した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮する。残渣を、逆相HPLCによって、Xbridge Shield RP18 カラムで、アセトニトリル中0.1%

40

水性 NH_4OH の濃度勾配で精製し、2,2-ジメチル-プロピオン酸 5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチルエステル生成物を白色の固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.12 (s, 9 H), 2.31 (s, 3 H), 6.10 (s, 2 H), 7.62 (dd, $J=8.5, 1.6$ Hz, 1 H), 7.68 (ddd, $J=7.9, 5.0, 0.8$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J=8.6$ Hz

50

, 1 H), 8.04 (dt, $J=8.1, 2.0, 1.8$ Hz, 1 H), 8.09 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 8.66 - 8.76 (m, 2 H).

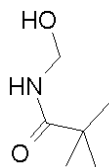
HRMS (ESI) m/z 348.1700 [$(M+H)^+$, $C_{21}H_{22}N_3O_2$ についての計算値: 348.1712].

【0324】

実施例 69

(a) N-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピオンアミド

【化115】



10

フラスコに、2,2-ジメチルプロピオンアミド(1.00 g, 9.98 mmol)、p-ホルムアルデヒド(0.736 g, 9.98 mmol)および炭酸カリウム(0.054 g, 3.95 mmol)を入れる。反応混合物を75℃で16時間攪拌し、その後それを室温まで冷却し、アセトンで希釈する。濾過し、濾液を濃縮して残渣を得る。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 4:1)、N-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピオンアミドを白色の固体として得る。

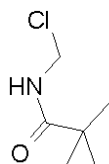
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.25 (s, 9 H), 4.73 (d, $J=7.1$ Hz, 2 H).

【0325】

20

(b) N-クロロメチル-2,2-ジメチルプロピオンアミド

【化116】



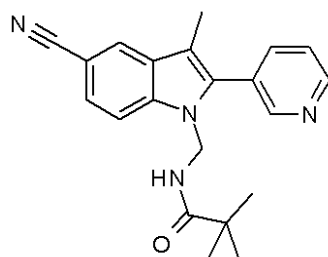
フラスコに、N-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピオンアミド(0.500 g, 3.81 mmol)およびジクロロメタン(4 ml)を入れる。塩化オキサリル(0.8 ml, 9.52 mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌する。真空で濃縮し、N-クロロメチル-2,2-ジメチルプロピオンアミドを白色の固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (s, 9 H), 5.31 (s, 2 H).

【0326】

(c) N-(5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチル)-2,2-ジメチルプロピオンアミド

【化117】



40

N-クロロメチル-2,2-ジメチルプロピオンアミドおよび3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル(実施例6)を、実施例68に記載された方法に従って処理し、N-(5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチル)-2,2-ジメチルプロピオンアミドを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.06 (s, 9 H), 2.27 (s, 3 H), 5.54 (s, 2 H), 7.55 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1 H), 7.66 (ddd, $J=7.9, 5.0, 1.0$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J=8.6$ Hz

50

, 1 H), 8.01 - 8.09 (m, 2 H), 8.65 - 8.73 (m, 2 H).

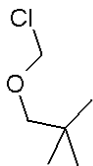
HRMS (ESI) m/z 347.1863 [(M+H)⁺, C₂₁H₂₃N₄Oについての計算値: 347.1872].

【0327】

実施例 70

(a) 1-クロロメトキシ-2,2-ジメチルプロパン

【化118】



10

2ツ口フラスコに、ホルムアルデヒド(1.1 g, 36.8 mmol)、2,2-ジメチルプロパン-1-オール(2.5 g, 28.3 mmol)およびトルエン(50 ml)を入れる。反応混合物を-20℃まで冷却し、HClガスを30分間通気する。硫酸ナトリウム(5.9 g)を反応混合物に加える。次いでこれを-10℃で一夜攪拌し、0℃まで温め、さらに5時間攪拌する。固体を濾過して取り、濾液を真空中で濃縮し、1-クロロメトキシ-2,2-ジメチルプロパンを無色の油状物として得る。

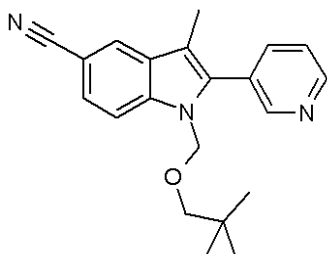
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.95 (s, 9 H), 3.36 (s, 2 H), 5.54 (s, 2 H).

【0328】

(b) 1-(2,2-ジメチルプロポキシメチル)-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル

20

【化119】



30

3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル(実施例6)および1-クロロメトキシ-2,2-ジメチルプロパンを、実施例68に記載された方法に従って処理し、1-(2,2-ジメチルプロポキシメチル)-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリルを得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.84 (s, 9 H), 2.33 (s, 3 H), 3.04 (s, 2 H), 5.48 (s, 2 H), 7.59 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.66 (ddd, J=8.0, 4.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J=8.6, 0.5 Hz, 1 H), 8.07 (dt, J=7.8, 1.9 Hz, 1 H), 8.09 (dd, J=1.5, 0.8 Hz, 1 H), 8.70 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1 H), 8.75 (dd, J=2.3, 0.8 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 334.1914 [(M+H)⁺, C₂₁H₂₄N₃Oについての計算値: 334.1919].

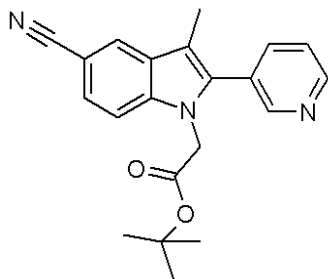
【0329】

40

実施例 71

(5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-酢酸 tert-ブチルエステル

【化 1 2 0】



3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル(実施例6)およびブromo酢酸tert-ブチルを、実施例68に記載された方法に従って処理し、(5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-酢酸tert-ブチルエステルを得る。

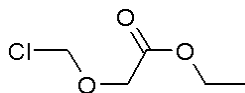
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.38 (s, 9 H), 2.31 (s, 3 H), 4.83 (s, 2 H), 7.56 (d, $J=1.3$ Hz, 2 H), 7.66 (ddd, $J=7.8, 4.9, 0.9$ Hz, 1 H), 7.95 (dt, $J=7.8, 1.9$ Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.63 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 8.71 (dd, $J=4.9, 1.6$ Hz, 1 H). HRMS (ESI) m/z 348.1719 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ についての計算値: 348.1712].

【0330】

実施例72

(a) クロロメトキシ-酢酸エチルエステル

【化 1 2 1】

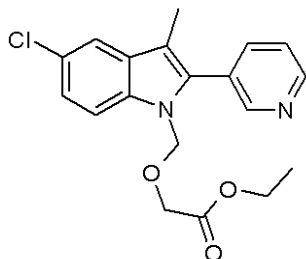


クロロメトキシ-酢酸エチルエステルを、Heterocycles 2005, 65, 1967に記載された方法に従って製造する。2ツ口フラスコに、ホルムアルデヒド(0.747 g, 24.9 mmol)、ヒドロキシ酢酸エチルエステル(2.0 g, 19.2 mmol)およびトルエン(50 ml)を入れる。反応混合物を -20°C まで冷却し、HClガスを30分間通気する。硫酸ナトリウム(4 g)を反応混合物に加える。次いでこれを -10°C で一夜攪拌し、 0°C まで温め、さらに5時間攪拌する。固体を濾過して取り、濾液を真空中で濃縮し、クロロメトキシ-酢酸エチルエステルを無色の油状物として得る。

【0331】

(b) (5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)メトキシ-酢酸エチルエステル

【化 1 2 2】



フラスコに、THF(20 ml)中の5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール塩酸塩(実施例2)(0.930 g, 3.33 mmol)を入れ、 0°C まで冷却する。KHMDs(トルエン中0.5 M, 16.65 ml, 8.32 mmol)を加え、混合物を室温で30分間攪拌し、続いてクロロメトキシ-酢酸エチルエステル(1.27 g, 8.32 mmol)を添加する。反応混合物を3時間攪拌し、次いで水で洗浄し、酢酸エチルで抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、残渣を得る。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-メタノール, 19:1)、(

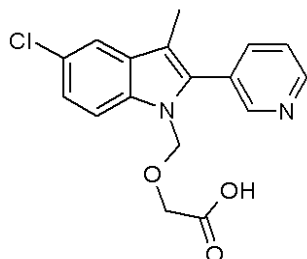
5-クロロ-3-メチル-2-ピリジニル-インドール-1-イルメトキシ)-酢酸エチルエステルを固体として得る。

MS (ESI) m/z 359.2 (M+H)⁺.

【0332】

(c) (5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメトキシ)-酢酸

【化123】



10

フラスコに、MeOH(10ml)中の(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジニル-インドール-1-イルメトキシ)-酢酸エチルエステル(0.622g, 1.737mmol)を入れる。水性水酸化リチウム(1M, 4.34ml, 4.34mmol)を加え、混合物を室温で1.5時間攪拌する。1M 水性HClを用いて反応混合物をpH 1まで酸性にする。沈殿物を濾過し、MeOH中で再結晶し、(5-クロロ-3-メチル-2-フェニル-インドール-1-イルメトキシ)-酢酸を白色の固体として得る。

20

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.27 (s, 3 H), 4.02 (s, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 7.27 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.59 - 7.68 (m, 3 H), 8.10 (ddd, J=8.0, 1.9, 1.8 Hz, 1 H), 8.67 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1 H), 8.74 (d, J=1.5 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 331.0849 [(M+H)⁺, C₁₇H₁₆ClN₂O₃についての計算値: 331.0849].

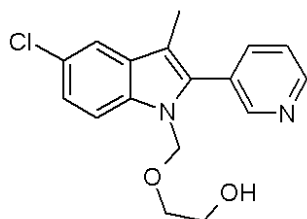
【0333】

実施例73

2-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメトキシ)-エタノール

【化124】

30



フラスコに、(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメトキシ)-酢酸エチルエステル(実施例72b, 1.00g, 2.79mmol)およびTHF(10ml)を入れる。反応混合物を0℃まで冷却し、水素化リチウムアルミニウム(THF中1M, 6.98ml, 6.98mmol)を加える。室温で1時間攪拌した後、混合物を水(0.3ml)で、続いて16% 水性NaOH(0.3ml)でクエンチする。水(1ml)を加え、10分間攪拌を続ける。固体を濾過して取り、濾液を真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-アセトニトリル, 3:1)、続いてChiralcel(登録商標) IA カラムで精製し(ヘプタン-EtOH, 9:1)、2-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメトキシ)-エタノールを白色の固体として得る。

40

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.27 (s, 3 H), 3.42 - 3.49 (m, 2 H), 3.60 (t, J=4.8 Hz, 2 H), 5.47 (s, 2 H), 7.27 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.57 - 7.62 (m, 2 H), 7.64 (dd, J=8.0, 4.9 Hz, 1 H), 8.10 (dt, J=7.8, 1.9 Hz, 1 H), 8.66 (dd, J=4.9, 1

50

.6 Hz, 1 H), 8.74 (d, J=1.3 Hz, 1 H).

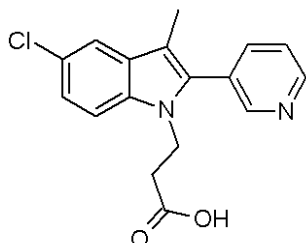
HRMS (ESI) m/z 317.1056 [(M+H)⁺, C₁₇H₁₇ClN₂O₂についての計算値: 317.1507].

【0334】

実施例 7 4

(a) 3-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-プロピオン酸

【化125】



10

フラスコに、DMF (7ml)中の5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1-H-インドール塩酸塩(実施例2, 0.700 g, 2.50mmol)を入れ、0℃に冷却する。カリウム *tert*-ブトキシド(0.740 mg, 6.26mmol)を加え、混合物を室温で30分間攪拌し、氷浴で再冷却する。アクリル酸メチルエステル(0.680 ml, 7.52mmol)を加え、反応混合物を1.5時間攪拌する。1M 水性HClを用いて反応混合物をpH 1まで酸性にし、酢酸エチルで抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、残渣を得る。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-メタノール, 9:1)、3-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-プロピオン酸を白色の固体として得る。

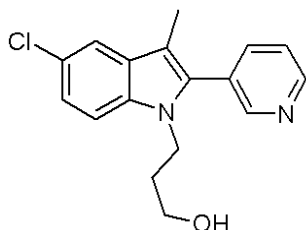
20

MS (ESI) m/z 315.18 (M+H)⁺

【0335】

(b) 3-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-プロパン-1-オール

【化126】



30

フラスコに、3-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-プロピオン酸(0.344 g, 1.09mmol)およびTHF (10ml)を入れる。反応混合物を0℃まで冷却し、LAH(THF中1M, 2.73ml, 2.73mmol)を加える。室温で30分間攪拌した後、混合物を0℃まで冷却し、水性NaHCO₃でクエンチし、酢酸エチルで抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、残渣を得る。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-メタノール, 19:1)、3-(5-クロロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イル)-プロパン-1-オールを白色の固体として得る。

40

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.71 - 1.82 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 3.38 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 4.18 - 4.24 (m, 2 H), 7.21 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.65 (ddd, J=7.9, 5.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.98 (dd, J=8.1, 2.0, 1.8 Hz, 1 H), 8.65 (dd, J=2.3, 0.8 Hz, 1 H), 8.67 (dd, J=5.1, 1.8 Hz, 1 H).

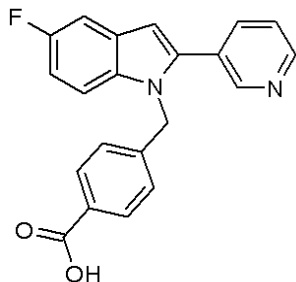
HRMS (ESI) m/z 301.1108 [(M+H)⁺, C₁₇H₁₈ClN₂Oについての計算値: 301.1108].

【0336】

50

実施例 7 5

4-(5-フルオロ-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチル)-安息香酸
【化 1 2 7】



10

フラスコに、NaH(0.284 g, 7.093 mmol)およびDMSO(1.5 ml)を入れる。DMSO(0.5 ml)中の5-フルオロ-2-ピリジン-3-イル-インドール(実施例 7, 0.112 g, 0.507 mmol)を加える。フラスコとシリンジをDMSO(2回, 0.5 ml)で濯ぐ。10分後、4-(ブロモメチル)安息香酸エチル(0.192 g, 0.760 mmol)をそのまま加える。10分後、水を加える。得られた沈殿物を焼結ガラス漏斗で濾過し、水で、そしてジクロロメタンで洗浄し、4-(5-フルオロ-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチル)-安息香酸を灰白色の固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm (ナトリウム塩) 5.49 (s, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 6.92 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 6.95 - 7.00 (m, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 2 H), 7.49 (dd, $J=7.7$, 5.2 Hz, 1 H), 7.85 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.87 - 7.92 (m, 1 H), 8.56 (dd, $J=4.9$, 1.5 Hz, 1 H), 8.68 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H).

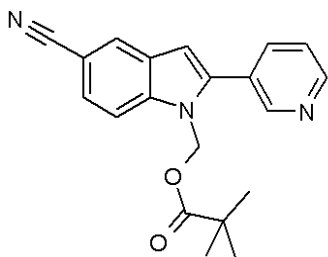
20

HRMS (ESI) m/z 347.1212 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_2$ についての計算値: 347.1196].

【0 3 3 7】

実施例 7 6

2,2-ジメチル-プロピオン酸 5-シアノ-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチルエステル
【化 1 2 8】



30

THF(20 ml)中の2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル(実施例 8, 210 mg, 1.37 mmol)の溶液に、室温で、トルエン中0.5 M KHMDS(4.1 ml, 2.05 mmol)を加える。30分後、ピバル酸クロロメチル(510 mg, 3.08 mmol)を加える。混合物を N_2 下で1時間攪拌する。飽和水性重炭酸ナトリウム(0.5 ml)を加えて反応をクエンチする。シリカゲルを混合物に加え、溶媒を真空で除去する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製する(酢酸エチル-ヘプタン, 0:1から1:0)。さらに、HPLCによって、Xbridge RP18を用いて、アセトニトリル中0.1% 水性水酸化アンモニウム濃度勾配で精製し、2,2-ジメチル-プロピオン酸 5-シアノ-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-イルメチルエステルを白色の固体として得る。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.20 (s, 9 H), 6.08 (s, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 7.49 (ddd, $J=7.8$, 4.8, 0.8 Hz, 1 H), 7.56 (dd, $J=8.6$, 1.8 Hz, 1 H), 7.68 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.94 (ddd, $J=7.9$, 2.0 Hz, 1 H), 8.01 (dd, $J=1.5$, 0.5 Hz, 1 H), 8.75 (dd, $J=4.8$, 1.8 Hz, 1 H), 8.87 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H).

50

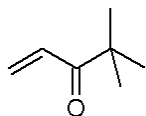
HRMS (ESI) m/z 334.1566 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₀N₃O₂についての計算値: 334.1556].

【0338】

実施例 77

(a) 4,4-ジメチルーペンタ-1-エン-3-オン

【化129】



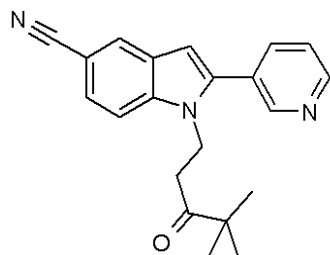
この手順は、Tetrahedron Lett. 1978, 32, 2955から適合させる。フラスコに、3,3-ジメチルブタン-2-オン(1.00 g, 9.98 mmol)、p-ホルムアルデヒド(1.34 g, 44.9 mmol)、N-メチルアニリニウム トリフルオロ酢酸塩(3.31 g, 14.9 mmol)およびTHF(10 ml)を入れる。反応混合物を16時間還流し、続いて、さらなる量のp-ホルムアルデヒド(0.674 g, 22.45 mmol)およびN-メチルアニリニウム トリフルオロ酢酸塩(1.64 g, 7.48 mmol)を添加する。さらに5.5時間還流した後、混合物を室温まで冷却し、ペンタン(20 ml)を加える。フラスコの底に褐色の油状物を集める。上清を取り、ペンタン(25 ml)を加える。傾捨後、上清を取る。上清を合わせて、真空中で濃縮し、4,4-ジメチルーペンタ-1-エン-3-オンを無色の油状物として得る。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (s, 9 H), 5.68 (dd, J=10.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.36 (dd, J=16.9, 2.0 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J=16.9, 10.4 Hz, 1 H).

【0339】

(b) 1-(4,4-ジメチルー3-オキソペンチル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル

【化130】



DMSO(5 ml)中の2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル(実施例8, 0.225 g, 1.026 mmol)の溶液に、カリウム tert-ブトキシド(0.182 g, 1.53 mmol)を加え、混合物を室温で0.5時間攪拌する。4,4-ジメチルーペンタ-1-エン-3-オン(0.345 g, 3.078 mmol)を加え、混合物を50℃で一晩攪拌する。酢酸エチルで希釈し、溶液を得る。これを水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残渣を、Xbridge Shield RP18によって、0.1% NH₄OH中のアセトニトリルの濃度勾配で精製し、油状物を得る。ジエチルエーテルおよび数滴の濃塩酸を添加し、続いて凍結乾燥して、1-(4,4-ジメチルー3-オキソペンチル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリルを明黄色の固体として得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm (塩酸塩) 0.90 (s, 9 H), 2.94 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.61 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 7.59 (dd, J=8.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J=8.0, 5.4 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 8.44 (dt, J=7.9, 1.7 Hz, 1 H), 8.82 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1 H), 8.96 (d, J=1.8 Hz, 1 H).

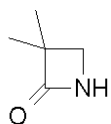
HRMS (ESI) m/z 332.1762 [(M+H)⁺, C₂₁H₂₂N₃Oについての計算値: 332.1763].

【0340】

実施例 78

(a) 3,3-ジメチルーアゼチジン-2-オン

【化131】



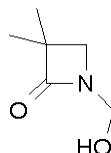
250 mlのParr社製ガラス容器に、エタノール(90 ml)に溶解したRh/Al₂O₃ (2.33 g, 1.13 mmol)および2,2-ジメチルシアノ酢酸エチル(2.0 g)を入れる。フラスコを排気し、水素(50 psi)を充填し、混合物を50 psiの水素下で振盪する。48時間後、混合物を濾過し、真空中で濃縮し(50 Torr, 35 °C, 30分)、粗製の混合物を得る。これを窒素下で無水エーテル(60 ml)に溶解し、0 °Cに冷却する。LHMDS(THF中1.0 M, 10 ml, 10 mmol)を滴下し、冷却浴を除く。2時間後、混合物を0 °Cまで冷却し、1 M 水性重硫酸ナトリウムでクエンチし、エーテルで希釈する。有機相を、1 M 水性重硫酸ナトリウムで、そして塩水で洗浄する。4 M 水性水酸化ナトリウムで合わせた水相のpHを14に調節し、水相をジクロロメタンで繰り返し抽出する。ジクロロメタン相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得る。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(酢酸エチル)、3,3-ジメチルーアゼチジン-2-オンを無色の油状物として得る。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.34 (s, 6 H), 3.13 (s, 2 H).

【0341】

(b) 1-ヒドロキシメチル-3,3-ジメチルーアゼチジン-2-オン

【化132】



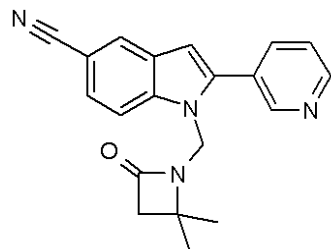
フラスコに、3,3-ジメチルーアゼチジン-2-オン(0.159 g, 1.524 mmol)、水性ホルムアルデヒド(37% wt, 0.124 g, 1.524 mmol)および砕いた炭酸カリウム(0.009 g, 0.061 mmol)を入れる。フラスコを予め加熱した油浴(75 °C)に入れる。15分後、フラスコを油浴から外し、室温で放置する。2時間後、混合物をアセトンに溶かし、硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルのプラグで濾過する。真空中で濃縮し(30 °C, 40 Torr)、1-ヒドロキシメチル-3,3-ジメチルーアゼチジン-2-オンを得る。これをさらに精製することなく次の工程に用いる。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.32 (s, 6 H), 3.23 (s, 2 H), 4.69 (d, J=7.5 Hz, 2 H).

【0342】

(c) 1-(3,3-ジメチルー2-オキソアゼチジン-1-イルメチル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル

【化133】



フラスコに、1-ヒドロキシメチル-3,3-ジメチルーアゼチジン-2-オン(0.179 g, 1.317 mmol)およびジクロロメタン(5 ml)を入れ、塩化チオニル(0.63 g, 5.27 mmol)を加える。混合物を室温で一夜攪拌し、真空中で濃縮し、油状物を得る。これ

10

20

30

40

50

をDMF(0.8ml)に再度溶解する。2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル(実施例8, 0.213g, 0.922mmol)をDMF(5ml)に溶解し、0℃に冷却し、NaH(0.053g, 1.317mmol)を少しずつ加える。30分後、塩化物の溶液を加える。1時間後、NaH(0.027g, 0.67mmol)を加え、混合物を一夜攪拌する。混合物を水滴の水でクエンチし、メタノールおよびDMSOで希釈する。混合物を、Xbridge C18で、9:1から1:9 水-アセトニトリルの濃度勾配で溶出し、1-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イルメチル)-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.18 (s, 6 H), 2.82 (s, 2 H), 5.47 (s, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 7.56 (dd, $J=8.6, 1.5$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.80 - 7.83 (m, 1 H), 8.01 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.75 - 8.76 (m, 2 H).

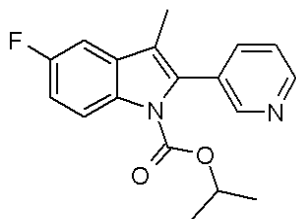
HRMS (ESI) m/z 331.1558 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}$ についての計算値: 331.1559].

【0343】

実施例79

5-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボン酸イソプロピルエステル

【化134】



5-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール(実施例3, 0.246g, 1.044mmol)をDMF(9ml)に溶解する。NaH(60%, 0.054g, 1.357mmol)を加え、混合物を1時間攪拌し、その後、イソプロピルクロロホルメート(トルエン中1.0M, 2.1ml, 2.1mmol)を加える。混合物を一夜攪拌し、飽和水性重炭酸ナトリウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出する。有機相を MgSO_4 で乾燥し、真空で濃縮し、残渣を得る。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(酢酸エチル-ヘプタン, 1:4から2:3)、5-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボン酸イソプロピルエステルを薄黄色の固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.07 (d, $J=6.3$ Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 4.93 - 5.04 (m, 1 H), 7.09 - 7.17 (m, 1 H), 7.30 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1 H), 7.54 - 7.59 (m, 1 H), 7.84 - 7.89 (m, 1 H), 8.23 (dd, $J=9.1, 4.5$ Hz, 1 H), 8.53 - 8.56 (m, 1 H), 8.61 (dd, $J=4.5, 1.6$ Hz, 1 H).

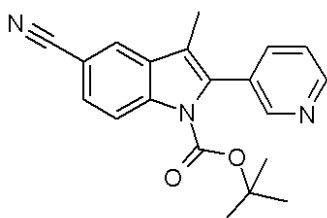
HRMS (ESI) m/z 313.1353 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_2$ についての計算値: 313.1352].

【0344】

実施例80

5-シアノ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化135】



10

20

30

40

50

D M F (2 ml) 中の 3 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル (実施例 6 , 96 mg , 0.40 mmol) の溶液に、室温で、トリエチルアミン (30 mg , 0.30 mmol) 、炭酸ジ - t e r t - ブチル (65 mg , 0.30 mmol) および 4 - (N , N - ジメチルアミノ) ピリジン (2 mg , 0.020 mmol) を加える。混合物を N₂ 下で攪拌する。混合物を、Xbridge RP18 によって、0.1 % 水性水酸化アンモニウム中のアセトニトリルの濃度勾配で精製し、5 - シアノ - 3 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - インドール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルを白色の固体として得る。

¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) δ ppm 1.30 (s , 9 H) , 2.16 (s , 3 H) , 7.47 - 7.55 (m , 1 H) , 7.65 (dd , J = 8.7 , 1.6 Hz , 1 H) , 7.76 (d , J = 7.3 Hz , 1 H) , 7.90 (d , J = 1.0 Hz , 1 H) , 8.35 (d , J = 8.6 Hz , 1 H) , 8.63 (d , J = 1.8 Hz , 1 H) , 8.69 (dd , J = 5.1 , 1.5 Hz , 1 H) .

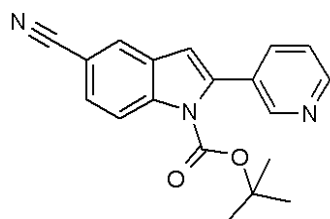
HRMS (ESI) m/z 334.1566 [(M + H) ⁺ , C₂₀H₂₀N₃O₂ についての計算値 : 334.1556] .

【 0 3 4 5 】

実施例 8 1

5 - シアノ - 2 - ピリジン - 3 - イル - インドール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

【 化 1 3 6 】



1 - B o c - 5 - シアノインドール - 2 - ボロン酸 (339 mg , 1.19 mmol) 、 3 - ブロモ - ピリジン (150 mg , 93 μ l , 0.95 mmol) 、 水性炭酸ナトリウム (2 M , 0.95 ml , 1.9 mmol) および D M E (4 ml) の混合物を窒素で脱気し、P S - P d (P P h₃) (285 mg , 0.11 mmol/g , 0.028 mmol) を加える。次いで、得られた混合物を、マイクロ波中、120 °C で 20 分間、そして 130 °C で 25 分間 (3 回) 、加熱する。反応混合物を焼結ガラス漏斗で濾過し、ジクロロメタン (50 ml) で洗浄する。濾液を N a₂ S O₄ で乾燥し、濾過し、濃縮する。残渣を、逆相 H P L C (5 から 80 % アセトニトリル - 0.1 % 水性アンモニア) によって精製し、5 - シアノ - 2 - ピリジン - 3 - イル - インドール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルを固体として得る。

¹H NMR (400.3 MHz , CDCl₃) δ ppm 1.34 (s , 9 H) , 6.67 (s , 1 H) , 7.39 (dd , J = 4.9 , 7.8 Hz , 1 H) , 7.61 (dd , J = 1.6 , 8.7 Hz , 1 H) , 7.74 (m , 1 H) , 7.92 (s , 1 H) , 8.35 (d , J = 8.7 Hz , 1 H) , 8.65 (dd , J = 1.6 Hz , 4.9 Hz , 1 H) , 8.69 (d , J = 2.2 Hz , 1 H) .

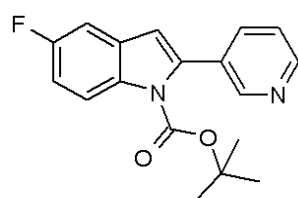
MS (ESI) m/z 320 (M + H) ⁺ .

【 0 3 4 6 】

実施例 8 2

5 - フルオロ - 2 - ピリジン - 3 - イル - インドール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

【 化 1 3 7 】



D M F (1 ml) 中の 5 - フルオロ - 2 - ピリジン - 3 - イル - インドール (実施例 3 , 0 .

100 g, 0.452 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.083 g, 0.814 mmol)、DMA P(0.006 g, 0.045 mmol)および炭酸ジ-tert-ブチル(0.120 g, 0.543 mmol)を加える。15時間後、混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄する。有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣を得る。これをシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 9:1から4:1)、5-フルオロ-2-ピリジン-3-イル-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを黄色の油状物として得る。エーテルおよびヘプタンで磨砕し、続いて数日間放置して、固体を得る。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35 (s, 9 H), 6.58 (s, 1 H), 7.07 - 7.12 (m, 1 H), 7.23 (dd, J=8.6, 2.5 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J=7.8, 5.1 Hz, 1 H), 7.72 - 7.75 (m, 1 H), 8.21 (dd, J=9.1, 4.9 Hz, 1 H), 8.62 (dd, J=4.9, 1.5 Hz, 1 H), 8.69 (d, J=1.5 Hz, 1 H).

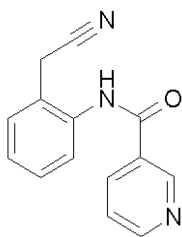
MS (ESI) m/z 313 (M+H)⁺.

【0347】

実施例 83

(a) N-(2-シアノメチルフェニル)-ニコチンアミド

【化138】



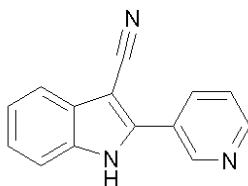
2-アミノフェニルアセトニトリル(5.0 g, 37.1 mmol)および塩化ニコチノイル(7.5 g, 40.8 mmol)を乾燥ジクロロメタン(200 ml)に溶かし、混合物を冷水浴で冷却しながらジイソプロピルエチルアミン(12.1 g, 92.7 mmol)を加える。混合物を一夜攪拌し、その後、それを飽和水性重炭酸ナトリウムで2回洗浄する。合わせた水層を酢酸エチルで逆抽出する。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥し、真空中で濃縮し、残渣を得る。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-メタノール, 1:0から19:1)、N-(2-シアノメチルフェニル)-ニコチンアミドを灰白色の固体として得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.02 (s, 2 H), 7.32 - 7.37 (m, 1 H), 7.39 - 7.44 (m, 2 H), 7.50 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J=8.1, 4.8 Hz, 1 H), 8.30 - 8.33 (m, 1 H), 8.78 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1 H), 9.14 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 10.36 (s, 1 H).

【0348】

(b) 2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化139】



N-(2-シアノメチルフェニル)-ニコチンアミド(0.095 g, 0.384 mmol)をDMF(3 ml)に溶解する。NaH(60%, 0.015 g, 0.384 mmol)を加え、混合物を130℃に加熱する。18時間後、混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、1M 水性水酸化ナトリウムで洗浄する。合わせた洗浄液を酢酸エチルで逆抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュ

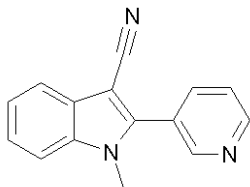
ュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-メタノール, 99:1から19:1)、2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリルを褐色の固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.29 - 7.32 (m, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.66 (dd, $J=8.0, 4.9$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.39 - 8.44 (m, 1 H), 8.68 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1 H), 9.15 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H).

【0349】

(c) 1-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化140】



10

DMF (17 ml)中の2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル (1.0 g, 4.56 mmol)に、鉱物油中60% 水素化ナトリウム (547 mg, 13.68 mmol)を加え、懸濁液を30分間攪拌する。次いでヨードメタン (971 mg, 6.84 mmol)を反応混合物に加え、環境温度で1時間攪拌する。水性NaHCO₃ (3 ml)を加え、混合物を真空で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-メタノール濃度勾配)、1-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリルを白色の固体として得る。

20

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.83 (s, 3 H), 7.35 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 1 H), 7.64 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.67 - 7.74 (m, 2 H), 8.16 (dt, $J=8.0, 2.0, 1.9$ Hz, 1 H), 8.76 (dd, $J=5.1, 1.5$ Hz, 1 H), 8.86 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H).

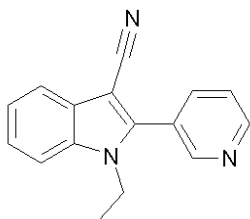
HRMS (ESI) m/z 234.1029 [(M+H)⁺, C₁₅H₁₂N₃についての計算値: 234.1031].

【0350】

実施例84

1-エチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化141】



30

DMF (17 ml)中のN-(2-シアノメチルフェニル)-ニコチンアミド(実施例83a, 400 mg, 1.69 mmol)の溶液に、Cs₂CO₃ (1.1 g, 3.37 mmol)を加える。反応物を80℃に加熱し、その時点で、DMF (5 ml)中のヨードエタン (0.14 ml, 1.75 mmol)の溶液を75分かけて加える。次いで、温度を100℃に上げる。さらに2時間攪拌した後、反応物を室温まで冷却し、飽和水性NH₄Clでクエンチし、酢酸エチルおよび水で希釈する。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮する。得られた残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(酢酸エチル-ヘプタン, 3:10から1:0)、1-エチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H), 7.32 - 7.45 (m, 2 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 7.54 (dd, $J=7.8, 5.6$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.91 - 7.98 (m, 1 H), 8.78 - 8.85 (m, 2 H).

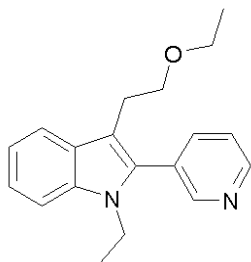
HRMS (ESI) m/z 248.1190 [(M+H)⁺, C₁₆H₁₄N₃についての計算値: 248.1188].

50

【0351】

実施例 8 5

3-(2-エトキシエチル)-1-エチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール
【化142】



10

トルエン(20ml)中の1-エチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例84, 590mg, 2.4mmol)の溶液に、-60℃で、DIBAL-Hの1M溶液(3.6ml, 3.6mmol)を加える。反応物を1時間攪拌し、-40℃以下に保つ。次いで反応物を水(1ml)でクエンチし、室温とする。次いで無水硫酸ナトリウム(約2g)を反応混合物に加える。反応混合物をセライトのプラグで濾過する。硫酸(2M, 約5ml)を加え、望ましいアルデヒドへの変換完了後、 Na_2CO_3 を添加して反応混合物をpH 8とし、酢酸エチルで抽出する。有機抽出物を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮する。得られた1-エチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルバルデヒドをさらに精製することなく用いる。THF(3ml)中の塩化エトキシメチルトリフェニルホスホニウム(0.32g, 0.9mmol)の溶液に、カリウムtert-ブトキシド(THF中1M, 0.93ml, 0.93mmol)を加える。得られた赤色の溶液を15分間攪拌し、その時点で、THF(3ml)中の1-エチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルバルデヒド(75mg, 0.3mmol)の溶液を加える。反応物を1時間攪拌し、飽和水性 NH_4Cl でクエンチし、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮する。得られた3-(2-エトキシビニル)-1-エチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドールのE/Z混合物を、次いで、メタノール(5ml)に溶解し、10% Pd/C(32mg, 0.03mmol)を加える。反応混合物を、 H_2 ガスの雰囲気下(バルーン)、2時間攪拌する。次いで反応物をセライトのプラグで濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(酢酸エチル-ヘプタン, 0:1から2:5)、3-(2-エトキシエチル)-1-エチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドールを得る。

20

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.17 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 2.94 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 3.43 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 3.61 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 4.05 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 7.19 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.30 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.53 (dd, $J=7.6, 5.1$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.72 (dd, $J=4.9, 1.6$ Hz, 1 H), 8.77 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 295.1805 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ についての計算値: 295.1810].

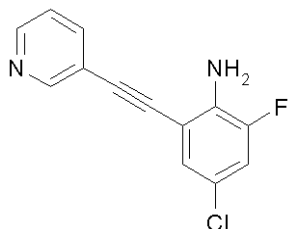
40

【0352】

実施例 8 6

(a) 4-クロロ-2-フルオロ-6-ピリジン-3-イルエチニル-フェニルアミン

【化 1 4 3】

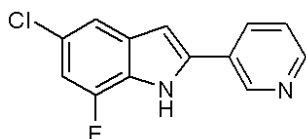


トリエチルアミン(100ml)中の3-エチニルピリジン(1.13g, 11mmol)および2-フルオロ-4-クロロ-6-ヨードアニリン(2.71g, 10mmol)の混合物に、PdCl₂(PPh₃)₂(175mg, 0.25mmol)およびCuI(95mg, 0.50mmol)を加え、混合物を1時間還流する。溶媒を真空で除去し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-メタノール, 1:0から24:1)、4-クロロ-2-フルオロ-6-ピリジン-3-イルエチニルフェニルアミンを得る。
MS (ESI) m/z 247 (M+H)⁺.

【0353】

(b) 5-クロロ-7-フルオロ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール

【化 1 4 4】



NMP(40ml)中の4-クロロ-2-フルオロ-6-ピリジン-3-イルエチニルフェニルアミン(3.1g, 12.57mmol)の溶液に、カリウム tert-ブトキシド(2.1g, 18.85mmol)を加え、混合物を一夜攪拌する。水(1ml)を加えて反応をクエンチし、混合物を水(100ml)に注ぐ。混合物をジエチルエーテルで5回抽出する。合わせた有機相を一部濃縮し、生成物を沈殿させる。これを焼結ガラス漏斗で濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、5-クロロ-7-フルオロ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドールを白色の固体として得る。

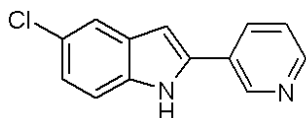
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.10 - 7.15 (m, 2 H), 7.47 - 7.53 (m, 2 H), 8.31 (dt, J=8.2, 1.9, 1.8 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 12.23 (s, 1 H).

【0354】

実施例 87

5-クロロ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール

【化 1 4 5】



3-エチニルピリジンおよび4-クロロ-6-ヨードアニリンを、実施例86に記載された方法に従って処理し、5-クロロ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドールを得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 6.96 (s, 1 H), 7.14 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J=8.0, 4.9 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.25 (dt, J=8.0, 1.9 Hz, 1 H), 8.50 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 9.02 (s, 1 H).

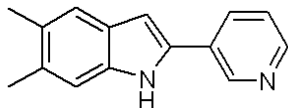
HRMS (ESI) m/z 229.0522 [(M+H)⁺, C₁₃H₁₀ClN₂についての計算値: 229.0533].

【0355】

実施例 88

5,6-ジメチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール

【化 1 4 6】



3-エチルピリジンおよび3,4-ジメチル-6-ヨードアニリンを、実施例86に記載された方法に従って処理し、5,6-ジメチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドールを得る。

MS (ESI) m/z 223.13 (M+H)⁺.

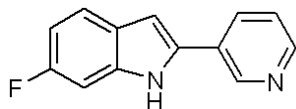
【0 3 5 6】

10

実施例 8 9

6-フルオロ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール

【化 1 4 7】



3-エチルピリジンおよび3-フルオロ-6-ヨードアニリンを、実施例86に記載された方法に従って処理し、6-フルオロ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドールを得る。

20

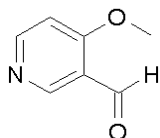
MS (ESI) m/z 213.0 (M+H)⁺.

【0 3 5 7】

実施例 9 0

(a) 4-メトキシ-ピリジン-3-カルバルデヒド

【化 1 4 8】



フラスコに、ペンタン(47.1 ml, 80.1 mmol)およびTHF(20 ml)中の1.7 M *tert*-ブチルリチウムを入れ、-78℃に冷却する。2-ブロモメシチレン(6.0 ml, 39 mmol)を滴下する。混合物を1時間攪拌し、4-メトキシピリジン(3.0 ml, 30 mmol)を滴下する。混合物を-23℃まで温め、3時間攪拌する。混合物を再度-78℃まで冷却し、ジメチルホルムアミド(3.5 ml, 45 mmol)を加える。1時間後、塩水(50 ml)を混合物に-78℃で加え、室温まで温める。混合物をエーテルで抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥する。濃縮し、続いてシリカゲルのクロマトグラフィーを行い、0から6% メタノール-ジクロロメタンの濃度勾配で溶出し、4-メトキシ-ピリジン-3-カルバルデヒドを得る。

30

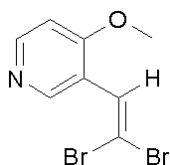
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.01 (s, 3 H), 6.94 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 8.65 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H).

40

【0 3 5 8】

(b) 3-(2,2-ジブロモ-ビニル)-4-メトキシ-ピリジン

【化 1 4 9】



フラスコに、トリフェニルホスフィン(21.4 g, 81.6 mmol)、四臭化炭素(13.5 g, 40.8 mmol)およびジクロロメタン(300 ml)を入れる。ジクロロメタン(300 ml)

50

中の 4-メトキシ-ピリジン-3-カルバルデヒド (2.8 g, 20.4 mmol) を 0℃ で加える。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌する。混合物を飽和水性塩化アンモニウムで抽出し、水相を NaHCO_3 で中和し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、0 から 10% メタノール-ジクロロメタンの濃度勾配で溶出し、3-(2,2-ジブロモ-ビニル)-4-メトキシ-ピリジンを得る。

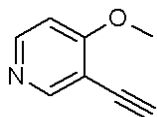
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.90 (s, 3 H), 6.81 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 8.48 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.76 (s, 1 H).

【0359】

(c) 4-メトキシ-3-エチニル-ピリジン

10

【化150】



フラスコに、3-(2,2-ジブロモ-ビニル)-4-メトキシ-ピリジン (3.7 g, 12.63 mmol) および THF (100 ml) を入れ、ペンタン中 1.6 M $n\text{BuLi}$ (17.4 ml, 27.79 mmol) を -78℃ で滴下する。混合物を -78℃ で 1 時間攪拌した後、飽和水性 NH_4Cl (0.5 ml) を添加する。混合物を室温まで温め、水 (100 ml) に注ぐ。混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥する。濃縮し、続いてシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い、0 から 5% メタノール-ジクロロメタンの濃度勾配で溶出し、4-メトキシ-3-エチニル-ピリジンを得る。

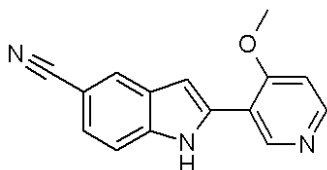
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.39 (s, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 6.82 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.46 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H).

【0360】

(d) 2-(4-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-5-カルボニトリル

【化151】



30

4-メトキシ-3-エチニル-ピリジンおよび 4-シアノ-6-ヨードアニリンを、実施例 86 に記載された方法に従って処理し、2-(4-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-5-カルボニトリルを得る。2-(4-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-5-カルボニトリルを、HPLC によって、Xbridge Shield RP 18 を用いて、0.1% NH_4OH 中のアセトニトリルの濃度勾配で精製する。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.04 (s, 3 H), 7.14 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 7.47 (dd, $J=8.5, 1.6$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.47 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 11.91 (br. s., 1 H).

40

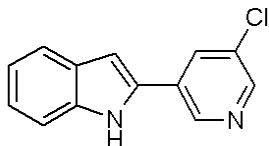
HRMS (ESI) m/z 250.0968 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}$ についての計算値: 250.0980].

【0361】

実施例 91

2-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール

【化 1 5 2】



フラスコに、N-*Boc*-インドール-2-ボロン酸(0.407 g, 1.55 mmol)、3-クロロ-5-ブロモピリジン(0.200 g, 1.03 mmol)、s-*phos*(0.021 g, 0.05 mmol)、リン酸カリウム(0.441 g, 2.07 mmol)およびトルエン(5 ml)を入れる。フラスコを排気してN₂を3回充填し、Pd₂(dba)₃(0.019 g, 0.02 mmol)を加える。フラスコを排気してN₂で3回充填する。混合物を1時間還流し、次いで室温まで冷却し、セライトで濾過する。濾液を真空中で濃縮し、2-(5-クロロピリジン-3-イル)-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルを油状物として得る。残渣をDCM(5 ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2 ml)を加える。反応混合物を室温で4時間攪拌し、続いて飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチする。ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、残渣を得る。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 3:2)、2-(5-クロロピリジン-3-イル)-1H-インドールを得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.06 (s, 1 H), 7.08 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.20 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.30 (t, J=2.1 Hz, 1 H), 8.47 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.96 (d, J=1.8 Hz, 2 H).

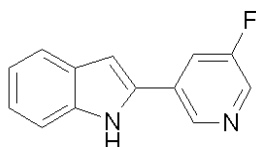
HRMS (ESI) m/z 229.0542 [(M+H)⁺, C₁₃H₁₀ClN₂についての計算値: 229.0533].

【 0 3 6 2】

実施例 9 2

2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-インドール

【化 1 5 3】



3-フルオロ-5-ブロモピリジンを、実施例 9 1 に記載された手順に従って処理し、2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-インドールを得る。

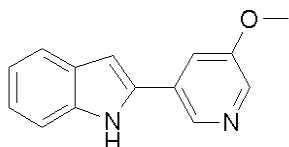
HRMS (ESI) m/z 213.0834 [(M+H)⁺, C₁₃H₁₀N₂Fについての計算値: 213.0828].

【 0 3 6 3】

実施例 9 3

5-メトキシ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール

【化 1 5 4】



3-ブロモピリジンおよびN-*Boc*-5-メトキシインドール-2-ボロン酸を、実施例 9 1 に記載された手順に従って処理し、5-メトキシ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドールを得る。

HRMS (ESI) m/z 225.1026 [(M+H)⁺, C₁₄H₁₃N₂Oについての計算値: 225.1028].

【 0 3 6 4】

実施例 9 4

6-クロロ-2-(5-メチルピリジン-3-イル)-1H-インドール

10

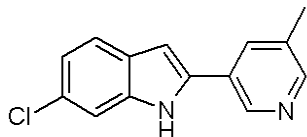
20

30

40

50

【化 1 5 5】



3-メチル-5-ブロモピリジンおよびN-Boc-6-クロロインドール-2-ボロン酸を、実施例91に記載された手順に従って処理し、6-クロロ-2-(5-メチル-ピリジン-3-イル)-1H-インドールを得る。

(ESI) m/z 243.0 (M+H)⁺.

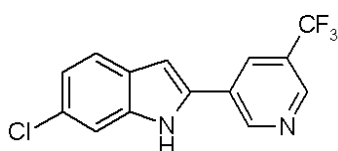
10

【0 3 6 5】

実施例 9 5

6-クロロ-2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール

【化 1 5 6】



3-トリフルオロメチル-5-ブロモピリジンおよびN-Boc-6-クロロインドール-2-ボロン酸を、実施例91に記載された手順に従って処理し、6-クロロ-2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1H-インドールを得る。

20

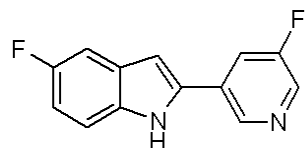
(ESI) m/z 297.0 (M+H)⁺.

【0 3 6 6】

実施例 9 6

5-フルオロ-2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール

【化 1 5 7】



30

3-フルオロ-5-ブロモピリジンおよびN-Boc-5-フルオロインドール-2-ボロン酸を、実施例91に記載された手順に従って処理し、5-フルオロ-2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1H-インドールを得る。

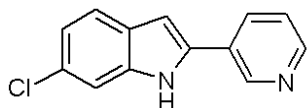
(ESI) m/z 231.04 (M+H)⁺.

【0 3 6 7】

実施例 9 7

6-クロロ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール

【化 1 5 8】



40

3-ブロモピリジンおよびN-Boc-6-クロロインドール-2-ボロン酸を、実施例91に記載された手順に従って処理し、6-クロロ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドールを得る。

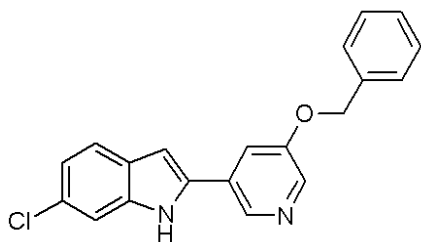
(ESI) m/z 229.0 (M+H)⁺.

【0 3 6 8】

実施例 9 8

50

2-(5-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1H-インドール
【化159】



フラスコに、6-クロロ-1-Boc-インドール-2-ボロン酸(0.839 g, 2.83 mmol)、1-ベンジルオキシ-3-ブロモ-ピリジン(0.500 g, 1.89 mmol)、リン酸カリウム(1.2 g, 5.67 mmol)およびDMF(5 ml)を入れる。フラスコを排気して窒素を3回充填し、Pd(PPh₃)₄(0.164 g, 0.141 mmol)を加える。再度、フラスコを排気して窒素を3回充填し、80℃で3.5時間加熱する。次いで混合物を酢酸エチルで希釈し、水で3回洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残渣をDCM(1 ml)に再度溶解し、トリフルオロ酢酸(2 ml)を加える。1時間後、4 M 水性NaOHを加え、続いてDCMで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 1:1)、2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-6-クロロ-1H-インドールを黄色の固体として得る。

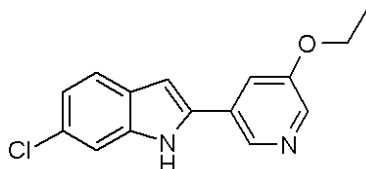
MS (ESI) m/z 335.07 (M+H)⁺.

【0369】

実施例99

2-(5-エトキシ-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1H-インドール

【化160】



1-エトキシ-3-ブロモ-ピリジンを、実施例98に記載された方法に従って処理し、2-(5-エトキシ-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1H-インドールを得る。

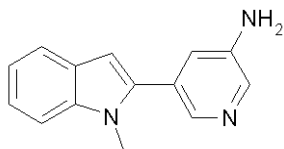
MS (ESI) m/z 273.27 (M+H)⁺

【0370】

実施例100

2-(5-アミノ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール

【化161】



フラスコに、3-アミノ-5-ブロモピリジン(0.173 g, 0.950 mmol)、N-メチル-インドールボロン酸(0.262 g, 1.425 mmol)、s-Phos(0.030 g, 0.071 mmol)、細かく砕いたリン酸カリウム(0.407 g, 1.900 mmol)およびトルエン(4 ml)を入れる。30分間脱気した後、Pd₂dba₃(0.018 g, 0.019 mmol)を加え、フラスコに窒素を吹きつけ、混合物を85℃に加熱する。3時間後、混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、シリカゲルのプラグで濾過する(酢酸エチルで溶出)。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 3:7から0:1)、2-(5-アミノ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1

10

20

30

40

50

H-インドールを灰白色の粉末として得る。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.74 (s, 3 H), 5.49 (s, 2 H), 6.56 (s, 1 H), 7.05 - 7.09 (m, 1 H), 7.09 - 7.10 (m, 1 H), 7.17 - 7.21 (m, 1 H), 7.49 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 224 ($M+H$) $^+$.

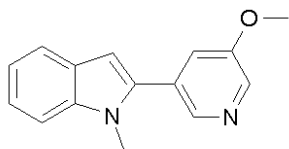
【0371】

実施例 101

2-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール

【化162】

10



5-メトキシ-3-ブロモ-ピリジンを、実施例 100 に記載された方法に従って処理し、2-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドールを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.82 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 6.69 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H), 7.08 - 7.16 (m, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 1 H), 7.47 (dd, $J=8.3, 0.8$ Hz, 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 2 H), 8.32 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H), 8.37 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H).

20

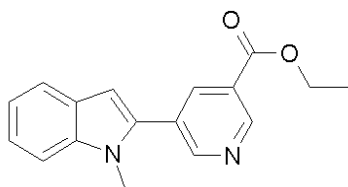
HRMS (ESI) m/z 239.1175 [$(M+H)^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ についての計算値: 239.1184].

【0372】

実施例 102

5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ニコチン酸エチルエステル

【化163】



30

5-ブロモ-ニコチン酸エチルエステルを、実施例 100 に記載された方法に従って処理し、5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ニコチン酸エチルエステルを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.47 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.50 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 7.14 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.29 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.56 (t, $J=2.0$ Hz, 1 H), 9.00 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 9.17 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 281.1297 [$(M+H)^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ についての計算値: 281.1290].

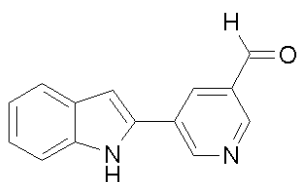
【0373】

40

実施例 103

5-(1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-カルバルデヒド

【化164】



フラスコに、3-ブロモピリジン-5-カルボキサルデヒド (4.12 g, 21.48 mmol)、N-Boc-インドールボロン酸 (8.59 g, 32.23 mmol)、s-Phos (0.6

50

8 g, 1.61 mmol)、細かく砕いたリン酸カリウム(9.21 g, 42.97 mmol)およびトルエン(70 ml)を入れる。1時間脱気した後、 Pd_2dba_3 (0.40 g, 0.43 mmol)を加え、フラスコに窒素を吹きつけ、混合物を85℃に加熱する。30分後、混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、シリカゲルのプラグで濾過する。シリカゲル(50 g)を濾液に加え、混合物を真空中で濃縮する。穏やかに攪拌しながら、真空オイルポンプ下で、残渣を60℃で一夜加熱する。次いで、混合物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーカラムに負荷し、溶出し(ヘプタン-酢酸エチル, 4:1から2:3)、5-(1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-カルバルデヒドを得る。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.02 - 7.08 (m, 1 H), 7.14 - 7.19 (m, 1 H), 7.20 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.66 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 9.00 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 9.39 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 10.18 (s, 1 H), 11.86 (br. s., 1 H).

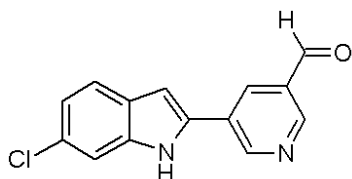
MS (ESI) m/z 223.02 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0374】

実施例104

5-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-カルバルデヒド

【化165】



フラスコに、N-(tert-ブトキシカルボニル)-6-クロロ-1H-インドール-2-イルボロン酸(8.3 g, 28.1 mmol)、5-ブロモニコチンアルデヒド(4.35 g, 23.4 mmol)、 K_3PO_4 (9.94 g, 46.8 mmol)、s-Phos(0.480 g, 1.170 mmol)および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.429 g, 0.468 mmol)を入れ、フラスコに N_2 を吹き付ける。トルエン(250 ml)を加え、混合物を85℃で1.5時間加熱する。混合物を室温まで冷却する。酢酸エチル(250 ml)を加え、混合物をシリカゲルのパッドで濾過し、これをEtOAcで洗浄する。シリカゲルを合わせた濾液に加え、これを真空中で濃縮する。残渣を、高真空下、63℃で一夜置き、酢酸エチルで溶出した後、5-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-カルバルデヒドを得る。

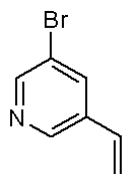
MS (ESI) m/z 257.0 and 258.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0375】

実施例105

(a) 3-ブロモ-5-ビニル-ピリジン

【化166】

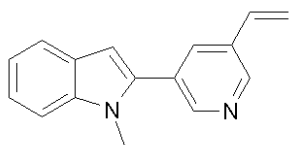


テトラヒドロフラン(20 ml)中の臭化メチルトリフェニルホスフィン(3.16 g, 8.87 mmol)の溶液に、ヘキサメチルジシラザンナトリウム(THF中1 M溶液, 9.67 ml, 9.67 mmol)を滴下する。反応混合物を室温で30分間攪拌し、その後、5-ブロモ-ピリジン-3-カルバルデヒド(1.5 g, 8.06 mmol)を加える。反応混合物を室温で1時間攪拌する。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 7:3)、3-ブロモ-5-ビニル-ピリジンを無色の油状物として得る。

MS (ESI) m/z 185.91 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0376】

(b) 1-メチル-2-(5-ビニル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール
【化167】



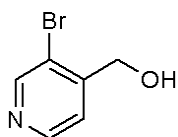
3-ブロモ-5-ビニル-ピリジンを、実施例100に記載された方法に従って処理し、1-メチル-2-(5-ビニル-ピリジン-3-イル)-1H-インドールを得る。

MS (ESI) m/z 235.40 (M+H)⁺.

【0377】

実施例106

(a) (3-ブロモ-ピリジン-4-イル)-メタノール
【化168】



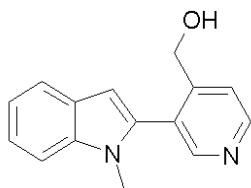
MeOH (5ml)中の3-ブロモ-ピリジン-4-カルバルデヒド(0.500g, 2.68mmol)の溶液に、0℃で、水素化ホウ素ナトリウム(0.122g, 3.22mmol)を加える。混合物を室温で1時間攪拌し、続いて溶媒を真空で除去する。残渣をDCMに再度溶解し、水で2回洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、(3-ブロモ-ピリジン-4-イル)-メタノールを黄色の油状物として得る。

MS (ESI) m/z 189.9 (M+H)⁺

【0378】

(b) [3-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-4-イル]-メタノール

【化169】



マイクロ波反応器に、1-メチル-インドール-2-ボロン酸(1.18g, 6.78mmol)、(3-ブロモ-ピリジン-4-イル)-メタノール(0.850g, 4.52mmol)、リン酸カリウム(1.91g, 9.04mmol)およびDMF(10ml)を入れる。反応器を排気して窒素を3回充填し、Pd(PPh₃)₄(0.261g, 0.226mmol)を加える。再度、反応器を排気して窒素を3回充填する。混合物を、マイクロ波照射下、120℃で1時間加熱し、次いで酢酸エチルで希釈し、水で3回洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、残渣を得る。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-メタノール, 19:1)、[3-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-4-イル]-メタノールを白色の固体として得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.58 (s, 3 H), 4.57 (s, 2 H), 6.54 (s, 1 H), 7.14 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 7.27 (ddd, J=7.6, 1.1 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.67 (d, J=5.1 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 239.1177 [(M+H)⁺, C₁₅H₁₅N₂Oについての計算値: 239.1184].

【0379】

実施例107

10

20

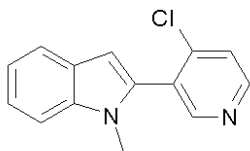
30

40

50

2-(4-クロロピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール

【化170】



3-ブロモ-4-クロロピリジンを、実施例106bに記載された方法に従って処理し、2-(4-クロロピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドールを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.64 (s, 3 H), 6.61 (s, 1 H), 7.14 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.28 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 8.62 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H).

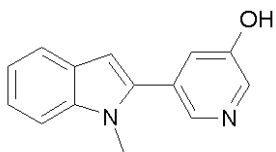
HRMS (ESI) m/z 243.0686 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_2$ についての計算値: 243.0689].

【0380】

実施例108

2-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール

【化171】



3-ブロモ-5-ヒドロキシピリジンを、実施例106bに記載された方法に従って処理し、2-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドールを得る。

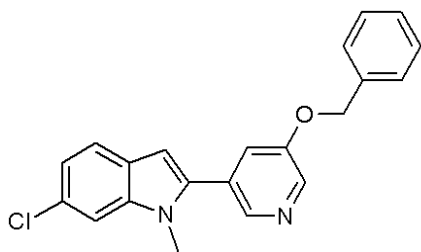
HRMS (ESI) m/z 225.1028 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ についての計算値: 225.1028].

【0381】

実施例109

2-(5-ベンジルオキシピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール

【化172】



フラスコに、2-(5-ベンジルオキシピリジン-3-イル)-6-クロロ-1H-インドール(実施例98, 0.435 g, 1.29 mmol)、炭酸ジメチル(0.328 ml, 3.89 mmol)、炭酸カリウム(0.098 g, 0.714 mmol)およびDMF(3 ml)を入れる。反応混合物を150°Cで一夜攪拌する。次いでそれを室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、残渣を得る。これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 1:1)、2-(5-ベンジルオキシピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドールを固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.70 (s, 3 H), 5.31 (s, 2 H), 6.67 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H), 7.10 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 2 H), 7.49 - 7.55 (m, 3 H), 7.57 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.64 (dd, $J=2.5, 1.8$ Hz, 1 H), 8.

35 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.39 (d, J=2.8 Hz, 1 H);

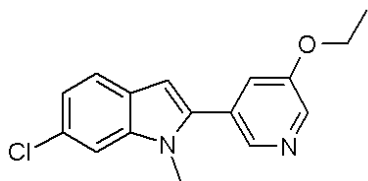
HRMS (ESI) m/z 349.1108 [(M+H)⁺, C₂₁H₁₈ClN₂Oについての計算値: 349.1108].

【0382】

実施例 110

2-(5-エトキシピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール

【化173】



10

2-(5-エトキシピリジン-3-イル)-6-クロロ-1H-インドール(実施例9)を、実施例109に記載された方法に従って処理し、2-(5-エトキシピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドールを得る。

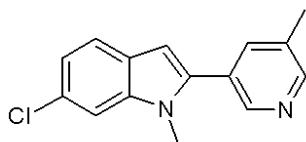
MS (ESI) m/z 287.07 (M+H)⁺.

【0383】

実施例 111

6-クロロ-2-(5-メチルピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール

【化174】



20

6-クロロ-2-(5-メチルピリジン-3-イル)-1H-インドール(実施例94)を、実施例109に記載された方法に従って処理し、6-クロロ-2-(5-メチルピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドールを得る。

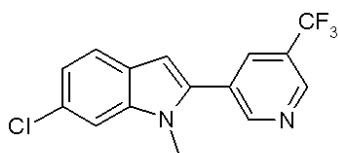
MS (ESI) m/z 257.1 (M+H)⁺.

【0384】

実施例 112

6-クロロ-2-(5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール

【化175】



30

6-クロロ-2-(5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-1H-インドール(実施例95)を、実施例109に記載された方法に従って処理し、6-クロロ-2-(5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドールを得る。

MS (ESI) m/z 311.0 (M+H)⁺.

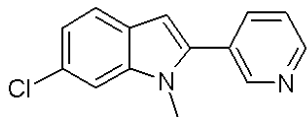
【0385】

実施例 113

6-クロロ-2-ピリジン-3-イル-1-メチル-1H-インドール

40

【化 1 7 6】



6-クロロ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール(実施例97)を、実施例109に記載された方法に従って処理し、6-クロロ-2-ピリジン-3-イル-1-メチル-1H-インドールを得る。

MS (ESI) m/z 243.02 (M+H)⁺.

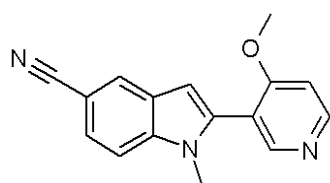
【0386】

10

実施例 1 1 4

2-(4-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-5-カルボニトリル

【化 1 7 7】



20

DMF (4 ml)中の2-(4-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-5-カルボニトリル(実施例90, 178 mg, 0.649 mmol)の溶液に、鉍物油中60% 水素化ナトリウム(78 mg, 1.95 mmol)を加え、懸濁液を30分間攪拌する。次いでヨードメタン(138 mg, 0.97 mmol)を反応混合物に加え、これを環境温度で1時間攪拌する。水性NaHCO₃ (3 ml)を加えて反応をクエンチし、混合物を濾過し、HPLCによって、Xbridge C18を用いて、0.1% NH₄OH中のアセトニトリルの濃度勾配で精製し、2-(4-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-5-カルボニトリルを白色の固体として得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.59 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 6.67 (s, 1 H), 7.27 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.60 (d, J=5.8 Hz, 1 H).

30

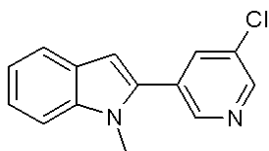
HRMS (ESI) m/z 264.1138 [(M+H)⁺, C₁₆H₁₄N₃Oについての計算値: 264.1137].

【0387】

実施例 1 1 5

2-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール

【化 1 7 8】



40

2-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール(実施例91)を、実施例114に記載された方法に従って処理し、2-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドールを得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.83 (s, 3 H), 6.74 (s, 1 H), 7.14 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 7.25 - 7.33 (m, 1 H), 7.49 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J=7.8, 0.6 Hz, 1 H), 8.14 (t, J=2.7 Hz, 1 H), 8.63 (dd, J=2.2, 0.9 Hz, 1 H), 8.74 (d, J=1.3 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 243.0686 [(M+H)⁺, C₁₄H₁₂ClN₂についての計算値: 243.0689].

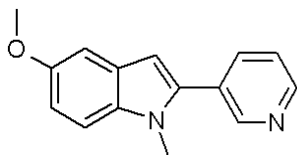
【0388】

50

実施例 1 1 6

5-メトキシ-1-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール

【化 1 7 9】



5-メトキシ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール(実施例 9 3)を、実施例 1 1 4に記載された手順に従って処理し、5-メトキシ-1-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドールを得る。

10

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.78 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.61 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H), 6.93 (dd, $J=8.9, 2.5$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 7.60 (ddd, $J=8.0, 4.9, 0.9$ Hz, 1 H), 8.06 (dt, $J=7.9, 2.2, 1.6$ Hz, 1 H).

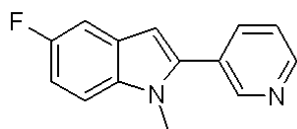
HRMS (ESI) m/z 239.1181 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ についての計算値: 239.1184].

【0 3 8 9】

実施例 1 1 7

2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール

【化 1 8 0】



20

2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール(実施例 9 2)を、実施例 1 1 4に記載された手順に従って処理し、2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドールを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.83 (s, 3 H), 6.74 (s, 1 H), 7.10 - 7.17 (m, 1 H), 7.26 - 7.32 (m, 1 H), 7.48 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.91 (ddd, $J=9.6, 2.8, 1.8$ Hz, 1 H), 8.54 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 8.67 (t, $J=1.5$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 227.0989 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FN}_2$ についての計算値: 227.0985].

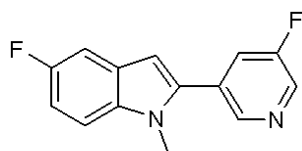
30

【0 3 9 0】

実施例 1 1 8

5-フルオロ-2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール

【化 1 8 1】



40

5-フルオロ-2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール(実施例 9 6)を、実施例 1 1 4に記載された手順に従って処理し、5-フルオロ-2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドールを得る。

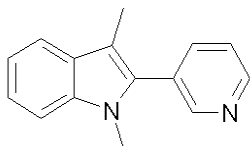
(ESI) m/z 245.34 $(M+H)^+$.

【0 3 9 1】

実施例 1 1 9

1,3-ジメチル-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール

【化 1 8 2】



3-メチル-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール塩酸塩(実施例1)を、実施例114に記載された手順に従って処理し、1,3-ジメチル-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドールを得る。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.23 (s, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 7.06 - 7.12 (m, 1 H), 7.22 (td, $J=7.6, 1.1$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 2 H), 7.93 (dt, $J=7.9, 2.0$ Hz, 1 H), 8.66 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1 H), 8.69 (dd, $J=2.3, 0.8$ Hz, 1 H).

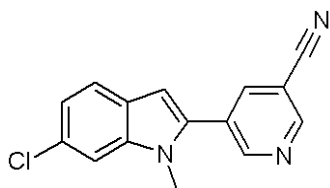
HRMS: (ESI) m/z 223.1236 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2$ についての計算値: 223.1230].

【0 3 9 2】

実施例 1 2 0

5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ニコチノニトリル

【化 1 8 3】



3-ブロモ-5-シアノピリジンおよびN-Boc-6-クロロインドールボロン酸を、実施例103に記載された手順に従って処理し、5-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ニコチノニトリルを得る。これを、実施例114に記載された手順に従って処理し、5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ニコチノニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.81 (s, 3 H), 6.81 (s, 1 H), 7.14 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.61 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.46 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.98 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 9.06 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

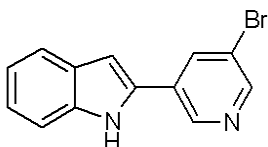
HRMS (ESI) m/z 268.0636 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_3$ についての計算値: 268.0636].

【0 3 9 3】

実施例 1 2 1

(a) 2-(5-ブロモピリジン-3-イル)-1H-インドール

【化 1 8 4】



1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-インドール-2-イルボロン酸(2 g, 7.66 mmol)、3-ブロモ-5-ヨードピリジン(1.45 g, 5.11 mmol)、水中 2 M K_2CO_3 (5.11 ml, 10.21 mmol)、PS-Pd(PPh_3) $_4$ (2.84 g, 0.255 mmol)を含むフラスコに、 N_2 を吹きつけ、ジオキサン(50 ml)を加える。混合物を60℃で3時間攪拌し、その後、さらなる3-ブロモ-5-ヨードピリジン(300 mg, 1.06 mmol)を加える。混合物を60℃で一夜攪拌する。混合物を室温まで冷却し、シリカゲル(20 g)を加える。懸濁液を真空中で濃縮し、残渣を、週末にかけて、高真空下、60℃で置く。混合物をシリカのクロマトグラフィーによって精製し、1:9から7:3 E

10

20

30

40

50

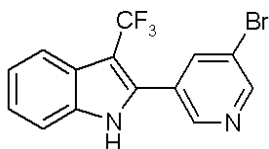
t O A c-ヘプタンの濃度勾配で溶出し、2-(5-ブロモピリジン-3-イル)-1H-インドールを得る。

MS (ESI) m/z 273.0, 275.1 (M+H)⁺.

【0394】

(b) 2-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-インドール

【化185】



10

フラスコに、2-(5-ブロモピリジン-3-イル)-1H-インドール(1.2 g, 4.39 mmol)、アセトニトリル(100 ml)、炭酸カリウム(1.2 g, 8.79 mmol)および5-(トリフルオロメチル)-5H-ジベンゾ[b,d]チオフェニウム トリフルオロメタンスルホネート(2.65 g, 6.59 mmol)を入れる。フラスコを予め70℃に加熱した油浴に入れ、混合物をN₂下で一夜攪拌する。混合物を室温まで冷却し、シリカゲル(10 g)を加える。懸濁液をを真空で濃縮し、残渣をシリカのクロマトグラフィーによって精製し、0から30% Et O A c-ヘプタンの濃度勾配で溶出し、2-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-インドールを得る。

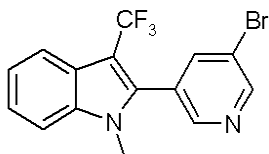
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.25 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.33 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.33 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 8.79 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.86 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

【0395】

(c) 2-(5-ブロモピリジン-3-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-インドール

【化186】



30

2-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-インドールを、実施例114に記載された方法に従って処理し、2-(5-ブロモピリジン-3-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-インドールを得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.62 (s, 3 H), 7.30 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 1 H), 7.71 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 8.36 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 8.72 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.92 (d, J=2.3 Hz, 1 H).

HRMS: (ESI) m/z 355.0052 [(M+H)⁺, C₁₅H₁₁BrF₃N₂についての計算値: 355.0052].

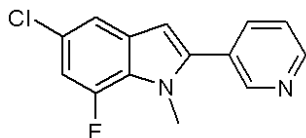
【0396】

40

実施例122

(a) 5-クロロ-7-フルオロ-1-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール

【化187】



DMF (4 ml)中の5-クロロ-7-フルオロ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール(実施例86, 276 mg, 1.12 mmol)の溶液に、鉍物油中60% 水素化ナトリウ

50

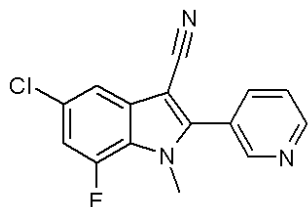
ム(120mg, 3.0mmol)を加え、懸濁液を30分間攪拌する。次いでヨードメタン(213mg, 1.5mmol)を反応混合物に加え、環境温度で1時間攪拌する。水(2ml)を加え、反応をクエンチする。混合物を濾過し、HPLCによって、Xbridge C18を用いて、0.1% NH_4OH 中のアセトニトリルの濃度勾配で精製し、5-クロロ-7-フルオロ-1-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドールを得る。

MS (ESI) m/z 261 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0397】

(b) 5-クロロ-7-フルオロ-1-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化188】



ジクロロメタン(10ml)中の5-クロロ-7-フルオロ-1-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール(130mg, 0.50mmol)の溶液に、環境温度で、イソシアヌ酸クロルスルホニル(282mg, 2.0mmol)を加え、混合物を11時間攪拌し、その後、無水DMF(1ml)を加える。1時間後、混合物を濃縮し、残渣を、HPLCによって、Xbridge C18を用いて、0.1% NH_4OH 中のアセトニトリルの濃度勾配で精製し、5-クロロ-7-フルオロ-1-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリルを白色の固体として得る。

¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.89 (d, $J=1.8$ Hz, 3 H), 7.46 (dd, $J=12.4$, 1.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.71 (dd, $J=7.5$, 4.4 Hz, 1 H), 8.16 (dt, $J=8.1$, 2.0, 1.8 Hz, 1 H), 8.83 (dd, $J=4.9$, 1.6 Hz, 1 H), 8.89 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H).

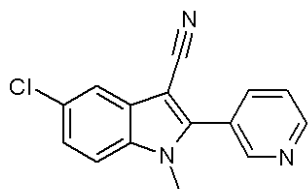
HRMS (ESI) m/z 286.0558 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClFN}_3$ についての計算値: 286.0547].

【0398】

実施例 123

2-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化189】



2-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール(実施例91)を、実施例122に記載された方法に従って処理し、2-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.87 (s, 3 H), 7.40 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.48 (ddd, $J=7.7$, 1.3 Hz, 1 H), 7.68 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.28 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.70 - 8.90 (m, 2 H).

HRMS (ESI) m/z 268.0650 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_3$ についての計算値: 268.0641].

【0399】

実施例 124

2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

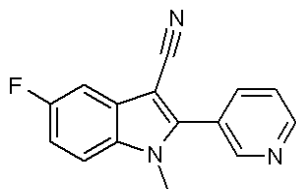
10

20

30

40

【化 1 9 0】



2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-インドール(実施例92)を、実施例122に記載された方法に従って処理し、2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.88 (s, 3 H), 7.40 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.48 (ddd, $J=7.8, 1.1$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.06 (dt, $J=9.0, 2.2$ Hz, 1 H), 8.74 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H).

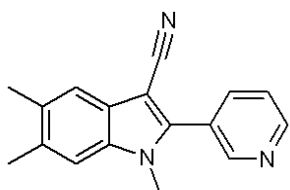
HRMS (ESI) m/z 252.0939 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_3$ についての計算値: 252.0937].

【0400】

実施例125

1,5,6-トリメチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化 1 9 1】



5,6-ジメチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール(実施例88)を、実施例122に記載された方法に従って処理し、1,5,6-トリメチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.38 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 7.47 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.67 (dd, $J=7.8, 4.8$ Hz, 1 H), 8.14 (dt, $J=8.1, 2.0, 1.8$ Hz, 1 H), 8.78 (dd, $J=4.8, 1.8$ Hz, 1 H), 8.88 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H).

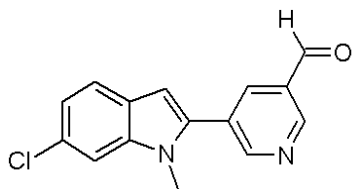
HRMS (ESI) m/z 262.1352 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3$ についての計算値: 262.1344].

【0401】

実施例126

a) 6-クロロ-2-(5-ホルミルピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール

【化 1 9 2】



フラスコに、5-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-カルバルデヒド(実施例104, 7.8 g, 28.9 mmol)、MeI (5.33 g, 37.5 mmol)およびDMF (300 ml)を入れ、鉍物油中60% NaH (1.386 g, 34.6 mmol)を0℃で加える。混合物を2時間攪拌する。水(100 ml)を加える。混合物をEtOAcで2回抽出し、合わせた有機相を、水(2×200 ml)で、そして塩水(200 ml)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空で濃縮する。残渣を、シリカゲルのクロマトグラフィーによって、0から2% メタノール-DCMの濃度勾配で精製し、6-クロロ-2-(5

10

20

30

40

50

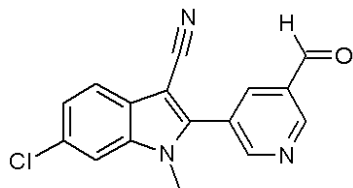
ーホルミルーピリジンー3-イル)ー1-メチルー1H-インドールを得る。

MS (ESI) m/z 271.0, 272.9 (M+H)⁺.

【0402】

b) 6-クロロ-2-(5-ホルミルーピリジン-3-イル)ー1-メチルー1H-インドール-3-カルボニトリル

【化193】



10

フラスコに、6-クロロ-2-(5-ホルミルーピリジン-3-イル)ー1-メチルー1H-インドール(10 g, 36.9 mmol)およびアセトニトリル(1 L)を入れ、イソシアン酸クロルスルホニル(15.68 g, 111 mmol)を0℃で加える。混合物を10分間攪拌する。DMF(18.9 g, 259 mmol)を0℃で加える。混合物を1.5時間攪拌する。飽和NaHCO₃(20 ml)およびトリエチルアミン(51.5 ml, 369 mmol)を反応混合物に加え、これを10分間攪拌する。混合物を真空中で濃縮し、残渣を得る。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、0から5% メタノール-DCMの濃度勾配で溶出し、6-クロロ-2-(5-ホルミルーピリジン-3-イル)ー1-メチルー1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

20

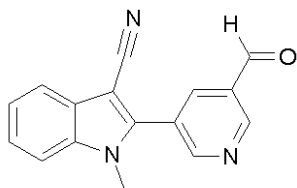
MS (ESI) m/z 296.0, 297.8 (M+H)⁺.

【0403】

実施例127

2-(5-ホルミルーピリジン-3-イル)ー1-メチルー1H-インドール-3-カルボニトリル

【化194】



30

5-(1H-インドール-2-イル)ーピリジン-3-カルバルデヒド(実施例103)を、ジクロロメタンの代わりにアセトニトリルを用いて、実施例122に記載された方法に従って処理し、2-(5-ホルミルーピリジン-3-イル)ー1-メチルー1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

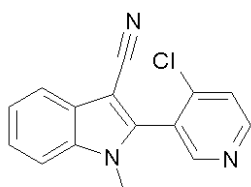
MS (ESI) m/z 262.02 (M+H)⁺.

【0404】

実施例128

2-(4-クロロピリジン-3-イル)ー1-メチルー1H-インドール-3-カルボニトリル

【化195】



フラスコに、2-(4-クロロピリジン-3-イル)ー1-メチルー1H-インドール

50

(実施例 107, 0.110 g, 0.418 mmol) およびジクロロメタン (5 ml) を入れる。イソシアン酸クロルスルホニル (0.091 ml, 1.04 mmol) を加え、反応物を 2 分間攪拌し、その後、DMF (1 ml) を加える。さらに 20 分後、反応物を真空で濃縮し、残渣を、逆相 HPLC によって、Xbridge Shield RP18 カラムで、アセトニトリル中の 0.1 % 水性 NH_4OH の濃度勾配で精製し、2-(4-クロロピリジン-3-イル)-1H-インドール-3-カルボニトリルを固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.74 (s, 3 H), 7.41 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.49 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.84 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 8.61 - 8.86 (m, 2 H).

HRMS (ESI) m/z 268.0635 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_3$ についての計算値: 268.0641].

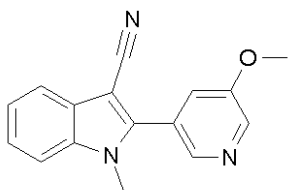
10

【0405】

実施例 129

2-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化196】



20

2-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール(実施例 101)を、実施例 128 に記載された方法に従って処理し、2-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.87 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 7.36 - 7.42 (m, 1 H), 7.47 (td, $J=7.8, 1.1$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.72 - 7.77 (m, 2 H), 8.45 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.49 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H).

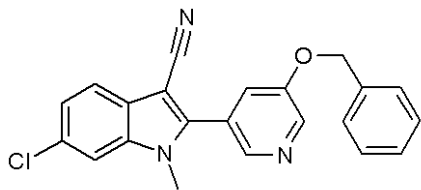
HRMS (ESI) m/z 264.1130 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ についての計算値: 264.1137].

【0406】

実施例 130

2-(5-ベンジルオキシピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化197】



2-(5-ベンジルオキシピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール(実施例 109)を、実施例 128 に記載された方法に従って処理し、2-(5-ベンジルオキシピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.75 (s, 3 H), 5.33 (s, 2 H), 7.37 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 2 H), 7.44 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J=7.1$ Hz, 2 H), 7.71 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.78 (dd, $J=2.8, 1.8$ Hz, 1 H), 8.45 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.56 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 374.1070 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}$ についての計算値: 374.1060].

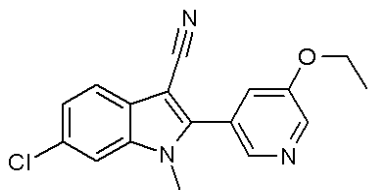
【0407】

実施例 131

50

2-(5-エトキシピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化198】



2-(5-エトキシピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール(実施例110)を、実施例128に記載された方法に従って処理し、2-(5-エトキシピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.51 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.27 (q, $J=6.9$ Hz, 2 H), 7.37 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1 H), 7.66 - 7.74 (m, 2 H), 7.76 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.43 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.47 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H).

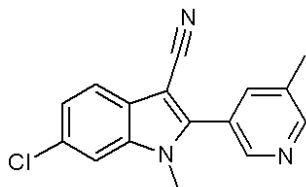
HRMS (ESI) m/z 312.0893 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}$ についての計算値: 312.0904].

【0408】

実施例132

6-クロロ-2-(5-メチルピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化199】



6-クロロ-2-(5-メチルピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール(実施例111)を、実施例128に記載された方法に従って処理し、6-クロロ-2-(5-メチルピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.44 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 7.36 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.65 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.68 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

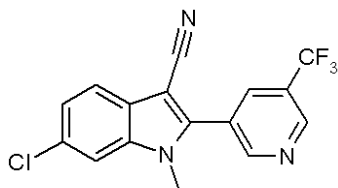
HRMS (ESI) m/z 282.0803 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_3$ についての計算値: 282.0798].

【0409】

実施例133

6-クロロ-2-(5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化200】



6-クロロ-2-(5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール(実施例112)を、実施例128に記載された方法に従って処理し、6-クロロ-2-(5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

ールー 3-カルボニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.82 (s, 3 H), 7.39 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 9.22 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 9.23 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 377.0790 [$(\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN})^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_4$ についての計算値: 377.0781].

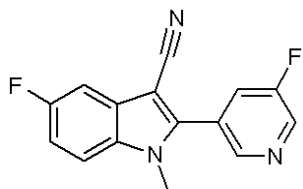
【0410】

実施例 134

5-フルオロ-2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化201】

10



5-フルオロ-2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール(実施例 118)を、実施例 128に記載された方法に従って処理し、5-フルオロ-2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

20

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.87 (s, 3 H), 7.26 (td, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1 H), 7.44 (dd, $J=8.7, 2.4$ Hz, 1 H), 7.70 (dd, $J=9.1, 4.3$ Hz, 1 H), 8.06 (dt, $J=9.0, 2.4, 2.3$ Hz, 1 H), 8.72 - 8.79 (m, 2 H).

HRMS (ESI) m/z 270.0831 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_3$ についての計算値: 270.0843].

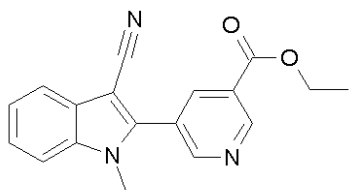
【0411】

実施例 135

5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ニコチン酸エチルエステル

【化202】

30



実施例 102の生成物を、実施例 128に記載された方法に従って処理し、5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ニコチン酸エチルエステルを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.47 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.51 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H), 7.40 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.49 (td, $J=7.7, 1.3$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.69 (t, $J=2.0$ Hz, 1 H), 9.09 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 9.34 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

40

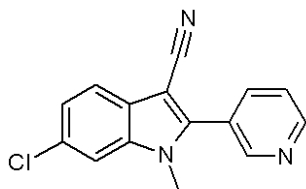
HRMS (ESI) m/z 306.1246 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ についての計算値: 306.1243].

【0412】

実施例 136

6-クロロ-2-ピリジン-3-イル-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化 2 0 3】



実施例 1 1 3 の生成物を、実施例 1 2 8 に記載された方法に従って処理し、6-クロロ-2-ピリジン-3-イル-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.79 (s, 3 H), 7.37 (dd, $J=8.5$, 1.9 Hz, 1 H), 7.69 (dd, $J=7.5$, 4.4 Hz, 1 H), 7.73 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.98 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.17 (dt, $J=8.1$, 2.0, 1.8 Hz, 1 H), 8.82 (dd, $J=4.9$, 1.6 Hz, 1 H), 8.90 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H).

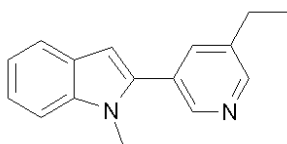
HRMS (ESI) m/z 268.0653 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_3$ についての計算値: 268.0642].

【 0 4 1 3】

実施例 1 3 7

(a) 1-メチル-2-(5-エチル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール

【化 2 0 4】



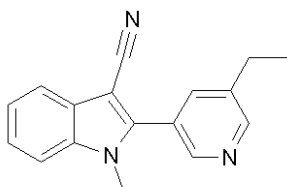
メタノール(10 ml)中の 1-メチル-2-(5-ビニル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール(実施例 1 0 5, 0.473 g, 2.02 mmol)の溶液に、パラジウム/炭素(0.215 g, 0.202 mmol)を加える。反応混合物を、 H_2 下、55℃で16時間攪拌する。次いでそれを室温まで冷却し、セライトで濾過する。セライト層をメタノールで徹底的に洗浄し、合わせた濾液を真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 3:1)、1-メチル-2-(5-エチル-ピリジン-3-イル)-1H-インドールを黄色の油状物として得る。

MS (ESI) m/z 237.24 (M+H) $^+$.

【 0 4 1 4】

(b) 2-(5-エチル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化 2 0 5】



1-メチル-2-(5-エチル-ピリジン-3-イル)-1H-インドールを、実施例 1 2 8 に記載された方法に従って処理し、2-(5-エチル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.40 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 2.89 (q, $J=7.7$ Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 7.35 - 7.43 (m, 1 H), 7.43 - 7.50 (m, 1 H), 7.67 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.75 (dd, $J=7.9$, 0.8 Hz, 1 H), 8.06 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.66 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H), 8.70 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

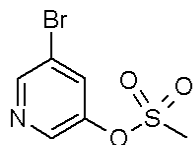
HRMS (ESI) m/z 262.1351 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3$ についての計算値: 262.1344].

【0415】

実施例 138

(a) メタンスルホン酸 5-ブロモピリジン-3-イルエステル

【化206】



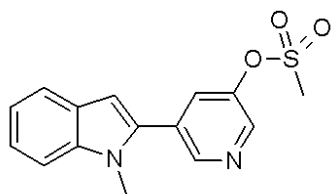
フラスコに、5-ブロモピリジン-3-オール(0.200 g, 1.126 mmol)、炭酸カリウム(0.212 g, 1.487 mmol)およびアセトン(3 ml)を入れる。次いで、塩化メタンスルホニル(0.143 g, 1.239 mmol)を滴下する。2時間後、さらに塩化メタンスルホニル(0.071 g, 0.61 mmol)を加える。一夜攪拌した後、懸濁液を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、シリカゲルのパッドで濾過する。濾液を真空中で濃縮し、残渣を得る。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 4:1から7:3)、生成物と出発物質の混合物を得る。フラクションを集めて、飽和水性重炭酸ナトリウムで3回洗浄し、MgSO₄で乾燥する。真空中で濃縮して、メタンスルホン酸 5-ブロモピリジン-3-イルエステルを油状物として得る。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.25 (s, 3 H), 7.86 (m, 1 H), 8.52 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.67 (d, J=1.8 Hz, 1 H).

【0416】

(b) メタンスルホン酸 5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステル

【化207】



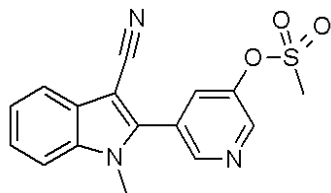
メタンスルホン酸 5-ブロモピリジン-3-イルエステルを、実施例100に記載された方法に従って処理し、メタンスルホン酸 5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを得る。

(ESI) m/z 303.1 (M+H)⁺.

【0417】

(c) メタンスルホン酸 5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステル

【化208】



メタンスルホン酸 5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを、実施例128に記載された方法に従って処理し、メタンスルホン酸 5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.57 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 1 H), 7.74 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.3

0 (t, J=2.5 Hz, 1 H), 8.85 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.94 (d, J=1.8 Hz, 1 H).

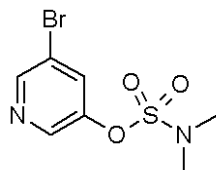
HRMS (ESI) m/z 328.0771 [(M+H)⁺, C₁₆H₁₄N₃O₃Sについての計算値: 328.0756].

【0418】

実施例 139

(a) ジメチルスルファミン酸 5-ブロモピリジン-3-イルエステル

【化209】



10

フラスコに、5-ブロモピリジン-3-オール(0.200 g, 1.126 mmol)、リン酸カリウム(0.631 g, 2.884 mmol)およびアセトン(5 ml)を入れ、0℃まで冷却する。次いで、塩化ジメチルスルファモイル(0.261 g, 1.802 mmol)を滴下し、冷却浴を除く。2時間後、混合物をアセトンで希釈し、濾過し、濾液を真空中で濃縮する。残渣をTHF(30 ml)に溶解し、ポリマー担持トリスアミン(3.85 mmol/g, 0.7 g, 2.7 mmol)を加える。1時間後、混合物を濾過する。真空中で濃縮し、残渣を得る。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 9:1 から 4:1)、ジメチルスルファミン酸 5-ブロモピリジン-3-イルエステルを固体として得る。

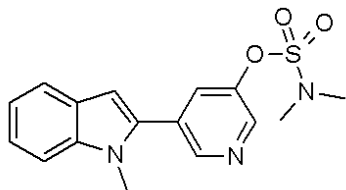
20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.05 (s, 3 H), 7.86 (m, 1 H), 8.50 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.62 (d, J=1.9 Hz, 1 H).

【0419】

(b) ジメチルスルファミン酸 5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステル

【化210】



30

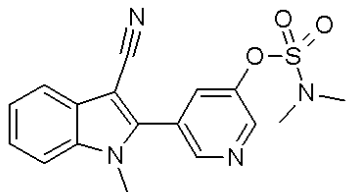
ジメチルスルファミン酸 5-ブロモピリジン-3-イルエステルを、実施例 100 に記載された方法に従って処理し、ジメチルスルファミン酸 5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを得る。

MS (ESI) m/z 332.1 (M+H)⁺.

【0420】

(c) ジメチルスルファミン酸 5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステル

【化211】



40

ジメチルスルファミン酸 5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを、実施例 128 に記載された方法に従って処理し、ジメチルスルファミン酸 5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを得る。

50

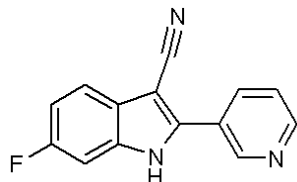
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.99 (s, 6 H), 3.82 (s, 3 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 1 H), 7.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.24 (dd, $J=2.5, 1.8$ Hz, 1 H), 8.85 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 8.91 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H).
 HRMS (ESI) m/z 357.1018 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ についての計算値: 357.1021].

【0421】

実施例 140

6-フルオロ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化212】



10

ジクロロメタン(90ml)中6-フルオロ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール(実施例89, 212mg, 1.0mmol)の溶液に、環境温度で、イソシアン酸クロロスルホニル(0.71g, 5mmol)を加え、混合物を一夜攪拌する。無水DMF(1ml)を加える。1時間後、溶媒を真空で除去し、残渣を、HPLCによって、Xbridge C18を用いて、0.1% NH_4OH 中アセトニトリルの濃度勾配で精製し、6-フルオロ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリルを白色の固体として得る。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.12 - 7.21 (m, 1 H), 7.39 (dd, $J=9.5, 2.4$ Hz, 1 H), 7.64 - 7.74 (m, 2 H), 8.27 - 8.35 (m, 1 H), 8.73 (dd, $J=4.9, 1.6$ Hz, 1 H), 9.14 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 12.89 (s, 1 H).

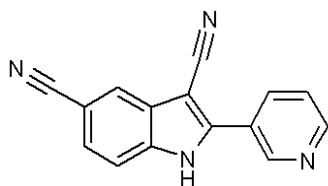
MS (ESI) m/z 238.0 $(\text{M}+\text{H})^+$.

【0422】

実施例 141

2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3,5-ジカルボニトリル

【化213】



30

2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-5-カルボニトリル(実施例8)を、実施例140に記載された方法に従って処理し、ジクロロメタンの代わりにアセトニトリルを用いて、2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3,5-ジカルボニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.68 (dd, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.72 (dd, $J=8.1, 4.8$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.47 (dt, $J=8.1, 1.9$ Hz, 1 H), 8.76 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1 H), 9.19 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H).

40

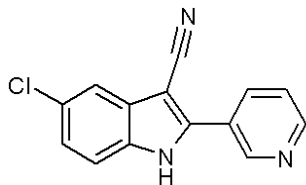
HRMS (ESI) m/z 245.0823 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_4$ についての計算値: 245.0827].

【0423】

実施例 142

5-クロロ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化 2 1 4】



5-クロロ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール(実施例87)を、ジクロロメタンの代わりにアセトニトリルを用いて、実施例140に記載された方法に従って処理し、5-クロロ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

10

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.36 (dd, $J=8.6$, 2.0 Hz, 1 H), 7.57 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.65 - 7.77 (m, 2 H), 8.43 (dt, $J=8.1$, 2.0 Hz, 1 H), 8.72 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H).

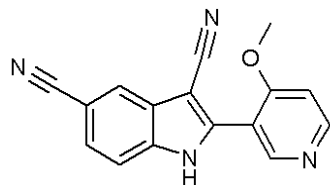
HRMS (ESI) m/z 254.0495 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_3$ についての計算値: 254.0485].

【0 4 2 4】

実施例 1 4 3

2-(4-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-3,5-ジカルボニトリル

【化 2 1 5】



20

2-(4-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-5-カルボニトリル(実施例128)を、ジクロロメタンの代わりにアセトニトリルを用いて、実施例140に記載された方法に従って処理し、2-(4-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-3,5-ジカルボニトリルを得る。

30

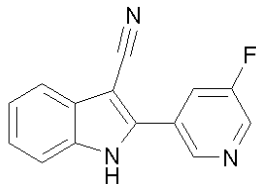
MS (ESI) m/z 275.08 (M+H) $^+$.

【0 4 2 5】

実施例 1 4 4

2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化 2 1 6】



40

2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール(実施例92)を、ジクロロメタンの代わりにジクロロメタンとアセトニトリルの混合物を用いて、実施例140に記載された方法に従って処理し、2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

MS (ESI) m/z 238.0 (M+H) $^+$.

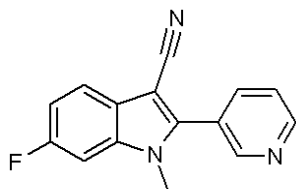
【0 4 2 6】

実施例 1 4 5

6-フルオロ-1-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル

50

【化 2 1 7】



フラスコに、6-フルオロ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例140, 50mg, 0.21mmol)およびDMF(2ml)を入れ、60% 水素化ナトリウム(25mg, 0.63mmol)を加える。混合物を室温で30分間攪拌した後、ヨードメタン(45mg, 0.315mmol)を加える。1時間後、飽和NaHCO₃水溶液(3ml)を加えて反応をクエンチし、混合物を濾過し、Xbridge C18で精製し、9:1から1:9 水-アセトニトリルの濃度勾配で溶出し、6-フルオロ-1-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.77 (s, 3 H), 7.19 - 7.26 (m, 1 H), 7.66 - 7.76 (m, 3 H), 8.14 - 8.19 (m, 1 H), 8.80 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1 H), 8.89 (dd, J=2.3, 0.8 Hz, 1 H).

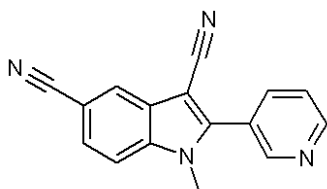
HRMS (ESI) m/z 293.1210 [(M+H+CH₃CN)⁺, C₁₇H₁₄FN₄についての計算値: 293.1203].

【0 4 2 7】

実施例 1 4 6

1-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3,5-ジカルボニトリル

【化 2 1 8】



2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3,5-ジカルボニトリル(実施例141)を、実施例145に記載された方法に従って処理し、1-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3,5-ジカルボニトリルを得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.90 (s, 3 H), 7.65 - 7.79 (m, 2 H), 7.87 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.22 (dt, J=8.0, 1.9, 1.8 Hz, 1 H), 8.83 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1 H), 8.92 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

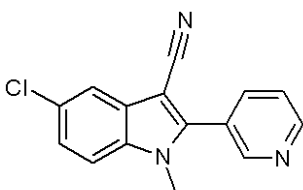
HRMS (ESI) m/z 259.0979 [(M+H)⁺, C₁₆H₁₁N₄についての計算値: 259.0984].

【0 4 2 8】

実施例 1 4 7

5-クロロ-1-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化 2 1 9】



5-クロロ-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例142)を、実施例145に記載された方法に従って処理し、5-クロロ-1-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.86 (s, 3 H), 7.44 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.68

(d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.71 - 7.81 (m, 2 H), 8.20 (dt, J=8.0, 1.9 Hz, 1 H), 8.81 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1 H), 8.89 (d, J=1.5 Hz, 1 H).

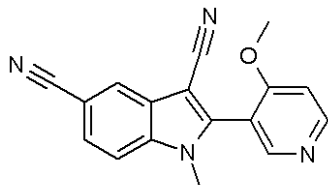
HRMS (ESI) m/z 268.0646 [(M+H)⁺, C₁₅H₁₁ClN₃についての計算値: 268.0641].

【0429】

実施例 148

1-メチル-2-(4-メトキシピリジン-3-イル)-1H-インドール-3,5-ジカルボニトリル

【化220】



10

2-(4-メトキシピリジン-3-イル)-1H-インドール-3,5-ジカルボニトリル(実施例143)を、実施例145に記載された方法に従って処理し、1-メチル-2-(4-メトキシピリジン-3-イル)-1H-インドール-3,5-ジカルボニトリルを得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.69 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 7.38 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J=8.7, 0.6 Hz, 1 H), 8.27 (dd, J=1.5, 0.6 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.72 (d, J=5.8 Hz, 1 H).

20

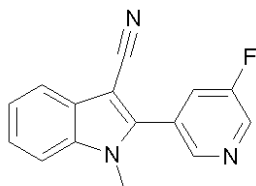
HRMS (ESI) m/z 289.1096 [(M+H)⁺, C₁₇H₁₃N₄Oについての計算値: 289.1089].

【0430】

実施例 149

1-メチル-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化221】



30

2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例144)を、実施例145に記載された方法に従って処理し、1-メチル-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.80 (s, 3 H), 7.30 (td, J=9.3, 2.5 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J=8.0, 4.9 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J=9.1, 4.3 Hz, 1 H), 8.17 (dt, J=8.1, 2.0, 1.8 Hz, 1 H), 8.81 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.90 (d, J=1.5 Hz, 1 H).

40

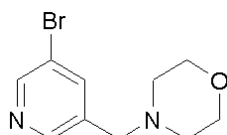
HRMS (ESI) m/z 252.0948 [(M+H)⁺, C₁₅H₁₁FN₃についての計算値: 252.0937].

【0431】

実施例 150

(a) 1-(5-ブロモピリジン-3-イルメチル)-モルホリン

【化222】



ジクロロエタン(10ml)中の3-ブロモ-5-カルボキサリデヒドピリジン(0.400

50

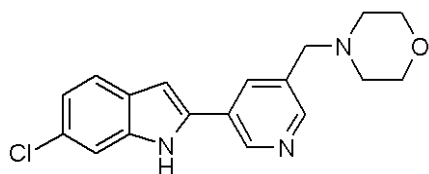
g, 2.086 mmol)の溶液に、0℃で、モルホリン(0.275 g, 3.129 mmol)を加え、続いてNa(OAc)₃BH(0.931 g, 4.172 mmol)を加える。2時間後、冷却浴を除く。一夜攪拌した後、混合物をジクロロメタン(0.2 L)で希釈し、水で2回、そして塩水で洗浄する。合わせた水相をジクロロメタン(2回)で抽出する。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣を得る。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-メタノール, 99:1から49:1)、1-(5-ブromo-ピリジン-3-イルメチル)-モルホリンを無色の油状物として得る。MS (ESI) m/z 257 and 259 (M+H)⁺.

【0432】

(b) 6-クロロ-2-(5-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール

10

【化223】



1-(5-ブromo-ピリジン-3-イルメチル)-モルホリンおよび6-クロロ-1-Boc-インドール-2-ボロン酸を、実施例91に記載された方法に従って処理し、6-クロロ-2-(5-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-1H-インドールを得る。

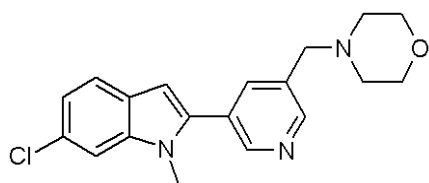
20

MS (ESI) m/z 328.2 (M+H)⁺.

【0433】

(c) 6-クロロ-1-メチル-2-(5-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール

【化224】



30

6-クロロ-2-(5-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-1H-インドールを、実施例109に記載された方法に従って処理し、6-クロロ-1-メチル-2-(5-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-1H-インドールを得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.52 - 2.60 (m, 4 H), 3.70 (s, 2 H), 3.72 - 3.77 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 6.70 (s, 1 H), 7.11 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.59 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.06 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 8.60 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.69 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

40

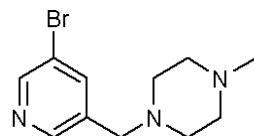
HRMS (ESI) m/z 342.1369 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₁ClN₃Oについての計算値: 342.1373].

【0434】

実施例151

(a) 1-(5-ブromo-ピリジン-3-イルメチル)-4-メチル-ピペラジン

【化225】



ジクロロエタン(10ml)中の3-ブromo-5-カルボキサルデヒドピリジン(0.400

50

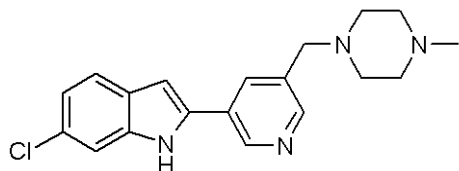
g, 2.086 mmol)の溶液に、0℃で、1-メチルピペラジン(0.317 g, 3.129 mmol)を加え、続いてNa(OAc)₃BH(0.931 g, 4.172 mmol)を加える。2時間後、冷却浴を除く。一夜攪拌した後、混合物をジクロロメタン(0.2 L)で希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄する。有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、1-(5-ブロモピリジン-3-イルメチル)-4-メチルピペラジンを黄色の固体として得る。

(ESI) m/z 270 and 272 (M+H)⁺.

【0435】

(b) 6-クロロ-2-[5-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1H-インドール

【化226】



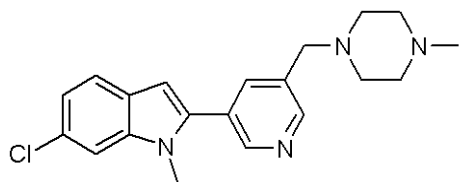
1-(5-ブロモピリジン-3-イルメチル)-4-メチルピペラジンおよび6-クロロ-1-Boc-インドール-2-ボロン酸を、実施例91に記載された方法に従って処理し、6-クロロ-2-[5-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1H-インドールを得る。

(ESI) m/z 341.1 (M+H)⁺.

【0436】

(c) 6-クロロ-1-メチル-2-[5-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1H-インドール

【化227】



6-クロロ-1-メチル-2-[5-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1H-インドールを、実施例109に記載された方法に従って処理し、6-クロロ-1-メチル-2-[5-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1H-インドールを得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.33 (s, 3 H), 2.60 (br. s., 8 H), 3.73 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 6.70 (s, 1 H), 7.11 (dd, J=8.5, 1.9 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.05 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 8.59 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.69 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 355.1688 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₄ClN₄についての計算値: 355.1689].

【0437】

実施例152

6-クロロ-1-メチル-2-(5-モルホリン-4-イルメチルピリジン-3-イル)-1H-インドール-3-カルボニトリル

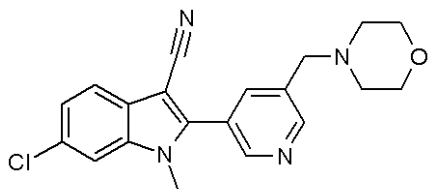
10

20

30

40

【化 2 2 8】



6-クロロ-1-メチル-2-(5-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール(実施例 1 5 0)を、実施例 1 2 8に記載された方法に従って処理し、6-クロロ-1-メチル-2-(5-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

10

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.51 - 2.66 (m, 4 H), 3.69 - 3.79 (m, 6 H), 3.85 (s, 3 H), 7.38 (dd, $J=8.3$, 1.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.20 (t, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.77 (dd, $J=13.3$, 2.1 Hz, 2 H).

HRMS (ESI) m/z 367.1321 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}$ についての計算値: 367.1326].

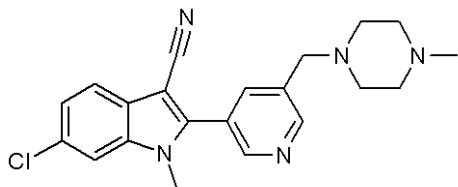
【0 4 3 8】

実施例 1 5 3

6-クロロ-1-メチル-2-[5-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化 2 2 9】

20



6-クロロ-1-メチル-2-[5-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1H-インドール(実施例 1 5 1)を、実施例 1 2 8に記載された方法に従って処理し、6-クロロ-1-メチル-2-[5-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

30

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.34 (s, 3 H), 2.61 (br. s., 8 H), 3.77 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 7.38 (dd, $J=8.6$, 1.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.18 (t, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.75 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.79 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 380.1624 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_5$ についての計算値: 380.1642].

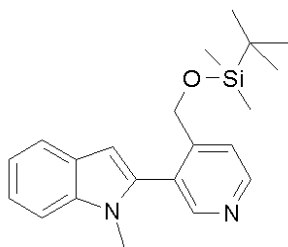
【0 4 3 9】

実施例 1 5 4

(a) 2-[4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール

【化 2 3 0】

40



フラスコに、[3-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-4-イル]メタノール(実施例 1 0 6, 0.270 g, 1.13 mmol)、塩化 tert-ブチルジメ

50

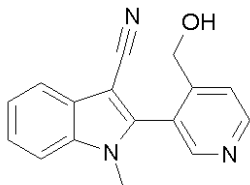
チルシリル(0.187 g, 1.24 mmol)、イミダゾール(0.231 g, 3.39 mmol)、DMA P(0.025 g, 0.193 mmol)およびDMF(3 ml)を入れる。反応物を室温で3時間攪拌する。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、2-[4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドールを油状物として得る。これをさらに精製することなく次の工程に用いる。

MS (ESI) m/z 353.31 (M+H)⁺

【0440】

(b) 2-(4-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化231】



DCM(5 ml)中の2-[4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール(0.263 g, 0.747 mmol)の溶液に、イソシアヌ酸クロルスルホニル(0.162 ml, 1.867 mmol)を加える。5分後、DMF(1 ml)を加える。さらに30分後、反応物を真空下で濃縮し、2-[4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを明黄色の固体として得る。これをDCM(3 ml)に再度溶解する。1,4-ジオキサン中4 M HCl(1 ml)を加え、混合物を室温で30分間攪拌する。逆相HPLCによって、Xbridge Shield RP18 カラムで、アセトニトリル中0.1% 水性NH₄OHの濃度勾配で精製し、2-(4-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを固体として得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.67 (s, 3 H), 4.44 - 4.67 (m, 2 H), 7.39 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.47 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.80 (d, J=5.3 Hz, 1 H).

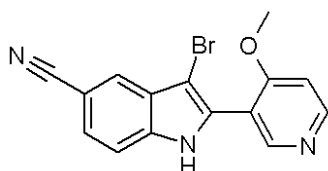
HRMS (ESI) m/z 264.1142 [(M+H)⁺, C₁₆H₁₄N₃Oについての計算値: 264.11379].

【0441】

実施例155

3-ブロモ-2-(4-ヒドロキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-5-カルボニトリル

【化232】



フラスコに、2-(4-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-5-カルボニトリル(実施例90, 190 mg, 0.80 mmol)およびDCE(8 ml)を入れ、DCM中1.0 M BBr₃(4.8 ml, 4.8 mmol)を加える。混合物を室温で一晩攪拌する。反応混合物を飽和水性NaHCO₃に注ぎ、DCMで抽出する。水相を濃縮し、水中1 M HClで酸性にして、真空で濃縮する。残渣をXbridge C18で精製し、1:9から9:1アセトニトリル-水の濃度勾配で溶出し、3-ブロモ-2-(4-ヒドロキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-5-カルボニトリルを得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.40 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J=7.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=1.0

10

20

30

40

50

Hz, 1 H), 8.67 (d, J=1.3 Hz, 1 H).

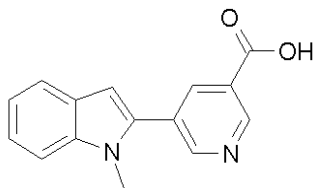
HRMS (ESI) m/z 313.9932 [(M+H)⁺, C₁₄H₉BrN₃Oについての計算値: 313.9929].

【0442】

実施例156

(a) 5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ニコチン酸

【化233】



10

5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ニコチン酸エチルエステル(実施例102, 0.156 g, 0.55 mmol)およびMeOH(5 ml)の溶液に、1 M 水性LiOH(1.4 ml, 1.39 mmol)を加える。反応物を室温で2.5時間攪拌する。逆相HPLCによって、Xbridge Shield RP18 カラムで、アセトニトリル中0.1% 水性NH₄OHの濃度勾配で精製し、5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ニコチン酸を得る。

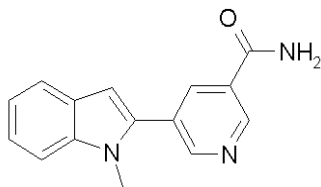
MS (ESI) m/z 253.34 (M+H)⁺.

【0443】

20

(b) 5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ニコチンアミド

【化234】



フラスコに、5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ニコチン酸(0.037 g, 0.146 mmol)、HOBt(0.024 g, 0.175 mmol)、EDCI(0.034 g, 0.175 mmol)、DIEA(0.076 ml, 0.439 mmol)およびDMF(3 ml)を入れる。塩化アンモニウム(0.012 g, 0.219 mmol)を加え、反応物を室温で一夜攪拌する。逆相HPLCによって、Xbridge Shield RP18 カラムで、アセトニトリル中0.1% 水性NH₄OHの濃度勾配で精製し、5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ニコチンアミドを得る。

30

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.85 (s, 3 H), 6.77 (d, J=0.6 Hz, 1 H), 7.08 - 7.19 (m, 1 H), 7.29 (ddd, J=8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J=8.3, 0.7 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.49 (t, J=2.1 Hz, 1 H), 8.95 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 9.09 (d, J=2.1 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 252.1145 [(M+H)⁺, C₁₅H₁₄N₃Oについての計算値: 252.1137].

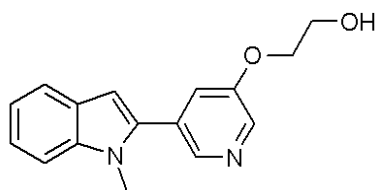
40

【0444】

実施例157

2-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルオキシ]-エタノール

【化 2 3 5】



5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-オール(実施例 1 0 8, 0.300 g, 1.33 mmol)、炭酸カリウム(0.462 g, 3.34 mmol)および DM F (3 ml)の溶液に、(2-クロロエトキシ)-トリメチルシラン(0.324 ml, 2.00 mmol)を加え、70℃で一夜、さらに100℃で24時間攪拌する。次いでそれを室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、残渣を得る。これを、逆相 H P L C によって、Xbridge Shield RP18 カラムで、アセトニトリル中0.1% 水性 NH₄OH の濃度勾配で精製する。得られた油状物をジエチルエーテルに溶解し、数滴の濃塩酸を加える。凍結乾燥して、2-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルオキシ]-エタノールを塩酸塩として得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm (塩酸塩) 3.78 (s, 3 H), 3.93 (t, J=4.8 Hz, 2 H), 4.22 (t, J=4.5 Hz, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 7.09 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 7.23 (ddd, J=7.6, 1.1 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J=2.8, 1.8 Hz, 1 H), 8.31 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=1.5 Hz, 1 H).

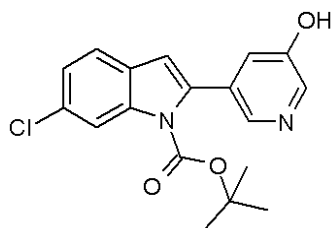
HRMS (ESI) m/z 269.1302 [(M+H)⁺, C₁₆H₁₇N₂O₂についての計算値: 269.1290].

【0 4 4 5】

実施例 1 5 8

(a) 6-クロロ-2-(5-ヒドロキシ-ピリジン-3-イル)-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化 2 3 6】



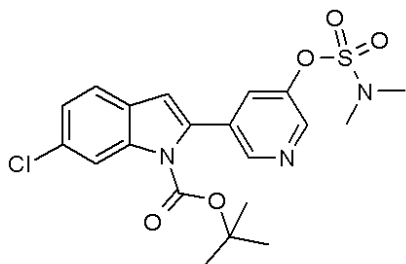
マイクロ波フラスコに、6-クロロ-1-Boc-インドール-2-ボロン酸(1.91 g, 6.46 mmol)、3-ヒドロキシ-5-ブロモピリジン(0.750 g, 4.31 mmol)、リン酸カリウム(1.83 g, 8.62 mmol)および DM F (15 ml)を入れる。フラスコを排気して窒素を3回充填し、Pd(PPh₃)₄(0.250 g, 0.215 mmol)を加える。再度、フラスコを排気して窒素を3回充填し、マイクロ波照射下、110℃で45分間加熱する。Pd(PPh₃)₄(0.100 g, 0.086 mmol)を加え、再度、バイアルをマイクロ波照射下で110℃で45分間加熱する。次いで混合物を酢酸エチルで希釈し、水で3回洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-メタノール, 19:1)、6-クロロ-2-(5-ヒドロキシ-ピリジン-3-イル)-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを固体として得る。

MS (ESI) m/z 345.06 (M+H)⁺

【0 4 4 6】

(b) 6-クロロ-2-(5-ジエチルスルファモイルオキシ-ピリジン-3-イル)-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化 2 3 7】



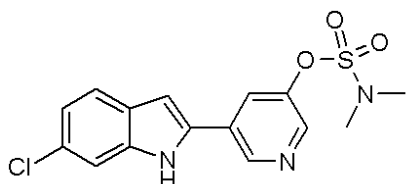
フラスコに、6-クロロ-2-(5-ヒドロキシ-ピリジン-3-イル)-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.200 g, 0.581 mmol)およびアセトン(5 ml)を入れる。塩化 ジエチルアミノスルファモイル(0.150 g, 0.872 mmol)およびリン酸カリウム(0.308 g, 1.45 mmol)を加え、反応物を室温で一夜攪拌する。次いで混合物を真空で濃縮する。残渣をDCMに溶解し、水で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、6-クロロ-2-(5-ジエチルスルファモイルオキシ-ピリジン-3-イル)-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを油状物として得る。これをさらに精製することなく用いる。

MS (ESI) m/z 480.1 (M+H)⁺.

【0 4 4 7】

(c) ジエチルスルファミン酸 5-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステル

【化 2 3 8】



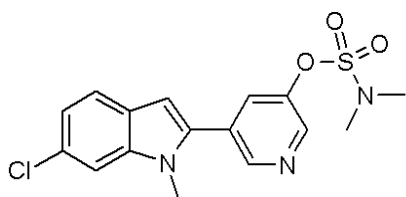
6-クロロ-2-(5-ジエチルスルファモイルオキシ-ピリジン-3-イル)-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを、DCM(2 ml)に再度溶解し、トリフルオロ酢酸(2 ml)を加える。1時間後、飽和水性重炭酸ナトリウムを加え、続いてジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、ジエチルスルファミン酸 5-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを得る。これをさらに精製することなく次の工程に用いる。

MS (ESI) m/z 378.1 (M+H)⁺

【0 4 4 8】

(d) ジエチルスルファミン酸 5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステル

【化 2 3 9】



フラスコに、ジエチルスルファミン酸 5-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステル(0.175 g, 0.560 mmol)およびDMF(5 ml)を入れる。炭酸ジメチル(0.116 ml, 1.38 mmol)および炭酸カリウム(0.035 g, 0.253 mmol)を加え、反応物を150℃で一夜攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮する

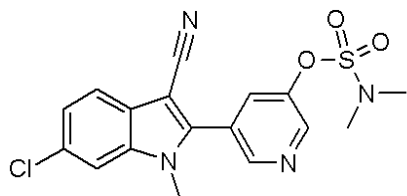
。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 3:1)、ジエチルスルファミン酸 5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを黄色の固体として得る。

MS (ESI) m/z 394.04 (M+H)⁺

【0449】

(e) ジエチルスルファミン酸 5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステル

【化240】



10

ジエチルスルファミン酸 5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを、実施例128に記載された方法に従って処理し、ジエチルスルファミン酸 5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.28 (t, J=7.2 Hz, 6 H), 3.51 (q, J=7.1 Hz, 4 H), 3.85 (s, 3 H), 7.39 (dd, J=8.5, 1.9 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.15 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 8.77 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.84 (d, J=1.8 Hz, 1 H).

20

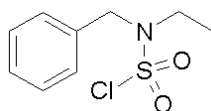
HRMS (ESI) m/z 419.0966 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₀ClN₄O₃Sについての計算値: 419.0945].

【0450】

実施例159

(a) 塩化 N-エチル-N-ベンジルアミノスルファモイル

【化241】



30

ジクロロメタン(10ml)中の塩化スルフリル(1.19ml, 14.8mmol)の溶液に、N-エチル-N-ベンジルアミン(2.0g, 14.7mmol)を、-10℃で加える。30分後冷却浴を除き、混合物を一夜攪拌する。混合物を水で洗浄し、続いてDCMで逆抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、塩化 N-エチル-N-ベンジルアミノスルファモイルを得る。

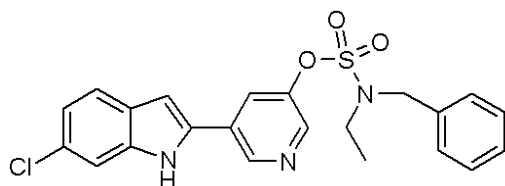
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 3.40 (q, J=7.3 Hz, 2 H), 4.50 (br. s., 2 H), 7.32 - 7.48 (m, 5 H).

【0451】

(b) ベンジルエチルスルファミン酸 5-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステル

40

【化242】



塩化 N-エチル-N-ベンジルアミノスルファモイルおよび6-クロロ-2-(5-ヒドロキシ-ピリジン-3-イル)-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステ

50

ル(実施例 158a)を、実施例 158bに記載された方法に従って処理し、2-[5-(ベンジルエチルスルファモイルオキシ)-ピリジン-3-イル]-6-クロロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得る。粗生成物をシリカゲルに負荷し、真空下で、50℃で一夜加熱する。ヘプタン-エタノール(1:1)で溶出し、ベンジルエチルスルファミン酸 5-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを得る。

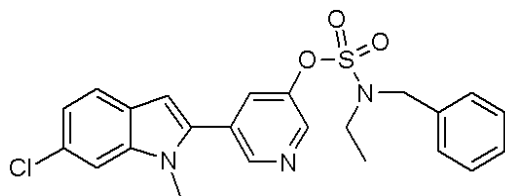
MS (ESI) m/z 442.1 (M+H)⁺.

【0452】

(c) ベンジルエチルスルファミン酸 5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステル

10

【化243】



ベンジルエチルスルファミン酸 5-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを、実施例 114に記載された方法に従って処理し、ベンジルエチルスルファミン酸 5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを得る。

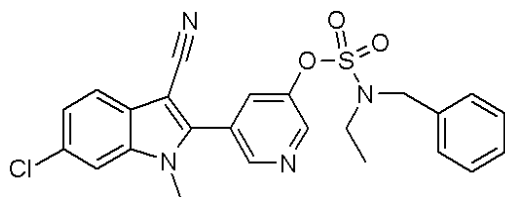
20

MS (ESI) m/z 456.0 (M+H)⁺

【0453】

(d) ベンジルエチルスルファミン酸 5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステル

【化244】



30

ベンジルエチルスルファミン酸 5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを、実施例 128に記載された方法に従って処理し、ベンジルエチルスルファミン酸 5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 3.43 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.61 (s, 2 H), 7.27 - 7.47 (m, 6 H), 7.73 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.06 (t, J=2.5 Hz, 1 H), 8.72 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.83 (d, J=1.8 Hz, 1 H).

40

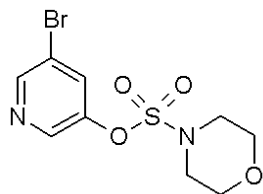
HRMS (ESI) m/z 481.1085 [(M+H)⁺, C₂₄H₂₂ClN₄O₃Sについての計算値: 481.1101].

【0454】

実施例 160

(a) モルホリン-4-スルホン酸 5-ブロモ-ピリジン-3-イルエステル

【化 2 4 5】



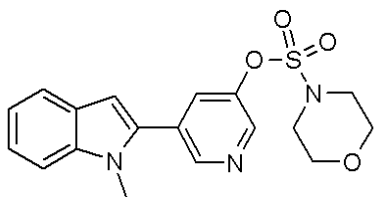
フラスコに、5-ブロモ-ピリジン-3-オール(0.310 g, 1.78 mmol)、リン酸カリウム(0.982 g, 4.63 mmol)およびアセトン(10 ml)を入れ、塩化モルホリン-4-スルホン(0.529 g, 2.85 mmol)を0℃で滴下する。混合物を室温で一夜攪拌する。水中の飽和NaHCO₃(1 ml)を加え、混合物を真空で濃縮する。残渣を、シリカゲルのクロマトグラフィーで精製し、9:1から4:1のヘプタン-酢酸エチルの濃度勾配で溶出し、モルホリン-4-スルホン酸 5-ブロモ-ピリジン-3-イルエステルを得る。

MS (ESI) m/z 322.9 and 324.9 (M+H)⁺.

【0 4 5 5】

(b) モルホリン-4-スルホン酸 5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステル

【化 2 4 6】



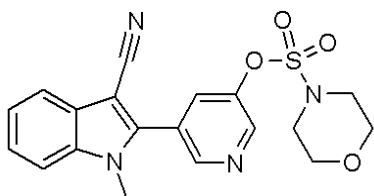
モルホリン-4-スルホン酸 5-ブロモ-ピリジン-3-イルエステルおよびN-メチル-インドールボロン酸を、実施例100に記載された方法に従って処理し、モルホリン-4-スルホン酸 5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを得る。

MS (ESI) m/z 374.1 (M+H)⁺

【0 4 5 6】

(c) モルホリン-4-スルホン酸 5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステル

【化 2 4 7】



モルホリン-4-スルホン酸 5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを、実施例128に記載された方法に従って処理し、モルホリン-4-スルホン酸 5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.38 - 3.43 (m, 4 H), 3.66 - 3.70 (m, 4 H), 3.81 (s, 3 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 1 H), 7.73 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.26 (dd, J=2.5, 2.0 Hz, 1 H), 8.86 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.90 (d, J=1.8 Hz, 1 H).

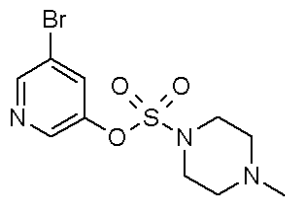
HRMS (ESI) m/z 399.1124 [(M+H)⁺, C₁₉H₁₉N₄O₄Sについての計算値: 399.1127].

【0 4 5 7】

実施例 161

(a) 4-メチル-ピペラジン-1-スルホン酸 5-ブロモ-ピリジン-3-イルエステル

【化 248】



10

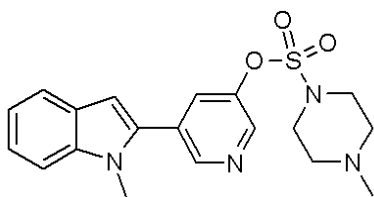
塩化 4-メチル-ピペラジン-1-スルホニルを、実施例 160 a に記載された方法に従って処理し、4-メチル-ピペラジン-1-スルホン酸 5-ブロモ-ピリジン-3-イルエステルを得る。

MS (ESI) m/z 335.9 and 337.9 (M+H)⁺.

【0458】

(b) 4-メチル-ピペラジン-1-スルホン酸 5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステル

【化 249】



20

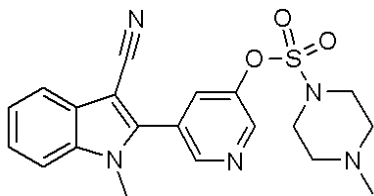
4-メチル-ピペラジン-1-スルホン酸 5-ブロモ-ピリジン-3-イルエステルおよびN-メチル-インドールボロン酸を、実施例 100 に記載された方法に従って処理し、4-メチル-ピペラジン-1-スルホン酸 5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを得る。

MS (ESI) m/z 387.1 (M+H)⁺.

【0459】

(c) 4-メチル-ピペラジン-1-スルホン酸 5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステル

【化 250】



30

4-メチル-ピペラジン-1-スルホン酸 5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを、実施例 128 に記載された方法に従って処理し、4-メチル-ピペラジン-1-スルホン酸 5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを得る。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.21 (s, 3 H), 2.38 - 2.43 (m, 4 H), 3.38 - 3.43 (m, 4 H), 3.81 (s, 3 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 1 H), 7.73 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.24 (dd, J=2.5, 1.8 Hz, 1 H), 8.84 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.90 (d, J=1.8 Hz, 1 H).

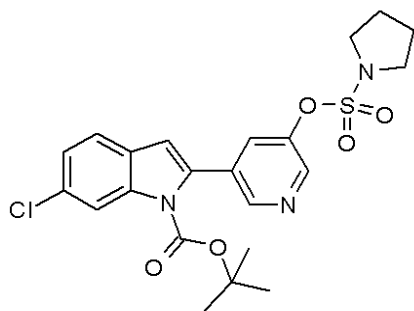
HRMS (ESI) m/z 412.1443 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₂N₅O₃S についての計算値: 412.1443].

【0460】

実施例 162

50

(a) 6-クロロ-2-[5-(ピロリジン-1-スルホニルオキシ)-ピリジン-3-イル]-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル
【化251】



10

塩化 1-ピロリジン-スルホンおよび 6-クロロ-2-(5-ヒドロキシーピリジン-3-イル)-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例 160a)を、実施例 160b に記載された方法に従って処理し、6-クロロ-2-[5-(ピロリジン-1-スルホニルオキシ)-ピリジン-3-イル]-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得る。これをさらに精製することなく次の工程を行う。

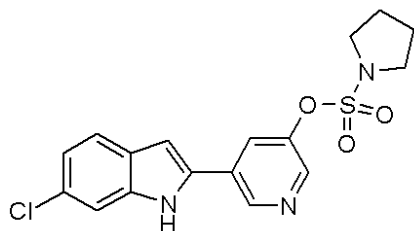
MS (ESI) m/z 478.1 (M+H)⁺.

【0461】

(b) ピロリジン-1-スルホン酸 5-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステル

20

【化252】



6-クロロ-2-[5-(ピロリジン-1-スルホニルオキシ)-ピリジン-3-イル]-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを DCM (2ml) に溶解し、混合物を 0℃ に冷却する。TFA (2ml) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌する。次いで飽和重炭酸ナトリウムを加え、混合物を DCM で抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、ピロリジン-1-スルホン酸 5-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを油状物として得る。これをさらに精製することなく次の工程を行う。

30

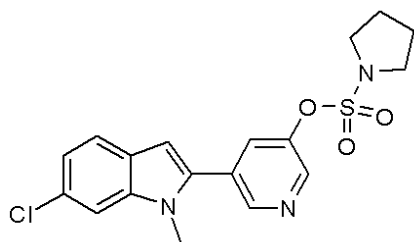
MS (ESI) m/z 376.2 (M+H)⁺.

【0462】

(c) ピロリジン-1-スルホン酸 5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステル

40

【化253】



ピロリジン-1-スルホン酸 5-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステルを、実施例 109 に記載された方法に従って処理し、ピロリジン

50

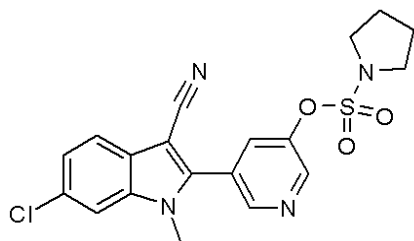
ー１－スルホン酸 ５－（６－クロロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－イル）－ピリジン－３－イルエステルを得る。

MS (ESI) m/z 392.0 (M+H)⁺.

【０４６３】

(d) ピロリジン－１－スルホン酸 ５－（６－クロロ－３－シアノ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－イル）－ピリジン－３－イルエステル

【化２５４】



10

ピロリジン－１－スルホン酸 ５－（６－クロロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－イル）－ピリジン－３－イルエステルを、実施例１２８に記載された方法に従って処理し、ピロリジン－１－スルホン酸 ５－（６－クロロ－３－シアノ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－イル）－ピリジン－３－イルエステルを得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.01 - 2.09 (m, 4 H), 3.53 - 3.60 (m, 4 H), 3.85 (s, 3 H), 7.39 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=2.5, 1.8 Hz, 1 H), 8.81 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.85 (d, J=1.8 Hz, 1 H).

20

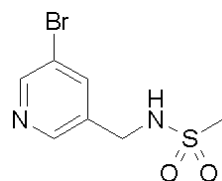
HRMS (ESI) m/z 417.0788 [(M+H)⁺, C₁₉H₁₉N₄O₃SClについての計算値: 417.0788].

【０４６４】

実施例１６３

(a) N-(５－ブロモ－ピリジン－３－イルメチル)－メタンスルホンアミド

【化２５５】



30

DCE (50 ml)中の、５－ブロモ－３－ピリジン－カルボキサルデヒド(1.5 g, 7.9 mmol)、メタンスルホンアミド(0.5 g, 5.3 mmol)、酢酸(0.637 g, 10.6 mmol)、トリエチルアミン(1.07 g, 10.6 mmol)の溶液に、環境温度で、NaBH(OAc)₃(3.14 g, 14.84 mmol)を加える。反応混合物を一夜攪拌する。水性NaHCO₃(20 ml)を加え、有機相を分離する。水相をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥する。濃縮して残渣を得る。これを、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン中のメタノールの濃度勾配で精製し、N-(５－ブロモ－ピリジン－３－イルメチル)－メタンスルホンアミドを固体として得る。

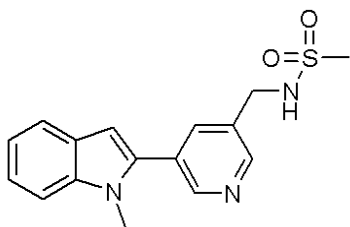
40

MS (ESI) m/z 266.9 (M+H)⁺.

【０４６５】

(b) N-[５-(１－メチル－１Ｈ－インドール－２－イル)－ピリジン－３－イルメチル]－メタンスルホンアミド

【化 2 5 6】



N-(5-ブロモ-ピリジン-3-イルメチル)-メタンスルホンアミドおよびN-メチル-インドールボロン酸を、実施例100に記載された方法に従って処理し、N-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミドを得る。

10

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.03 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.45 (s, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 7.13 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 7.48 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.10 (t, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.62 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.72 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 316.1108 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 316.1120].

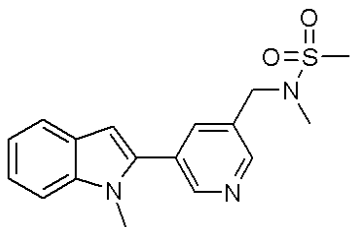
【0466】

実施例164

N-メチル-N-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミド

20

【化 2 5 7】



N-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミド(実施例163)を、実施例114に記載された方法に従って処理し、N-メチル-N-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミドを得る。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.77 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 4.41 (s, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 7.07 - 7.13 (m, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 7.54 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.95 (t, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.60 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.78 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 330.1 (M+H) $^+$.

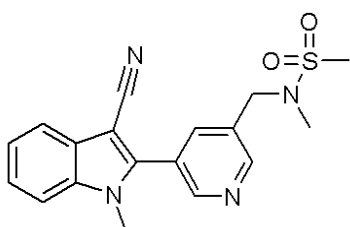
【0467】

実施例165

N-メチル-N-[5-(1-メチル-3-シアノ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミド

40

【化 2 5 8】



50

N-メチル-N-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミド(実施例164)を、実施例128に記載された方法に従って処理し、N-メチル-N-[5-(1-メチル-3-シアノ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミドを得る。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.80 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.46 (s, 2 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 7.42 - 7.47 (m, 1 H), 7.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.09 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.77 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.87 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 355.1229 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 355.1229].

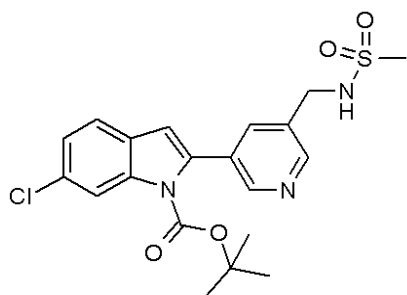
【0468】

10

実施例166

(a) 6-クロロ-2-[5-(メタンスルホニルアミノメチル)-ピリジン-3-イル]-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化259】



20

フラスコに、N-(5-ブロモ-ピリジン-3-イルメチル)-メタンスルホンアミド(実施例163a, 530mg, 2mmol)、N-Boc-6-クロロインドール-2-ボロン酸(525mg, 3.0mmol)、s-Phos(41mg, 0.10mmol)、細かく砕いたリン酸カリウム(849mg, 4.0mmol)およびトルエン(20ml)を入れ、混合物を15分間脱気する。Pd₂dba₃(37mg, 0.04mmol)を加え、混合物を85℃で1時間攪拌する。混合物を室温まで冷却し、DCMで希釈し、シリカゲル(10g)を加える。混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、0から90% 酢酸エチル-ヘプタンの濃度勾配で溶出し、6-クロロ-2-[5-(メタンスルホニルアミノメチル)-ピリジン-3-イル]-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得る。

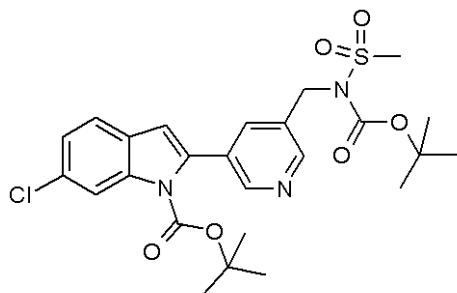
30

MS (ESI) m/z 436.1 and 437.9 (M+H) $^+$.

【0469】

(b) 6-クロロ-2-[5-(メタンスルホニル-(tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル)-ピリジン-3-イル]-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化260】



40

アセトニトリル(10ml)中の6-クロロ-2-[5-(メタンスルホニルアミノメチル)-ピリジン-3-イル]-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(530mg, 1.22mmol)の溶液に、Boc₂O(398mg, 1.82mmol)およびDMA P(15mg, 0.12mmol)を加える。混合物を1時間攪拌する。シリカゲル(1g)を加え、混合物

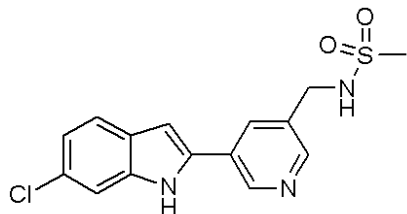
50

を真空で濃縮する。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、6-クロロ-2-[5-(メタンスルホニル-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ-メチル)-ピリジン-3-イル]-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得る。
MS (ESI) m/z 536.2 and 538.1 (M+H)⁺.

【0470】

(c) N-[5-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミド

【化261】



10

フラスコに、6-クロロ-2-[5-(メタンスルホニル-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ-メチル)-ピリジン-3-イル]-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.52 g, 0.97 mmol)およびTFA(5 ml)を入れ、混合物を室温で1時間攪拌する。混合物を真空で濃縮し、N-[5-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミドを得る。これをさらに精製することなく次の工程に用いる。

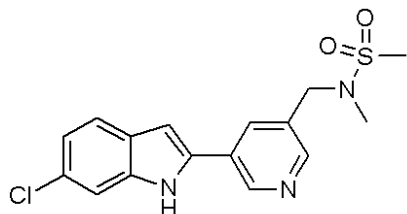
20

MS (ESI) m/z 336.0 and 337.9 (M+H)⁺.

【0471】

(d) N-[5-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-N-メチル-メタンスルホンアミド

【化262】



30

フラスコに、N-[5-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミド(670 mg, 1.49 mmol)、DMF(10 ml)、炭酸ジメチル(403 mg, 4.47 mmol)および炭酸カリウム(319 mg, 2.31 mmol)を入れ、混合物を150℃で5時間攪拌する。混合物を室温まで冷却し、Xbridge C18を用いて精製し、1:9から9:1 アセトニトリル-水の濃度勾配で溶出し、N-[5-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-N-メチル-メタンスルホンアミドを得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.74 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 4.35 (s, 2 H), 7.04 (dd, J=8.5, 1.9 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.14 (t, J=2.1 Hz, 1 H), 8.47 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 9.05 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 11.92 (s, 1 H).

40

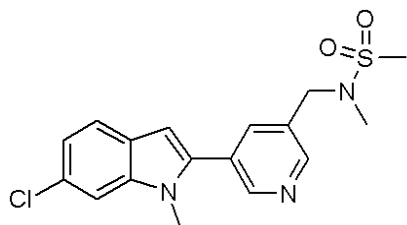
HRMS (ESI) m/z 350.0738 [(M+H)⁺, C₁₆H₁₇ClN₃O₂Sについての計算値: 350.0730].

【0472】

実施例167

N-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-N-メチル-メタンスルホンアミド

【化 2 6 3】



また、実施例 1 6 6 d に記載された方法により、N-[5-(6-クロロ-1-メチル-1 H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-N-メチル-メタンスルホンアミドを得る。

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.78 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.41 (s, 2 H), 6.76 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H), 7.11 (dd, $J=8.5$, 1.9 Hz, 1 H), 7.62 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.96 (t, $J=2.2$ Hz, 1 H), 8.62 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 8.78 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 364.1 ($M+H$) $^+$.

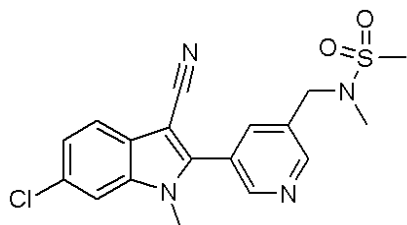
【 0 4 7 3】

実施例 1 6 8

N-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1 H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-N-メチル-メタンスルホンアミド

20

【化 2 6 4】



N-[5-(6-クロロ-1-メチル-1 H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-N-メチル-メタンスルホンアミド(実施例 1 6 7)を、実施例 1 2 8 に記載された方法に従って処理し、N-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1 H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-N-メチル-メタンスルホンアミドを得る。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.78 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.45 (s, 2 H), 7.37 (dd, $J=8.5$, 1.9 Hz, 1 H), 7.73 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.08 (t, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.76 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.85 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 389.0835 [$(M+H)^+$, $C_{18}H_{18}ClN_4O_2S$ についての計算値: 389.0839].

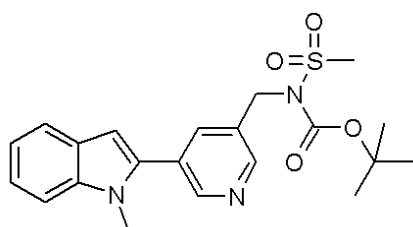
【 0 4 7 4】

実施例 1 6 9

40

(a) 2-[5-(メタンスルホニル-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ-メチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-インドール

【化 2 6 5】



50

アセトニトリル(5ml)中のN-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミド(実施例163b)(337mg, 0.200mmol)の溶液に、Boc₂O(293mg, 1.34mmol)およびDMA P(14mg, 0.11mmol)を加える。反応混合物を1時間攪拌し、溶媒を除去した後、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、2-[5-(メタンスルホニル-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ-メチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-インドールを得る。

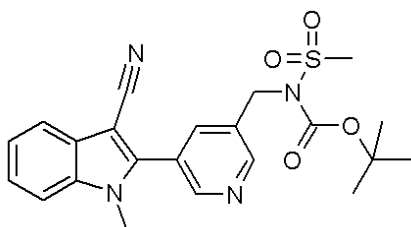
MS (ESI) m/z 416.2 (M+H)⁺.

【0475】

(b) 2-[5-(メタンスルホニル-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ-メチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-3-シアノ-インドール

10

【化266】



ジクロロメタン(10ml)中の2-[5-(メタンスルホニル-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ-メチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-インドール(350mg, 0.842mmol)の溶液に、イソシアン酸クロルスルホニル(0.358g, 2.53mmol)を加える。混合物を環境温度で20分間攪拌し、その後、無水DMF(2ml)を加える。1時間後、混合物を3mlの容積になるまで濃縮し、濾過する。RP-HPLCによって精製し、2-[5-(メタンスルホニル-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ-メチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-3-シアノ-インドールを得る。

20

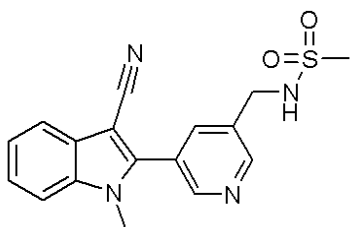
MS (ESI) m/z 441.1 (M+H)⁺.

【0476】

(c) N-[5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミド

30

【化267】



TFA(3ml)中の2-[5-(メタンスルホニル-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ-メチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-3-シアノ-インドール(260mg, 0.59mmol)を、環境温度で30分間攪拌する。次いで溶媒を真空で除去し、残渣をRP-HPLCによって精製する。生成物を含むフラクションをプールし、濃縮し、さらに、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(メタノール-ジクロロメタンの濃度勾配)、N-[5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミドを得る。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.97 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.36 (br. s., 2 H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 1 H), 7.69 - 7.79 (m, 3 H), 8.10 (t, J=2.1 Hz, 1 H), 8.77 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.81 (d, J=2.3 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 341.1068 [(M+H)⁺, C₁₇H₁₇N₄O₂Sについての計算値: 341.1072].

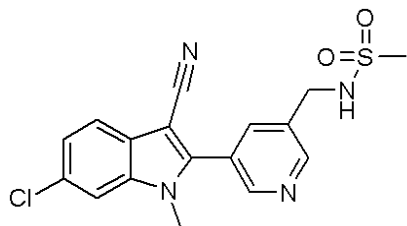
【0477】

50

実施例 170

N-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミド

【化268】



10

DCE (10ml)中の、6-クロロ-2-(5-ホルミル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例126, 50mg, 0.169mmol)およびメタンスルホンアミド(24mg, 0.254mmol)、酢酸(20mg, 0.338mmol)、トリエチルアミン(34mg, 0.338mmol)を、環境温度で30分間攪拌した後、NaBH(OAc)₃(100mg, 0.473mmol)を加える。反応混合物を一夜攪拌する。NaHCO₃(1ml)を加え、溶媒を真空で除去する。残渣を、Sunfire C18を用いて、0.1%水性TFA中のアセトニトリルの濃度勾配で精製し、さらに、Xbridge C18で、0.1% NH₄OH中のアセトニトリルの濃度勾配を用いて精製し、N-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタ

20

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.97 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 4.36 (s, 2 H), 7.37 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.75 (br. s., 1 H), 7.97 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.10 (t, J=2.1 Hz, 1 H), 8.78 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.81 (d, J=2.3 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 375.0681 [(M+H)⁺, C₁₇H₁₆ClN₄O₂Sについての計算値: 375.0682].

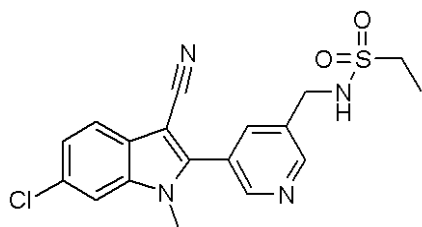
【0478】

実施例 171

N-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-エタンスルホンアミド

30

【化269】



6-クロロ-2-(5-ホルミル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例126b, 2.0g, 6.09mmol)、エタンスルホンアミド(1.33g, 12.17mmol)およびトルエン(250ml)に、チタン(IV)イソプロポキシド(2.59g, 9.13mmol)を滴下する。混合物を120℃で一夜攪拌する。次いで混合物を真空で濃縮する。残渣をDCM(150ml)およびMeOH(150ml)に溶かして、NaBH₄(0.461g, 12.17mmol)を0℃で加える。混合物を0℃で30分間攪拌する。水(50ml)を加え、混合物を5分間攪拌する。懸濁液をセライトのパッドで濾過する。セライト層をDCM(3×50ml)で洗浄する。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、残渣を得る。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製する(酢酸エチル)。得られた生成物を含むフラクションを濃縮して、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって再度精製する(ジクロロメタン-メタノール, 1:0から97:3)。濃縮した生成物を、60℃で、MeOH(500ml)に再度溶解し、真

40

50

空で濃縮し、N-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-エタンスルホンアミドを得る。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 3.06 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 4.34 (d, $J=6.3$ Hz, 2 H), 7.37 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.77 (t, $J=6.2$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.09 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.78 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.80 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 389.0853 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 389.0839].

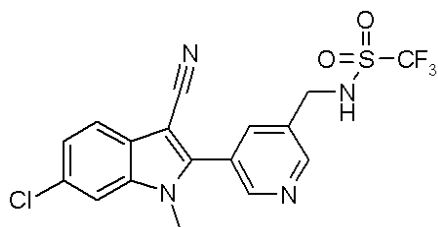
【0479】

実施例 172

N-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-C, C, C-トリフルオロメタンスルホンアミド

10

【化270】



6-クロロ-2-(5-ホルミル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例126)およびトリフルオロメタンスルホンアミドを、実施例170に記載された方法に従って処理し、N-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-C, C, C-トリフルオロメタンスルホンアミドを得る。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.78 (s, 3 H), 4.56 (s, 2 H), 7.37 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.09 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.78 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.83 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 10.16 (br. s., 1 H).
HRMS (ESI) m/z 429.0412 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 429.0400].

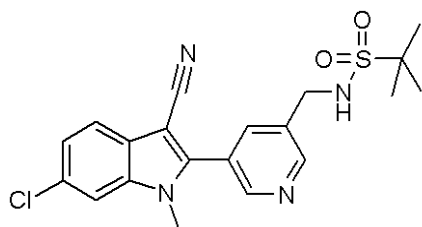
【0480】

実施例 173

2-メチル-プロパン-2-スルホン酸 [5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド

30

【化271】



6-クロロ-2-(5-ホルミル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例126)および2-メチル-プロパン-2-スルホン酸アミドを、実施例170に記載された方法に従って処理し、2-メチル-プロパン-2-スルホン酸 [5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミドを得る。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32 (s, 9 H), 3.78 (s, 3 H), 4.43 (d, $J=6.1$ Hz, 2 H), 7.37 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1 H), 7.65 (t, $J=6.2$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.06 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.77 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.80 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 417.1150 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 417.1152].

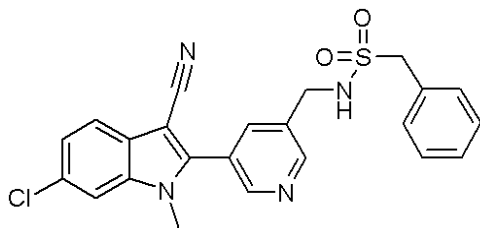
50

【0481】

実施例 174

N-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-C-フェニル-メタンスルホンアミド

【化272】



10

6-クロロ-2-(5-ホルミル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例126)およびフェニル-メタンスルホンアミドを、実施例170に記載された方法に従って処理し、N-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-C-フェニル-メタンスルホンアミドを得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.77 (s, 3 H), 4.31 (s, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 7.30 - 7.41 (m, 6 H), 7.73 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.97 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.03 (t, J=2.1 Hz, 1 H), 8.73 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.79 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

20

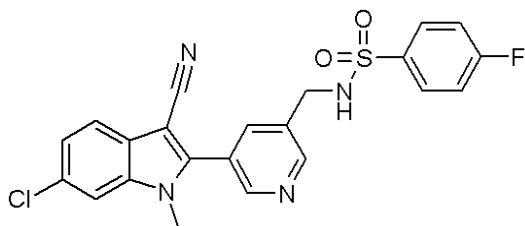
HRMS (ESI) m/z 451.1006 [(M+H)⁺, C₂₃H₂₀ClN₄O₂Sについての計算値: 451.0996].

【0482】

実施例 175

N-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド

【化273】



30

6-クロロ-2-(5-ホルミル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例126)および4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミドを、実施例170に記載された方法に従って処理し、N-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミドを得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.74 (s, 3 H), 4.23 (s, 2 H), 7.33 - 7.41 (m, 3 H), 7.72 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.82 - 7.88 (m, 2 H), 7.95 (d, J=1.5 Hz, 2 H), 8.44 (s, 1 H), 8.62 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.73 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

40

HRMS (ESI) m/z 455.0746 [(M+H)⁺, C₂₂H₁₇ClFN₄O₂Sについての計算値: 455.0745].

【0483】

実施例 176

6-クロロ-2-[5-(1,1-ジオキソ-1λ⁶-6-チオモルホリン-4-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

6-クロロ-2-(5-ホルミル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例126)および(R)-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、実施例170に記載された方法に従って処理し、{(R)-1-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルを得る。

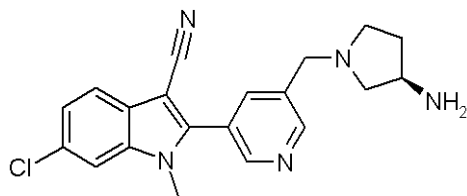
MS (ESI) m/z 466.17 (M+H)⁺.

【0486】

(b) 2-[5-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

10

【化277】



ジクロロメタン(5ml)中の{(R)-1-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(140mg, 0.3mmol)の溶液に、TFA(2ml)を加え、混合物を室温で2時間攪拌する。次いで溶媒を真空で除去し、残渣を、Xbridge C18によって、0.1% NH₄OH中のアセトニトリルの濃度勾配で精製し、2-[5-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 - 1.43 (m, 1 H), 1.64 (br. s., 2 H), 1.97 - 2.08 (m, 1 H), 2.21 (dd, J=9.0, 4.9 Hz, 1 H), 2.59 - 2.68 (m, 1 H), 2.71 (dd, J=9.1, 6.6 Hz, 1 H), 3.32 - 3.39 (m, 1 H), 3.72 (q, J=13.6 Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 7.36 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.05 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 8.72 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.77 (d, J=2.3 Hz, 1 H). HRMS (ESI) m/z 366.1483 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₁ClN₅についての計算値: 366.1485].

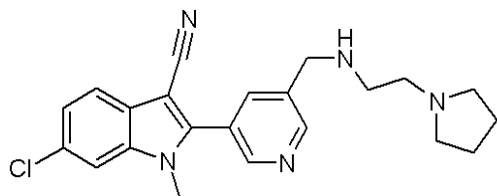
30

【0487】

実施例179

6-クロロ-1-メチル-2-{5-[(2-ピロリジン-1-イル-エチルアミノ)-メチル]-ピリジン-3-イル}-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化278】



40

6-クロロ-2-(5-ホルミル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例126)および2-ピロリジン-1-イル-エチルアミンを、実施例170に記載された方法に従って処理し、6-クロロ-1-メチル-2-{5-[(2-ピロリジン-1-イル-エチルアミノ)-メチル]-ピリジン-3-イル}-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。遊離塩基をジオキサン中4M HClに溶かし、真空で濃縮し、水に溶解し、凍結乾燥し、塩酸塩を得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm (塩酸塩) 1.83 - 1.93 (m, 2 H), 2.04 (br. s., 2 H), 3.06 (br. s., 2 H), 3.50 (br. s., 2 H), 3.54 - 3.60 (m, 2 H), 3.66 (br. s., 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.43 (br. s., 2 H), 7.39 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.75 (d,

50

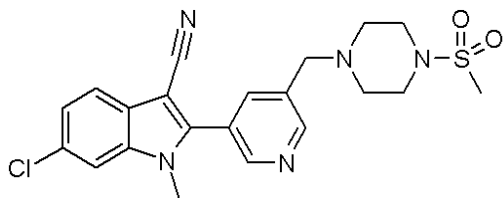
J=8.3 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.43 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 8.94 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.99 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 9.97 (br. s., 2 H), 10.89 (br. s., 1 H).
HRMS (ESI) m/z 394.1803 [(M+H)⁺, C₂₂H₂₅ClN₅についての計算値: 394.1798].

【0488】

実施例180

6-クロロ-2-[5-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化279】



10

6-クロロ-2-(5-ホルミル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例126)および1-メタンスルホニル-ピペラジンを、実施例170に記載された方法に従って処理し、6-クロロ-2-[5-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.55 (t, J=4.5 Hz, 4 H), 3.14 (t, J=4.5 Hz, 4 H), 3.30 (s, 3 H), 3.72 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 7.36 (dd, J=8.5, 1.9 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.06 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 8.73 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.80 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

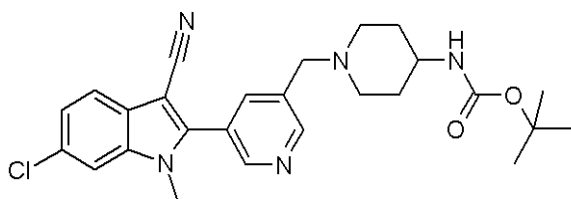
HRMS (ESI) m/z 444.1265 [(M+H)⁺, C₂₂H₂₅ClN₅についての計算値: 444.1261].

【0489】

実施例181

(a) {1-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-ピペリジン-4-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化280】



30

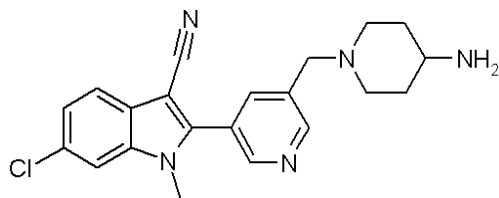
6-クロロ-2-(5-ホルミル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例126)およびピペリジン-4-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、実施例170に記載された方法に従って処理し、{1-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-ピペリジン-4-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルを得る。
MS (ESI) m/z 480.1 (M+H)⁺.

【0490】

(b) 2-[5-(4-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

40

【化 2 8 1】



{1-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-ピペリジン-4-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、実施例178bに記載された方法に従って処理し、2-[5-(4-アミノピペリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm (トリフルオロ酢酸塩) 1.75 (br. s., 2 H), 2.07 (s, 3 H), 3.08 (br. s., 2 H), 3.54 (br. s., 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.47 (br. s., 2 H), 7.39 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.09 (br. s., 3 H), 8.27 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 10.11 (br. s., 1 H).

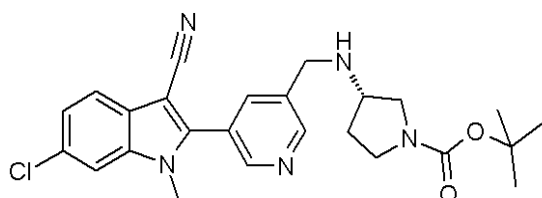
HRMS (ESI) m/z 380.1630 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_5$ についての計算値: 380.1642].

【0 4 9 1】

実施例 1 8 2

(a) (S)-3-{[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化 2 8 2】



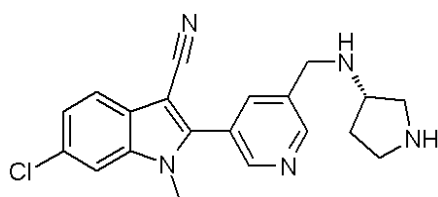
6-クロロ-2-(5-ホルミルピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例126)および(S)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、実施例170に記載された方法に従って処理し、(S)-3-{[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得る。

MS (ESI) m/z 466.1 (M+H) $^+$.

【0 4 9 2】

(b) 6-クロロ-1-メチル-2-[5-((S)-ピロリジン-3-イルアミノメチル)-ピリジン-3-イル]-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化 2 8 3】



(S)-3-{[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、実施例178bに記載された方法に従って処理し、6-クロロ-1-メ

10

20

30

40

50

チル-2-[5-((S)-ピロリジン-3-イルアミノメチル)-ピリジン-3-イル]-1 H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.50 - 1.59 (m, 1 H), 1.77 - 1.88 (m, 1 H), 2.64 - 2.69 (m, 1 H), 2.72 - 2.79 (m, 1 H), 2.84 (dd, $J=11.2, 5.9$ Hz, 1 H), 2.88 - 2.96 (m, 1 H), 3.13 - 3.20 (m, 1 H), 3.31 (br. s., 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.82 (s, 2 H), 7.37 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.09 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.73 - 8.77 (m, 2 H).

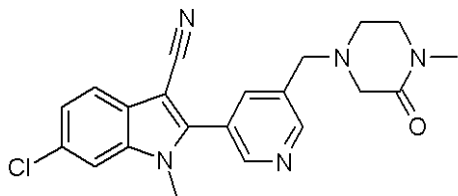
HRMS (ESI) m/z 366.1495 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_5$ についての計算値: 366.1485].

【0493】

実施例 183

6-クロロ-1-メチル-2-[5-(4-メチル-3-オキソ-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1 H-インドール-3-カルボニトリル

【化284】



6-クロロ-2-(5-ホルミル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1 H-インドール-3-カルボニトリル(実施例 126)および1-メチル-ピペラジン-2-オンを、実施例 170に記載された方法に従って処理し、6-クロロ-1-メチル-2-[5-(4-メチル-3-オキソ-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1 H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.70 (br. s., 2 H), 2.82 (s, 3 H), 3.09 (s, 2 H), 3.29 (dd, $J=11.0, 5.4$ Hz, 2 H), 3.73 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 7.36 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.74 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.81 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

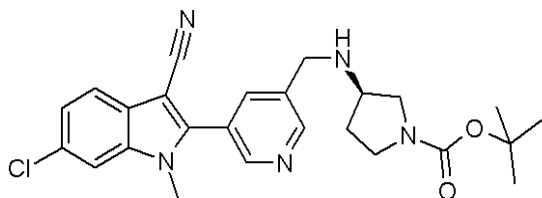
HRMS (ESI) m/z 394.1437 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}$ についての計算値: 394.1435].

【0494】

実施例 184

(a) (R)-3-{[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1 H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化285】



6-クロロ-2-(5-ホルミル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1 H-インドール-3-カルボニトリル(実施例 126)および(R)-3-アミノ-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを、実施例 170に記載された方法に従って処理し、(R)-3-{[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1 H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得る。

MS (ESI) m/z 466.11 (M+H) $^+$.

【0495】

(b) 6-クロロ-1-メチル-2-[5-((R)-ピロリジン-3-イルアミノメチル)-

10

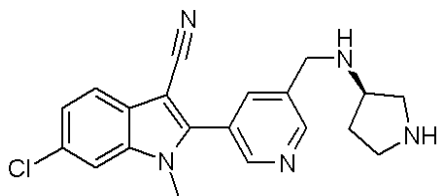
20

30

40

50

ピリジン-3-イル]-1H-インドール-3-カルボニトリル
【化286】



(R)-3-{[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、実施例178bに記載された方法に従って処理し、6-クロロ-1-メチル-2-[5-((R)-ピロリジン-3-イルアミノメチル)-ピリジン-3-イル]-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.52 - 1.61 (m, 1 H), 1.79 - 1.88 (m, 1 H), 2.70 (dd, $J=11.2, 3.9$ Hz, 1 H), 2.75 - 2.82 (m, 1 H), 2.86 (dd, $J=11.1, 5.8$ Hz, 1 H), 2.90 - 2.98 (m, 1 H), 3.14 - 3.21 (m, 1 H), 3.39 (br. s., 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.83 (s, 2 H), 7.37 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.10 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.74 - 8.77 (m, 2 H).

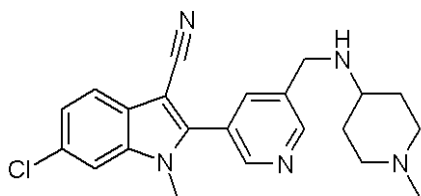
HRMS (ESI) m/z 366.1486 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_5$ についての計算値: 366.1485].

【0496】

実施例185

6-クロロ-1-メチル-2-{5-[(1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-メチル]-ピリジン-3-イル}-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化287】



THF (3 ml)およびDMF (1 ml)中の6-クロロ-2-(5-ホルミル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例126, 0.150 g, 0.482 mmol)の溶液に、4-アミノ-1-メチルピペリジン(0.067 g, 0.578 mmol)を加え、続いてMP-NaBH₃CN(2.42 mmol/g, 0.498 g, 1.205 mmol)を加える。16時間後、MP-NaBH₃CN(2.42 mmol/g, 0.200 g, 0.484 mmol)を加える。さらに46時間後、PL-ベンズアルデヒド(1.8 mmol/g, 0.268 g, 0.482 mmol)を加え、さらに8時間後、混合物を濾過し、固体をTHFで洗浄する。溶媒を蒸発させた後、残渣をSunfire C18の逆相HPLCによって精製し、0.1%水性TFA-アセトニトリルの濃度勾配で溶出し、6-クロロ-1-メチル-2-{5-[(1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-メチル]-ピリジン-3-イル}-1H-インドール-3-カルボニトリルをゴム状物質として得る。これをエーテル中1M HClで磨砕し、塩酸塩を得る。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm (塩酸塩) 1.46-1.66 (m, 2 H), 1.93 - 2.04 (m, 2 H), 2.50-2.57 (m, 4 H), 2.66-2.76 (m, 2 H), 3.10-3.20 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.95 (br. s., 2 H), 7.37 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.98 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.79 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.80 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 394.1804 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_5$ についての計算値: 394.1798].

【0497】

実施例186

10

20

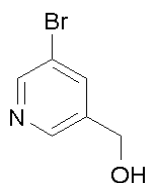
30

40

50

(a) 2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-メタノール

【化288】



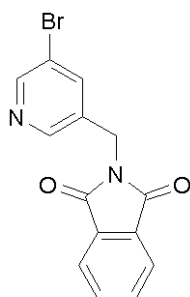
フラスコに、5-ブロモ-ピリジン-3-カルバルデヒド(5.0 g, 26.1 mmol)およびメタノール(200 ml)を入れ、0℃に冷却する。水素化ホウ素ナトリウム(2.99 g, 78.23 mmol)を加え、反応物を室温で2時間攪拌する。溶媒を真空で除去する。残渣をジクロロメタンに再度溶解し、水で2回洗浄する。合わせた水層を塩化ナトリウムで飽和させ、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-メタノールを固体として得る。

MS (ESI) m/z 189.9 (M+H)⁺

【0498】

(b) 2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン

【化289】



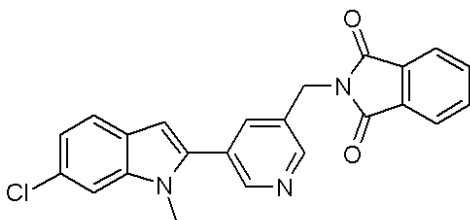
フラスコに、2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-メタノール(4.70 g, 23.75 mmol)、フタルイミド(3.92 g, 26.12 mmol)、トリブチルホスフィン(11.04 ml, 44.527 mmol)およびTHF(50 ml)を入れる。1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(11.80 g, 46.31 mmol)を加え、反応物を室温で6時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水で3回洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、残渣を得る。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 1:1)、2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオンを固体として得る。

MS (ESI) m/z 319.1 (M+H)⁺.

【0499】

(c) 2-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-イソインドール-1,3-ジオン

【化290】



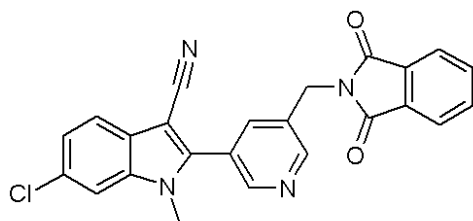
6-クロロ-1-メチル-インドール-2-ボロン酸および2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオンを、実施例100に記載された方法に従って処理し、2-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-イソインドール-1,3-ジオンを得る。

MS (ESI) m/z 402.1 (M+H)⁺.

【0500】

(d) 6-クロロ-2-[5-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化291】



10

2-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-イソインドール-1,3-ジオンを、実施例128に記載された方法に従って処理し、6-クロロ-2-[5-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを固体として得る。

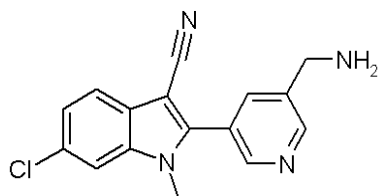
MS (ESI) m/z 427.0 (M+H)⁺.

【0501】

(e) 2-(5-アミノメチル-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

20

【化292】



エタノール(200ml)中の6-クロロ-2-[5-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(8.96g, 18.89mmol)の溶液に、ヒドラジン(12.10ml, 378mmol)を加え、反応混合物を一夜攪拌する。次いで混合物を濾過し、固体を酢酸エチルで洗浄する。濾液を一部濃縮して酢酸エチルを除去する。1M 水性HClを加え、水性混合物をEtOAcで洗浄する。水層を4M 水性NaOHで塩基性にして、ジクロロメタンで3回抽出する。ジクロロメタン抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、真空で濃縮し、2-(5-アミノメチル-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを固体として得る。

30

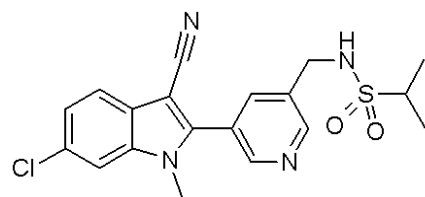
MS (ESI) m/z 297.0 (M+H)⁺

【0502】

(f) プロパン-2-スルホン酸[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド

40

【化293】



フラスコに、2-(5-アミノメチル-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(0.075g, 0.253mmol)およびジクロロ

50

メタン(2ml)を入れる。塩化イソプロピルスルホニル(0.031ml, 0.278mmol)およびトリエチルアミン(0.071ml, 0.506mmol)を加え、反応物を室温で一夜攪拌する。反応混合物を真空中で濃縮する。残渣を、逆相HPLCによって、Xbridge Shield RP18カラムで、アセトニトリル中の0.1%水性NH₄OHの濃度勾配で精製し、プロパン-2-スルホン酸[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミドを固体として得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.40 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 3.25 - 3.32 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 4.50 (s, 2 H), 7.38 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.18 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 8.81 (t, J=1.9 Hz, 2 H).

HRMS (ESI) m/z 403.0997 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₀ClN₄O₂Sについての計算値: 403.0996].

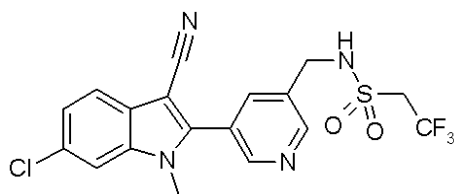
10

【0503】

実施例187

2,2,2-トリフルオロエタンスルホン酸[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド

【化294】



20

2-(5-アミノメチル-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例186e)および塩化2,2,2-トリフルオロエタンスルホニルを、実施例186fに記載された方法に従って処理し、2,2,2-トリフルオロエタンスルホン酸[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミドを得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.84 (s, 3 H), 4.29 (q, J=9.6 Hz, 2 H), 4.54 (s, 2 H), 7.39 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.18 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 8.81 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.83 (d, J=2.0 Hz, 1 H).
HRMS (ESI) m/z 443.0557 [(M+H)⁺, C₁₈H₁₅N₄O₂F₃SClについての計算値: 443.0556].

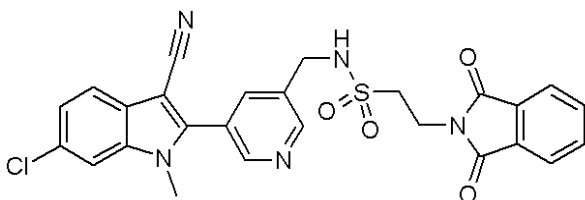
30

【0504】

実施例188

(a) 2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-エタンスルホン酸[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド

【化295】



40

フラスコに、2-(5-アミノメチル-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例186e, 0.050g, 0.160mmol)およびジクロロメタン(2ml)を入れる。塩化2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-エタンスルホニル(0.068g, 0.239mmol)およびトリエチルアミン(0.045ml, 0.319mmol)を加え、反応物を室温で5分間攪拌する。反応混合物を水で洗浄し、ジクロロメタンで2回抽出する。合わせた有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、残渣を得る。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-メタノール, 19:1)、2-(1,3

50

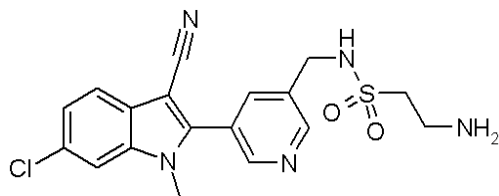
ージオキソー1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)ーエタンスルホン酸 [5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ーピリジン-3-イルメチル]ーアミドを白色の固体として得る。

MS (ESI) m/z 537.3 (M+H)⁺.

【0505】

(b) 2-アミノ-エタンスルホン酸 [5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ーピリジン-3-イルメチル]ーアミド

【化296】



10

フラスコに、2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)ーエタンスルホン酸 [5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ーピリジン-3-イルメチル]ーアミド (0.065 g, 0.109 mmol) および MeOH (4 ml) を入れる。ヒドラジン (0.069 ml, 2.183 mmol) を加え、反応物を室温で一晩攪拌する。2 M 水性 HCl を加え、続いて真空中で濃縮する。ジクロロメタンを加え、混合物をセライトで濾過する。有機層を水で1回洗浄し、水層を4 M 水性 NaOH を用いて塩基性にして、ジクロロメタンで3回抽出する。合わせたジクロロメタンのフラクションを硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、残渣を得る。これを逆相 HPLC によって精製し、2-アミノ-エタンスルホン酸 [5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ーピリジン-3-イルメチル]ーアミドを固体として得る。

20

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.12 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.29 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.49 (s, 2 H), 7.38 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.19 (t, J=2.1 Hz, 1 H), 8.81 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.82 (d, J=2.3 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 404.0944 [(M+H)⁺, C₁₈H₁₉ClN₅O₂S についての計算値: 404.0948].

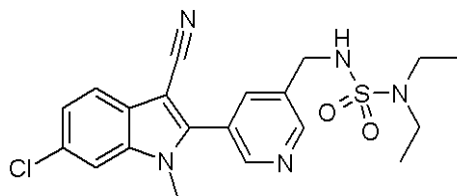
30

【0506】

実施例 189

N,N-ジエチル-N'-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ーピリジン-3-イルメチル]ースルファミド

【化297】



40

フラスコに、2-(5-アミノメチル-ピリジン-3-イル)ー6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル (実施例 186 e, 0.103 g, 0.349 mmol) およびジクロロメタン (2 ml) を入れる。塩化 ジエチルアミノスルファモイル (0.072 g, 0.419 mmol) およびトリエチルアミン (0.100 ml, 0.699 mmol) を加え、反応物を室温で一晩攪拌する。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を、逆相 HPLC によって、Xbridge Shield RP18 カラムで、アセトニトリル中の 0.1 % 水性 NH₄OH の濃度勾配で精製し、N,N-ジエチル-N'-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ーピリジン-3-イルメチル]ースルファミドを固体として得る。

50

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.20 (t, $J=7.1$ Hz, 6 H), 3.30 (q, $J=7.1$ Hz, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 4.35 (s, 2 H), 7.38 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.17 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.79 (dd, $J=3.7, 2.1$ Hz, 2 H).

HRMS (ESI) m/z 432.1278 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 432.1261].

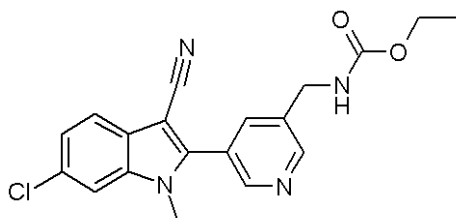
【0507】

実施例 190

5-(6-クロロ-3-シアノ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-カルバミン酸エチルエステル

【化298】

10



フラスコに、2-(5-アミノメチル-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例186e, 0.100g, 0.349mmol)およびジクロロメタン(4ml)を入れる。クロロ蟻酸エチル(0.055g, 0.506mmol)およびトリエチルアミン(0.100ml, 0.675mmol)を加え、反応物を室温で10分間攪拌する。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を、逆相HPLCによって、Xbridge Shield RP18 カラムで、アセトニトリル中の0.1% 水性 NH_4OH の濃度勾配で精製し、5-(6-クロロ-3-シアノ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-カルバミン酸エチルエステルを固体として得る。

20

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.15 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 7.37 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.09 (t, $J=1.9$ Hz, 1 H), 8.73 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.78 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 369.1125 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}_2$ についての計算値: 369.1118].

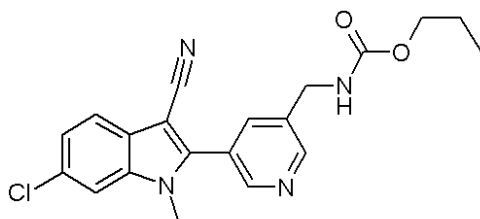
30

【0508】

実施例 191

[5-(6-クロロ-3-シアノ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-カルバミン酸プロピルエステル

【化299】



40

2-(5-アミノメチル-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例186e)およびN-プロピル クロロホルメートを、実施例190に記載された方法に従って処理し、[5-(6-クロロ-3-シアノ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-カルバミン酸プロピルエステルを固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.98 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.58 - 1.74 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.06 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 7.38 (dd, $J=8.6, 1.77$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.09 (t, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8

50

.74 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.78 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

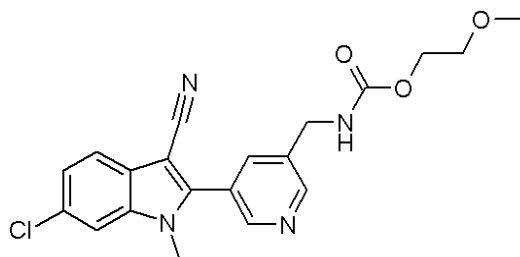
HRMS (ESI) m/z 383.1260 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₀ClN₄O₂についての計算値: 383.1275].

【0509】

実施例 192

5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-カルバミン酸 2-メトキシエチルエステル

【化300】



10

2-(5-アミノメチル-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例186e)および3-メトキシエチル クロロホルメートを、実施例190に記載された方法に従って処理し、5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-カルバミン酸 2-メトキシエチルエステルを固体として得る。

20

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.37 (s, 3 H), 3.58 - 3.65 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.14 - 4.27 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 7.38 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.74 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.78 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

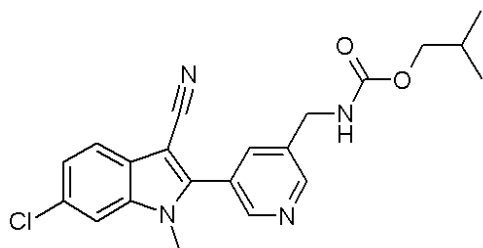
HRMS (ESI) m/z 399.1221 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₀ClN₄O₃についての計算値: 399.1224].

【0510】

実施例 193

5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-カルバミン酸イソブチルエステル

【化301】



30

2-(5-アミノメチル-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例186e)およびクロロ蟻酸イソブチルを、実施例190に記載された方法に従って処理し、5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-カルバミン酸イソブチルエステルを得る。

40

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.97 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 1.85 - 2.01 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.89 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 7.38 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.09 (t, J=2.1 Hz, 1 H), 8.74 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.78 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

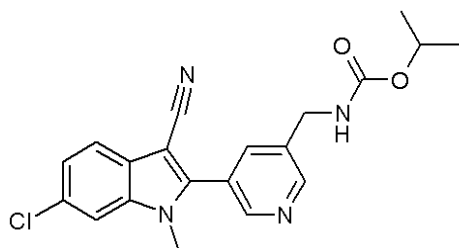
HRMS (ESI) m/z 397.1424 [(M+H)⁺, C₂₁H₂₂ClN₄O₂についての計算値: 397.1431].

【0511】

実施例 194

50

5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-カルバミン酸イソプロピルエステル
【化302】



10

2-(5-アミノメチル-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例186e)およびクロロ蟻酸イソプロピルを、実施例190に記載された方法に従って処理し、5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-カルバミン酸イソプロピルエステルを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.27 (d, $J=6.3$ Hz, 6 H), 3.83 (s, 3 H), 4.48 (s, 2 H), 4.88 - 4.94 (m, 1 H), 7.38 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.09 (t, $J=1.9$ Hz, 1 H), 8.73 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.78 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

20

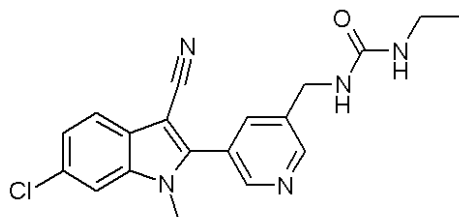
HRMS (ESI) m/z 383.1266 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_2$ についての計算値: 383.1275].

【0512】

実施例195

1-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-3-エチル-ウレア

【化303】



30

ジクロロメタン(3ml)中の2-(5-アミノメチル-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例186e, 0.100g, 0.337mmol)の溶液に、イソシアン酸エチル(0.030g, 0.422mmol)を加え、反応物を室温で45分間攪拌する。次いで混合物を水で洗浄し、ジクロロメタンで2回抽出する。有機相を真空で濃縮し、残渣を得る。これを、逆相HPLCによって、Xbridge Shield RP18 カラムで、アセトニトリル中の0.1% 水性 NH_4OH の濃度勾配で精製し、1-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-3-エチル-ウレアを固体として得る。

40

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.14 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 3.20 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.52 (s, 2 H), 7.38 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.08 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.73 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.76 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 368.1275 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}$ についての計算値: 368.1278].

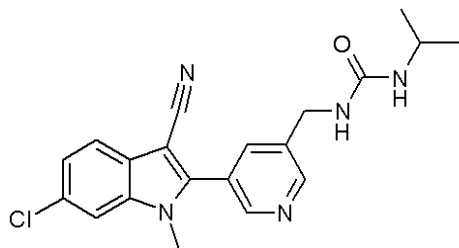
【0513】

実施例196

1-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-3-イソプロピル-ウレア

50

【化 3 0 4】



ジクロロメタン(3ml)中の2-(5-アミノメチルーピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチルー1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例186e, 0.060g, 0.192mmol)の溶液に、イソシアン酸イソプロピル(0.027g, 0.240mmol)を加え、反応物を室温で45分間攪拌する。次いで混合物を水で洗浄し、ジクロロメタンで2回抽出する。有機相を真空で濃縮して残渣を得る。これをメタノールに再度溶解する。沈殿物が静置により析出する。固体を濾過し、1-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチルー1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-3-イソプロピルウレアを固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.17 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H), 3.76 - 3.91 (m, 4 H), 4.52 (s, 2 H), 7.38 (dd, $J=8.5$, 1.9 Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.08 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.73 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.76 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

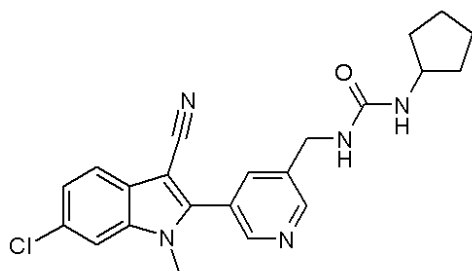
HRMS (ESI) m/z 382.1431 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OCl}$ についての計算値: 382.1435].

【0514】

実施例197

1-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチルー1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-3-シクロペンチルウレア

【化 3 0 5】



2-(5-アミノメチルーピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチルー1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例186e)およびイソシアン酸シクロペンチルを、実施例196に記載された方法に従って処理し、1-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチルー1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-3-シクロペンチルウレアを固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.31 - 1.54 (m, 2 H), 1.56 - 1.68 (m, 2 H), 1.68 - 1.78 (m, 2 H), 1.86 - 2.13 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.94 - 4.09 (m, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 7.38 (dd, $J=8.3$, 1.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.08 (t, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.72 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.76 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

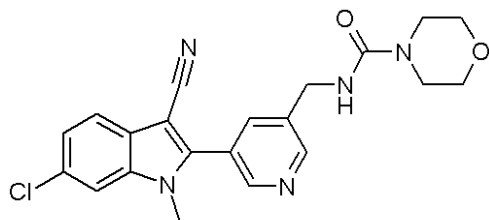
HRMS (ESI) m/z 408.1591 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OCl}$ についての計算値: 408.1591].

【0515】

実施例198

モルホリン-4-カルボン酸 [5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチルー1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド

【化 3 0 6】



ジクロロメタン(2ml)中の2-(5-アミノメチル-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例186e, 0.060g, 0.202mmol)の溶液に、塩化モルホリン-4-カルボニル(0.026g, 0.222mmol)およびトリエチルアミン(0.056ml, 0.405mmol)を加え、反応物を室温で一夜攪拌する。次いで混合物を水で洗浄し、ジクロロメタンで2回抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮しする。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-メタノール, 19:1)、モルホリン-4-カルボン酸 [5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミドを固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.41 - 3.47 (m, 4 H), 3.66 - 3.72 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 4.55 (s, 2 H), 7.38 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.11 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.73 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.76 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

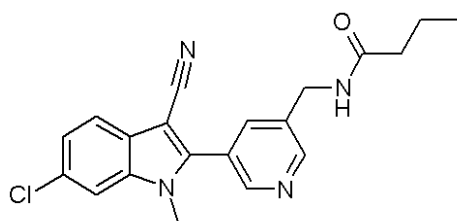
MS (ESI) m/z 410.00 ($M+H$) $^+$.

【0516】

実施例199

N-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-ブチルアミド

【化 3 0 7】



ジクロロメタン(2ml)中の2-(5-アミノメチル-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例186e, 0.060g, 0.202mmol)の溶液に、塩化ブチリル(0.024g, 0.222mmol)およびトリエチルアミン(0.056ml, 0.405mmol)を加え、反応物を室温で30分間攪拌する。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-メタノール, 19:1)、N-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-ブチルアミドを白色の固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.98 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 1.65 - 1.77 (m, 2 H), 2.29 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.57 (s, 2 H), 7.38 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.09 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.73 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.78 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 367.1327 [$(M+H)^+$, $C_{20}H_{20}N_4OCl$ についての計算値: 367.1326].

【0517】

実施例200

10

20

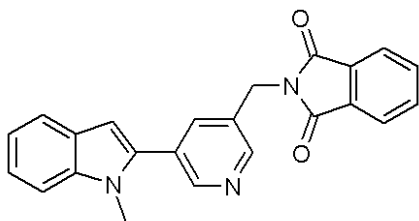
30

40

50

(a) 2-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-イソインドール-1,3-ジオン

【化308】



10

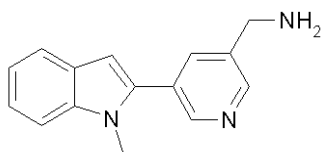
2-(5-ブロモピリジン-3-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン(実施例186b)および1-メチルインドール-2-ボロン酸を、実施例100に記載された方法に従って処理し、2-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-イソインドール-1,3-ジオンを固体として得る。

MS (ESI) m/z 368.09 (M+H)⁺.

【0518】

(b) C-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-メチルアミン

【化309】



20

2-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-イソインドール-1,3-ジオンを、実施例186eに記載された方法に従って処理し、C-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-メチルアミンを固体として得る。

MS (ESI) m/z 238.06 (M+H)⁺.

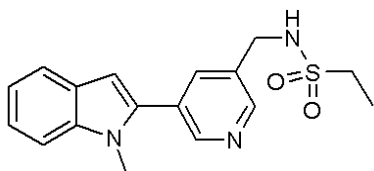
【0519】

30

実施例201

N-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-エタンスルホンアミド

【化310】



C-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-メチルアミン(実施例200b)および塩化エタンスルホニルを、実施例186fに記載された方法に従って処理し、N-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-エタンスルホンアミドを得る。

40

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.37 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 3.13 (q, J=7.4 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.43 (s, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 7.01 - 7.18 (m, 1 H), 7.20 - 7.36 (m, 1 H), 7.48 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.10 (t, J=2.1 Hz, 1 H), 8.61 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.71 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 330.1288 [(M+H)⁺, C₁₇H₂₀N₃O₂Sについての計算値: 330.1276].

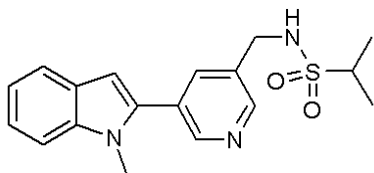
【0520】

実施例202

50

N-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-イソプロピルスルホンアミド

【化311】



C-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-メチルアミン(実施例200b)および塩化イソプロピルスルホニルを、実施例186fに記載された方法に従って処理し、N-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-イソプロピルスルホンアミドを得る。

10

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.40 (d, J=6.82 Hz, 6 H), 3.23 - 3.32 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.45 (s, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 7.09 - 7.17 (m, 1 H), 7.27 (ddd, J=7.6, 1.14 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 8.11 (t, J=2.1 Hz, 1 H), 8.61 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.71 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 344.1431 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₂N₃O₂Sについての計算値: 344.1433].

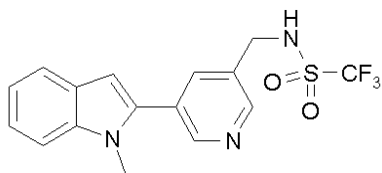
【0521】

実施例203

C, C, C-トリフルオロ-N-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミド

20

【化312】



C-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-メチルアミン(実施例200b)および塩化トリフルオロメタンスルホニルを、実施例186fに記載された方法に従って処理し、C, C, C-トリフルオロ-N-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミドを得る。

30

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.78 (s, 3 H), 4.23 (q, J=9.6 Hz, 2 H), 6.66 (d, J=0.5 Hz, 1 H), 7.04 - 7.13 (m, 1 H), 7.23 (ddd, J=7.7, 1.1 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.04 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 8.56 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.68 (d, J=1.9 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 370.0835 [(M+H)⁺, C₁₆H₁₅F₃N₃O₂Sについての計算値: 370.0837].

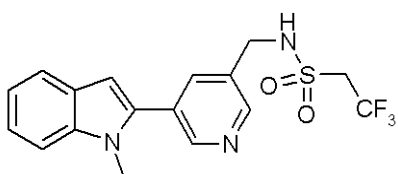
【0522】

実施例204

2, 2, 2-トリフルオロ-エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド

40

【化313】



C-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-メチルアミン(実施例200b)および塩化 2, 2, 2-トリフルオロ-エタンスルホニルを、実施例186fに記載された方法に従って処理し、2, 2, 2-トリフルオロ-エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-

50

アミドを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.78 (s, 3 H), 4.23 (q, $J=9.6$ Hz, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 6.66 (d, $J=0.5$ Hz, 1 H), 7.06 - 7.12 (m, 1 H), 7.23 (ddd, $J=7.7, 1.1$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.04 (t, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.56 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.68 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 384.0999 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 384.0994].

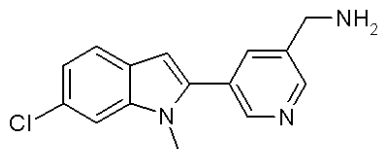
【0523】

実施例 205

(a) C-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-メチルアミン

10

【化314】



2-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-イソインドール-1,3-ジオン(実施例186c)を、実施例186eに記載された方法に従って処理し、C-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-メチルアミンを得る。

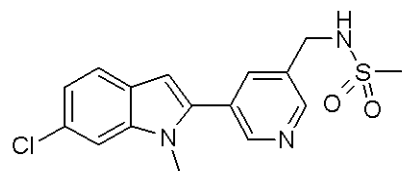
20

MS (ESI) m/z 272.01 $(M+H)^+$.

【0524】

(b) N-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミド

【化315】



30

C-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-メチルアミンおよび塩化メタンスルホニルを、実施例186fに記載された方法に従って処理し、N-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミドを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.03 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.45 (s, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 7.12 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.59 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 8.09 (t, $J=2.2$ Hz, 1 H), 8.63 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.71 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 350.0728 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 350.0730].

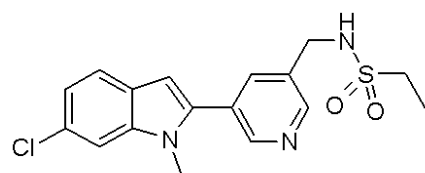
【0525】

実施例 206

40

N-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-エタンスルホンアミド

【化316】



フラスコに、6-クロロ-2-(5-ホルミル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール(実施例126a, 1.2 g, 4.43 mmol)、エタンスルホンアミド(0.7

50

2.6 g, 6.65 mmol)、チタン(IV)イソプロポキシド(2.60 ml, 8.87 mmol)およびトルエン(50 ml)を入れる。反応混合物を一夜還流し、次いで濃縮乾固する。粗製の物質(1.60 g)を、MeOH(24 ml)およびDCM(24 ml)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(0.335 g, 8.87 mmol)を加える。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮する。残渣をDCMに溶かし、水で2回洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮する。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製を行い、N-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-エタンスルホンアミドを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.38 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 3.14 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.43 (s, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 7.12 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 8.10 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.63 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.71 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

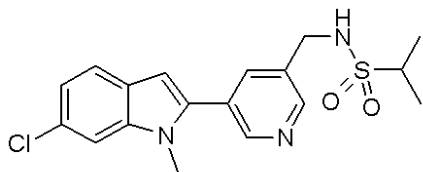
HRMS (ESI) m/z 364.0869 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 364.0887].

【0526】

実施例207

N-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-イソプロピルスルホンアミド

【化317】



C-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-メチルアミン(実施例205a)および塩化 イソプロピルスルホニルを、実施例186fに記載された方法に従って処理し、N-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-イソプロピルスルホンアミドを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.35 (d, $J=6.8$ Hz, 6 H), 3.19 - 3.27 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.40 (s, 2 H), 6.67 (d, $J=0.6$ Hz, 1 H), 7.07 (dd, $J=8.4, 1.8$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 8.06 (t, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.58 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H), 8.66 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

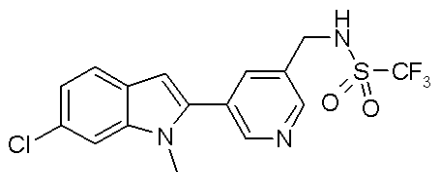
HRMS (ESI) m/z 378.1036 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 378.1043].

【0527】

実施例208

C, C, C-トリフルオロ-N-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミド

【化318】



C-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-メチルアミン(実施例205a)および塩化 トリフルオロメタンスルホニルを、実施例186fに記載された方法に従って処理し、C, C, C-トリフルオロ-N-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミドを得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.80 (s, 3 H), 4.59 (s, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 7.12 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.60 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 8.05 (t, $J=2.1$

Hz, 1 H), 8.63 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.76 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

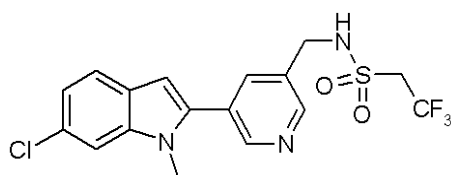
HRMS (ESI) m/z 404.0443 [(M+H)⁺, C₁₆H₁₄ClF₃N₃O₂Sについての計算値: 404.0447].

【0528】

実施例209

2,2,2-トリフルオロエタンスルホン酸 [5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド

【化319】



10

C-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-メチルアミン(実施例205a)および塩化2,2,2-トリフルオロエタンスルホニルを、実施例186fに記載された方法に従って処理し、2,2,2-トリフルオロエタンスルホン酸 [5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミドを得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.75 (d, J=0.6 Hz, 3 H), 4.16 - 4.28 (m, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 6.67 (s, 1 H), 7.07 (ddd, J=8.4, 1.8, 0.8 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.55 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=0.6 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 8.68 (d, J=1.6 Hz, 1 H).

20

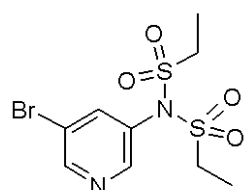
HRMS (ESI) m/z 418.06107[(M+H)⁺, C₁₇H₁₆N₃O₂F₃SClについての計算値: 418.06039].

【0529】

実施例210

(a) ビス-エタンスルホン酸 (5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-アミド

【化320】



30

ジクロロメタン(100ml)中の3-アミノ-5-ブロモ-ピリジン(4.300g, 23.611mmol)の溶液に、塩化エタンスルホニル(6.849g, 70.834mmol)を加え、続いてジ-イソプロピルエチルアミン(16.61ml, 94.445mmol)を加える。混合物を室温で5時間攪拌し、その後、それを酢酸エチルで希釈し、水で2回洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 3:2)、ビス-エタンスルホン酸 (5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-アミドを固体として得る。

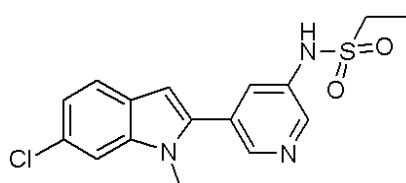
MS (ESI) m/z 359.0 (M+H)⁺.

40

【0530】

(b) エタンスルホン酸 3-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ベンジルアミド

【化321】



50

フラスコに、6-クロロ-1-メチル-インドール-2-ボロン酸(0.165 g, 0.756 mmol)、ビス-エタンスルホン酸(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-アミド(0.200 g, 0.504 mmol)、リン酸カリウム(0.221 g, 1.008 mmol)およびDMF(5 ml)を入れる。フラスコを排気してN₂を3回充填し、Pd(PPh₃)₄(0.029 g, 0.025 mmol)を加える。再度、混合物を排気してN₂を3回充填し、90℃で一夜攪拌する。次いでそれを室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で3回洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-メタノール, 19:1)、さらに、逆相HPLCによって、Xbridge Shield RP18 カラムで、アセトニトリル中0.1% 水性NH₄OHの濃度勾配で精製し、エタンスルホン酸 3-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ベンジルアミドを固体として得る。

10

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.40 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 3.24 (q, J=7.3 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 6.71 (s, 1 H), 7.12 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.59 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.92 (t, J=2.1 Hz, 1 H), 8.47 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=1.8 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 350.0731 [(M+H)⁺, C₁₆H₁₇ClN₃O₂Sについての計算値: 350.0730].

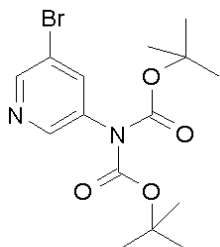
【0531】

実施例 2 1 1

(a) 3-[ビス[[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル]アミノ]-5-ブromo-ピリジン

20

【化322】



アセトニトリル(100 ml)中の5-アミノ-3-ブromo-ピリジン(1.73 g, 10 mmol)およびBoc₂O(4.8 g, 22 mmol)に、環境温度でDMA P(212 mg, 1 mmol)を加え、反応混合物を50℃に加熱し、一夜攪拌する。Boc₂O(2.2 g, 10 mmol)を反応混合物に加え、これを50℃でさらに4時間攪拌する。次いで反応混合物を室温まで冷却する。溶媒を真空で除去し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、3-[ビス[[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル]アミノ]-5-ブromo-ピリジンを白色の固体として得る。

30

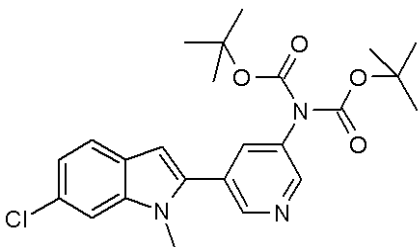
MS (ESI) m/z 374.9 (M+H)⁺.

【0532】

(b) 3-[ビス[[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル]アミノ]-5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン

40

【化323】



フラスコに、3-[ビス[[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル]アミノ]-5-ブromo-ピリジン(1.12 g, 3.0 mmol)、N-メチル-6-クロロインドール-2-ボ

50

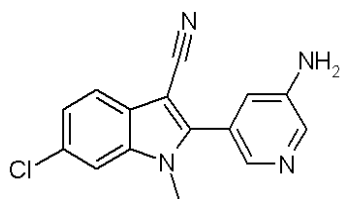
ロン酸(754mg, 3.6mmol)、細かく砕いたリン酸カリウム(1.27g, 6.0mmol)およびDMF(20ml)を入れる。15分間脱気した後、Pd(PPh₃)₄(173mg, 0.15mmol)を加える。フラスコに窒素を吹きつけ、混合物を90℃に加熱し、5時間攪拌する。次いで混合物を室温まで冷却し、水(100ml)に注ぐ。混合物をEtOAcで3回抽出し、合わせた有機相を水(10ml)で2回洗浄する。次いで、有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(酢酸エチルーヘプタン, 0:1から1:9)、3-[ビス[[1,1-ジメチルエチル]オキシ]カルボニル]アミノ]-5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジンを得る。

MS (ESI) m/z 458.1 (M+H)⁺.

【0533】

(c) 2-(5-アミノピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化324】



イソシアヌ酸クロロスルホニル(1.63g, 11.5mmol)を、アセトニトリル(200ml)中の3-[ビス[[1,1-ジメチルエチル]オキシ]カルボニル]アミノ]-5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン(0.91g, 1.99mmol)の溶液に加え、反応混合物を10分間攪拌する。DMF(3ml)を加え、反応混合物を3時間攪拌する。20gのシリカゲルを混合物に加え、溶媒を真空で除去する。得られた固体を65℃で、高真空下、2時間加熱する。混合物を室温まで冷却し、次いでシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-メタノール-トリエチルアミン, 83:8:9)、2-(5-アミノピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.76 (s, 3 H), 5.72 (s, 2 H), 7.15 (t, J=2.3 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=8.5, 1.9 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=2.5 Hz, 1 H).

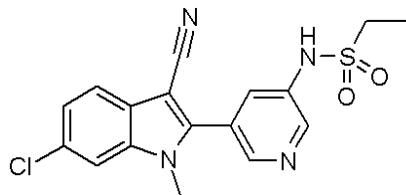
MS (ESI) m/z 283.0 (M+H)⁺.

【0534】

実施例212

エタンスルホン酸 [5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド

【化325】



DCM(15ml)中の2-(5-アミノピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例211, 85mg, 0.3mmol)の溶液に、トリエチルアミン(122mg, 1.2mmol)および塩化エタンスルホニル(77mg, 0.6mmol)を加え、反応混合物を一夜攪拌する。溶媒を除去し、残渣をメタノール(15ml)に再度溶解する。1M 水性NaOH(1ml)を加え、反応混合物を一夜攪拌する。溶媒を真空で除去し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロ

10

20

30

40

50

メタン中のメタノールの濃度勾配)、エタンスルホン酸 [5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミドを固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.25 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 3.23 - 3.33 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 7.36 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.90 (t, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.61 (d, $J=2.3$ Hz, 2 H), 10.43 (s, 1 H).

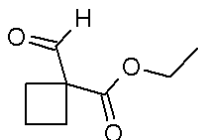
HRMS (ESI) m/z 375.0692 [$(M+H)^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 375.0682].

【0535】

実施例 213

(a) 1-ホルミル-シクロブタンカルボン酸エチルエステル

【化326】



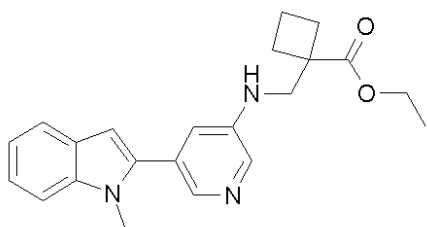
ドライアイス/アセトン浴で冷却したジクロロメタン(100ml)中の1,1'-シクロブタンジカルボン酸ジエチル(9.9 g, 48.4 mmol)の溶液に、DIBAL-H(トルエン中20%wt, 101ml, 121.1 mmol)を、カニューレによって、10分かけて加える。混合物をさらに30分間攪拌し、その後、アセトン浴を氷-水浴に置き換え、激しく攪拌しながら2M 水性HCl(250ml)を注意深く加える。20分間激しく攪拌を続けた後、2つの透明な相を得る。二相を分離し、水相をジクロロメタンで洗浄し、合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 1:0から9:1)、1-ホルミル-シクロブタンカルボン酸エチルエステルを無色の油状物として得る。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.88-2.05 (m, 2 H), 2.45-2.49 (m, 4 H), 4.24 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H), 9.78 (s, 2 H).

【0536】

(b) 1-[[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-メチル]-シクロブタンカルボン酸エチルエステル

【化327】



ジクロロメタン(13ml)中の2-(5-アミノ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール(実施例100, 0.400 g, 1.756 mmol)および1-ホルミル-シクロブタンカルボン酸エチルエステル(0.457 g, 2.633 mmol)の溶液に、酢酸(0.102 g, 1.756 mmol)を加え、混合物を還流する。2時間後、混合物を氷-水浴で冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.175 g, 5.267 mmol)を加える。13時間後、混合物を1.5時間還流し、室温まで冷却し、ジクロロメタンで希釈し、1M

水性NaOHで、水で、そして塩水で洗浄する。合わせた水相をジクロロメタンで1回抽出し、合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 1:1)、1-[[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-メチル]-シクロブタンカルボン酸エチルエステルを油状物として得る。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.99 - 2.12 (m, 4 H), 2.

10

20

30

40

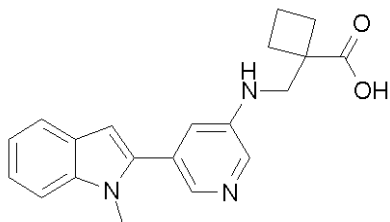
50

4.9 - 2.59 (m, 2 H), 3.53 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 4.12 - 4.18 (m, 1 H), 4.20 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 6.61 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J=2.8, 1.9 Hz, 1 H), 7.15 - 7.19 (m, 1 H), 7.26 - 7.30 (m, 1 H), 7.39 (dd, J=8.2, 0.8 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=1.9 Hz, 1 H).

【0537】

(c) 1-{{5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ}-メチル}-シクロブタンカルボン酸

【化328】



10

THF (2 ml) およびメタノール (1 ml) 中の 1-{{5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ}-メチル}-シクロブタンカルボン酸エチルエステル (0.107 g, 0.288 mmol) の溶液に、水性水酸化リチウム (1 M, 0.58 ml, 0.58 mmol) を加え、溶液を一夜攪拌する。生成物を Xbridge C18 の RP-HPLC によって単離し、0.1% 水性 NH₄OH 中のアセトニトリルの濃度勾配で溶出し、1-{{5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ}-メチル}-シクロブタンカルボン酸を白色粉末として得る。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.74 - 1.86 (m, 1 H), 1.87 - 1.97 (m, 3 H), 2.26 - 2.35 (m, 2 H), 3.33 (br. s., 1 H), 3.39 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 6.60 (s, 1 H), 7.05 - 7.09 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.17 - 7.21 (m, 1 H), 7.50 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

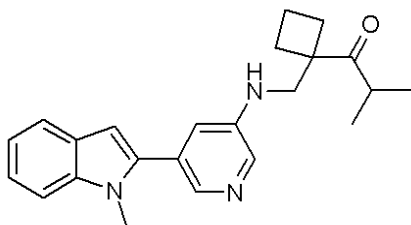
MS (ESI) m/z 336 (M+H)⁺.

【0538】

実施例 214

2-メチル-1-(1-{{5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ}-メチル}-シクロブチル)-プロパン-1-オン

【化329】



40

氷-水浴で冷却した THF (150 ml) 中の 1-{{5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ}-メチル}-シクロブタンカルボン酸エチルエステル (実施例 213 b, 0.45 g, 1.21 mmol) の溶液に、iPrMgCl (THF 中 2.0 M, 2.43 ml, 4.85 mmol) を滴下する。45 分後、混合物を 1 M 水性 NaHSO₄ (5 ml) でクエンチし、飽和水性重炭酸ナトリウムで、そして塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し (ヘプタン-酢酸エチル, 3:2 から 1:1)、続いて Xbridge RP18 の RP-HPLC によって精製し、0.1% 水性 NH₄OH 中のアセトニトリルの濃度勾配で溶出し、2-メチル-1-(1-{{5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ}-メチル}-シクロブチル)-プロパン-1-オンを得る。

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 (d, $J=6.8$ Hz, 6 H), 1.68 - 1.78 (m, 1 H), 1.95 - 2.03 (m, 3 H), 2.31 - 2.41 (m, 2 H), 2.97 - 3.09 (m, 1 H), 3.60 (d, $J=5.7$ Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 5.77 (t, $J=5.7$ Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 7.06 - 7.10 (m, 1 H), 7.16 - 7.25 (m, 2 H), 7.51 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.12 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 362 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

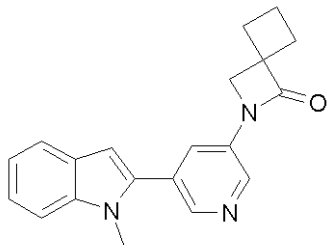
【0539】

実施例 215

2-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-1-オン

10

【化330】



また、実施例 214 に記載された方法により、2-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-1-オンを得る。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.88 - 2.03 (m, 2 H), 2.32 - 2.45 (m, 4 H), 3.77 (s, 3 H), 3.83 (s, 2 H), 6.71 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H), 7.06 - 7.14 (m, 1 H), 7.19 - 7.27 (m, 1 H), 7.54 (m, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 7.85 (dd, $J=2.4, 1.9$ Hz, 1 H), 8.54 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H), 8.68 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 318.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

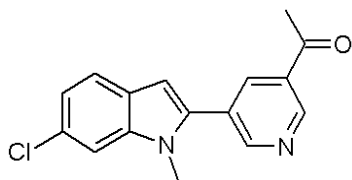
【0540】

実施例 216

(a) 1-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-エタノン

30

【化331】



6-クロロ-1-メチル-インドール-2-ボロン酸および5-アセチル-3-ブロモ-ピリジンを、実施例 100 に記載された方法に従って処理し、1-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-エタノンを得る。

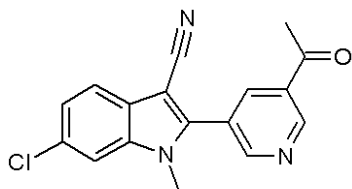
40

MS (ESI) m/z 284.98 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0541】

(b) 2-(5-アセチル-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化 3 3 2】



1-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-エタノンを、実施例 1 2 8 に記載された方法に従って処理し、2-(5-アセチル-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニト

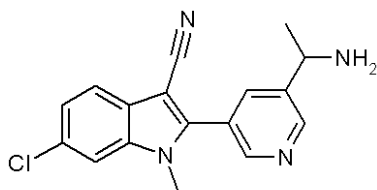
10

リルを得る。
MS (ESI) m/z 310.07 ($M+H$)⁺.

【0 5 4 2】

(c) 2-[5-(1-アミノエチル)-ピリジン-3-イル]-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニト

【化 3 3 3】



20

酢酸アンモニウム(0.567 g, 7.207 mmol)を、MeOH(10 ml)中の2-(5-アセチル-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニト

リル(0.470 g, 1.441 mmol)の溶液に加え、反応物を50℃で48時間攪拌する。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(2.251 g, 10.09 mmol)を加え、反応物を50℃で24時間攪拌する。さらにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(2.251 g, 10.09 mmol)を加え、反応物を50℃でさらに24時間攪拌する。次いでそれを酢酸エチルで希釈し、水で3回洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、6-クロロ-2-[5-(1-ヒドロキシエチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニト

リル、およびそれより少ない量の2-[5-(1-アミノエチル)-ピリジン-3-イル]-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニト

リルを得る。混合物をTHF(5 ml)に再度溶解し、フタルイミド(0.181 g, 1.206 mmol)およびトリフェニルホスフィン(0.172 g, 0.804 mmol)を加え、続いてジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.157 ml, 0.804 mmol)を加える。反応物を室温で4時間攪拌する。次いでそれを酢酸エチルで希釈し、水で3回洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、残渣を得る。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 1:1)、6-クロロ-2-{5-[1-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-エチル]-ピリジン-3-イル}-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニト

リルおよびトリフェニルホスフィンの混合物を得る。混合物をエタノール(5 ml)に再度溶解する。ヒドラジン水和物(65%)(0.411 ml, 8.506 mmol)を加え、反応物を室温で一晩攪拌する。次いでそれを2 M 水性HClで酸性にして、真空で濃縮する。残渣をジクロロメタンに再度溶解し、セライトで濾過して、形成された沈殿物を除く。有機層を水で洗浄する。水層を分離し、4 M 水性NaOHで塩基性にして、次いでジクロロメタンで3回抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、2-[5-(1-アミノエチル)-ピリジン-3-イル]-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニト

リルを固体として得る。

30

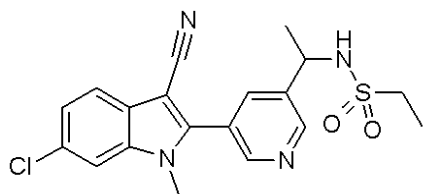
40

MS (ESI) m/z 311.1 ($M+H$)⁺

【0 5 4 3】

50

(d) エタンスルホン酸 {1-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-エチル}-アミド
【化334】



フラスコに、2-[5-(1-アミノエチル)-ピリジン-3-イル]-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(0.072 g, 0.209 mmol)およびジクロロメタン(3 ml)を入れる。塩化エタンスルホニル(0.060 g, 0.525 mmol)およびトリエチルアミン(0.059 ml, 0.417 mmol)を加え、反応物を室温で一夜攪拌する。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を得る。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 1:1)、エタンスルホン酸 {1-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-エチル}-アミドを白色の固体として得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.32 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.65 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 2.96 - 3.15 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.75 - 4.86 (m, 1 H), 7.39 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.20 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 8.80 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.83 (d, J=2.3 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 403.1005 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₀N₄O₂SClについての計算値: 403.0996].

【0544】

(e) (R)および(S)-エタンスルホン酸 {1-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-エチル}-アミド

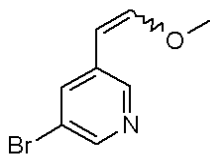
ラセミのエタンスルホン酸 {1-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-エチル}-アミドを、Chiralpak(登録商標) ASカラムを用いたキラルクロマトグラフィーによって分割し、3:2 ヘプタン-エタノール混合物で溶出し、(R)および(S)-エタンスルホン酸 {1-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-エチル}-アミドを得る。保持時間は、分析用Chiralpak(登録商標) ASカラムで、0.8 ml/分で、6.9分および9.2分である。

【0545】

実施例217

(a) 3-ブロモ-5-(2-メトキシビニル)-ピリジン

【化335】



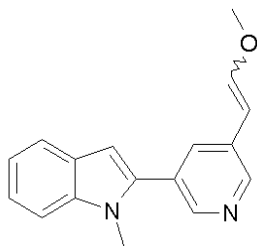
フラスコに、塩化メトキシメチルトリフェニルホスフィン(3.04 g, 8.87 mmol)およびテトラヒドロフラン(20 ml)を入れる。混合物を-78℃まで冷却し、ヘキサメチルジシラザンナトリウム(THF中1 M溶液, 9.60 ml, 9.67 mmol)を滴下する。反応混合物を-78℃で30分間攪拌し、その後、5-ブロモ-ピリジン-3-カルバルデヒド(1.5 g, 8.06 mmol)を加える。混合物を室温まで温め、一夜攪拌する。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 4:1)、3-ブロモ-5-(2-メトキシビニル)-ピリジンのE/Z混合物を無色の油状物として得る。

MS (ESI) m/z 215.95 (M+H)⁺.

【0546】

(b) 2-[5-(2-メトキシビニル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール

【化336】



10

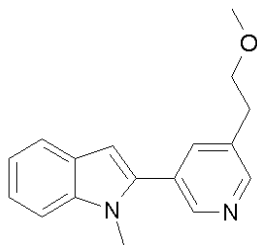
3-ブロモ-5-(2-メトキシビニル)-ピリジンを用いて、実施例106bに記載された方法に従って処理し、2-[5-(2-メトキシビニル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドールのE/Z混合物を油状物として得る。

MS (ESI) m/z 265.20 (M+H)⁺.

【0547】

(c) 2-[5-(2-メトキシエチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール

【化337】



20

フラスコに、2-[5-(2-メトキシビニル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール(0.550 g, 2.08 mmol)およびメタノール(5 ml)を入れる。パラジウム/炭素(0.221 g, 0.208 mmol)を加え、反応混合物を、H₂下、50℃で16時間攪拌する。次いでそれを室温まで冷却し、セライトで濾過する。セライト層をメタノールで徹底的に洗浄する。濾液を真空中で濃縮し、残渣を得る。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 7:3)、2-[5-(2-メトキシエチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドールを油状物として得る。

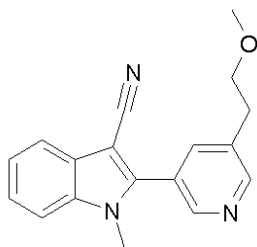
30

MS (ESI) m/z 267.36 (M+H)⁺.

【0548】

(d) 2-[5-(2-メトキシエチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化338】



40

2-[5-(2-メトキシエチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール

50

ールを、実施例 1 2 8 に記載された方法に従って処理し、2-[5-(2-メトキシエチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.09 (t, $J=6.2$ Hz, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 3.76 (t, $J=6.3$ Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 7.36 - 7.42 (m, 1 H), 7.44 - 7.51 (m, 1 H), 7.68 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.75 (dd, $J=7.8, 1.1$ Hz, 1 H), 8.10 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.68 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.74 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H).

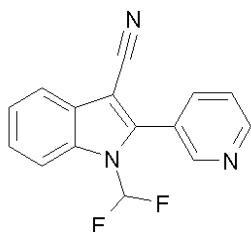
HRMS (ESI) m/z 292.1458 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$ についての計算値: 292.1450].

【0549】

実施例 2 1 8

1-ジフルオロメチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化339】



フラスコに、2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例 8 3 b, 3 4 0 mg, 1.5 5 mmol)および DMF (1 0 ml)を入れ、鉱物油中 6 0 % NaH (6 8 mg, 1.7 1 mmol)を加える。混合物を室温で 2 0 分間攪拌する。反応物の温度を 1 0 0 $^{\circ}\text{C}$ に上げながら $\text{CCl}_2\text{F}_2\text{H}$ を反応混合物に通気する。反応物の温度を 1 5 0 $^{\circ}\text{C}$ まで 3 0 分間上げる。混合物を室温まで冷却し、水 (1 ml)を加える。次いで混合物を濾過し、濾液を、Xbridge C18で精製し、1 : 9 から 9 : 1 アセトニトリル-水の濃度勾配で溶出し、1-ジフルオロメチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.56 (td, $J=7.7, 1.3$ Hz, 1 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H), 7.86 (t, $J=56.6$ Hz, 1 H), 7.86 (dd, $J=37.6, 8.1$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.13 (dt, $J=8.0, 2.0, 1.9$ Hz, 1 H), 8.85 (dd, $J=4.9, 1.6$ Hz, 1 H), 8.87 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H).

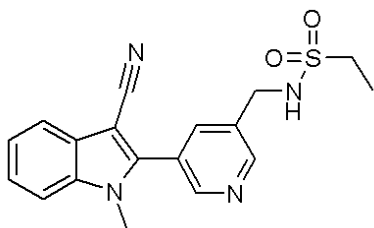
HRMS (ESI) m/z 270.0841 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_3$ についての計算値: 270.0843].

【0550】

実施例 2 1 9

エタンスルホン酸 [5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド

【化340】



2-(5-ホルミル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例 1 2 7)およびエタンスルホンアミドを、実施例 1 7 0 に記載された方法に従って処理し、エタンスルホン酸 [5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミドを得る。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.20 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 3.07 (q, $J=7.4$ Hz, 2 H)

10

20

30

40

50

), 3.79 (s, 3 H), 4.34 (d, J=6.1 Hz, 2 H), 7.34 - 7.38 (m, 1 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H), 7.72 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.75 - 7.82 (m, 2 H), 8.09 (t, J=2.1 Hz, 1 H), 8.77 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.81 (d, J=2.1 Hz, 1 H).

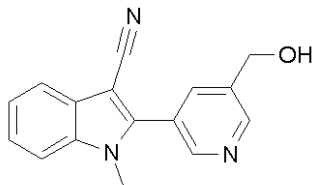
HRMS (ESI) m/z 355.1247 [(M+H)⁺, C₁₈H₁₉N₄O₂Sについての計算値: 355.1229].

【0551】

実施例 220

2-(5-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化341】



10

2-(5-ホルミル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例127)を用いて、実施例219に記載された方法を行い、2-(5-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを反応生成物として得る。

MS (ESI) m/z 264.07 (M+H)⁺.

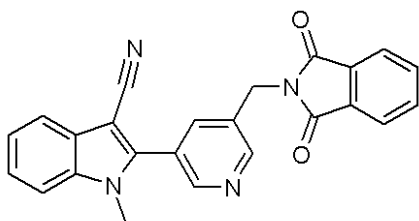
20

【0552】

実施例 221

(a) 2-[5-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化342】



30

THF (5ml)中の2-(5-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例220, 190mg, 0.72mmol)の溶液に、フタルイミド(116mg, 0.79mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(346mg, 1.37mmol)およびトリブチルホスフィン(277mg, 1.37mmol)を連続して加える。混合物を室温で一夜攪拌する。次いで混合物を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 1:0から0:1)、2-[5-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

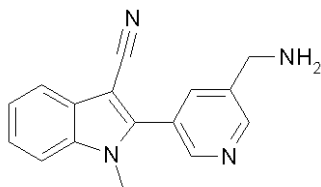
40

MS (ESI) m/z 393.02 (M+H)⁺.

【0553】

(b) 2-(5-アミノメチル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

【化 3 4 3】



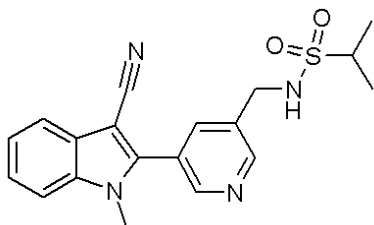
エタノール(15 ml)中の2-[5-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロインドール-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(200 mg, 0.51 mmol)の溶液に、ヒドラジン水和物(327 mg, 10.2 mmol)を加える。混合物を室温で一夜攪拌する。反応混合物をジクロロメタン(100 ml)に注ぎ、水中1 M HClで抽出する。合わせた水相を水中5 M NaOHで塩基性にして、ジクロロメタンで抽出する。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、真空で濃縮し、2-(5-アミノメチル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。これをさらに精製することなく次の工程に用いる。

MS (ESI) m/z 263.27 (M+H)⁺.

【0554】

(c) プロパン-2-スルホン酸 [5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド

【化 3 4 4】



フラスコに、2-(5-アミノメチル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(130 mg, 0.5 mmol)、DBU(304 mg, 2.0 mmol)およびDCE(15 ml)を入れ、塩化イソプロピルスルホニル(142 mg, 1.0 mmol)を加える。混合物を室温で1時間攪拌し、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-メタノール, 1:0から97:3)、プロパン-2-スルホン酸 [5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミドを得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.24 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 3.18 - 3.26 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.37 (d, J=6.1 Hz, 2 H), 7.34 - 7.38 (m, 1 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H), 7.70 - 7.79 (m, 3 H), 8.08 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 8.77 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.81 (d, J=2.3 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 369.1389 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₁N₄O₂Sについての計算値: 369.1385].

【0555】

実施例 2 2 2

トリフルオロメタンスルホン酸 [5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド

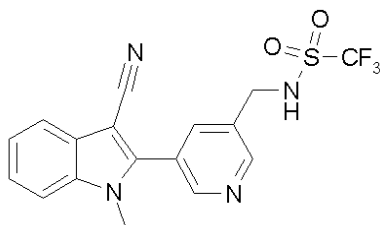
10

20

30

40

【化 3 4 5】



2-(5-ホルミル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例 1 2 7)およびトリフルオロメタンスルホンアミドを、実施例 1 7 0 に記載された方法に従って処理し、トリフルオロメタンスルホン酸 [5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミドを得る。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.79 (s, 3 H), 4.58 (s, 2 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 7.42 - 7.47 (m, 1 H), 7.72 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.10 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.78 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.85 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H), 10.19 (b r. s., 1 H).

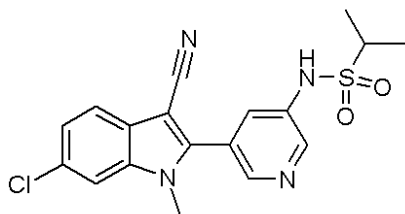
HRMS (ESI) m/z 395.0779 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 395.0790].

【0 5 5 6】

実施例 2 2 3

プロパン-2-スルホン酸 [5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド

【化 3 4 6】



2-(5-アミノ-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例 2 1 1)を、実施例 2 2 1 c に記載された方法に従って処理し、プロパン-2-スルホン酸 [5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミドを得る。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 (d, $J=6.8$ Hz, 6 H), 3.46 (dq, $J=6.8$ Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 7.37 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.93 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.60 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.63 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 10.41 (s, 1 H).

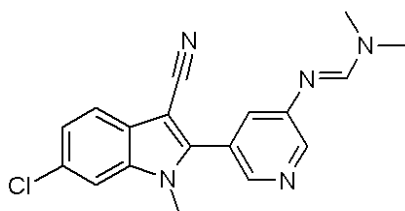
HRMS (ESI) m/z 389.0836 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 389.0839].

【0 5 5 7】

実施例 2 2 4

N'-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-N,N-ジメチルホルムアミジン

【化 3 4 7】



10

20

30

40

50

DMF (5 ml)中の2-(5-アミノ-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(実施例211, 85 mg, 0.3 mmol)の溶液に、鉍物油中60% NaH(48 mg, 1.2 mmol)を加え、続いて塩化プロパン-2-スルホニル(86 mg, 60.6 mmol)を加える。混合物を室温で5時間攪拌する。混合物を濾過し、濾液を、Xbridge C18で精製し、1:9から9:1 アセトニトリル-水の濃度勾配で溶出し、N'-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-N,N-ジメチル-ホルムアミジンを得る。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.98 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 7.35 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1 H), 7.62 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.37 - 8.39 (m, 2 H).

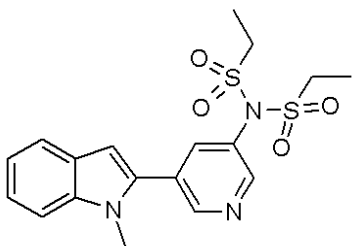
HRMS (ESI) m/z 338.1182 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_5$ についての計算値: 338.1173].

【0558】

実施例225

(a) エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-N-エタンスルホニル-アミド

【化348】



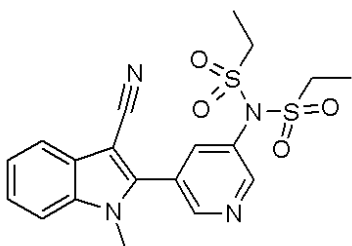
ジクロロメタン(20 ml)中の2-(5-アミノ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール(実施例100)(223 mg, 1.0 mmol)の溶液に、塩化エタンスルホニル(386 mg, 3.0 mmol)およびジ-イソプロピルエチルアミン(517 mg, 4.0 mmol)を加える。混合物を室温で1時間攪拌する。水中の飽和 NaHCO_3 (0.5 ml)およびシリカゲル(10 g)を加え、混合物を真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 1:0から1:9)、エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-N-エタンスルホニル-アミドを得る。

MS (ESI) m/z 408.1 (M+H) $^+$.

【0559】

(b) エタンスルホン酸 [5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-N-エタンスルホニル-アミド

【化349】



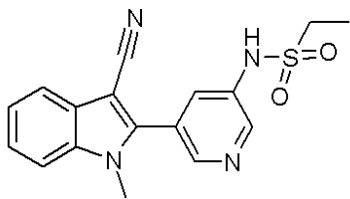
エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-N-エタンスルホニル-アミドを、実施例128に記載された方法に従って処理し、エタンスルホン酸 [5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-N-エタンスルホニル-アミドを得る。

MS (ESI) m/z 432.96 (M+H) $^+$.

【0560】

(c) エタンスルホン酸 [5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド

【化350】



10

DMF (2 ml)、メタノール (10 ml) および水中 5 M NaOH (1 ml) 中の、エタンスルホン酸 [5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-N-エタンスルホニルアミドの溶液を、室温で 1 時間攪拌する。混合物を、Xbridge C18 で精製し、1 : 9 から 9 : 1 アセトニトリル-水の濃度勾配で溶出し、エタンスルホン酸 [5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミドを得る。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.25 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 3.24 - 3.32 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 7.43 (td, $J=7.8, 1.1$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.90 (t, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.58 - 8.62 (m, 2 H), 10.42 (s, 1 H).

20

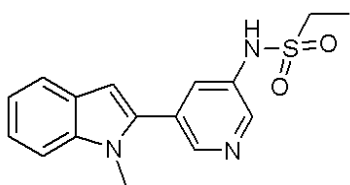
HRMS (ESI) m/z 341.1078 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 341.1072].

【0561】

実施例 226

エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド

【化351】



30

エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-N-エタンスルホニルアミド (実施例 225 a) を、実施例 225 c に記載された方法に従って処理し、エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミドを得る。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.26 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 3.26 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 6.71 (s, 1 H), 7.08 - 7.13 (m, 1 H), 7.20 - 7.27 (m, 1 H), 7.54 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.79 (t, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.48 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 8.56 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 10.23 (s, 1 H).

40

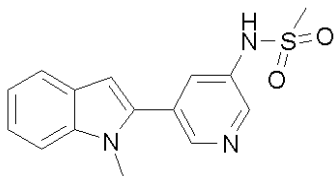
HRMS (ESI) m/z 316.1125 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 316.1120].

【0562】

実施例 227

メタンスルホン酸 [5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド

【化 3 5 2】



2-(5-アミノピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール(実施例 100)および塩化メタンスルホン酸を、実施例 225a および 225c に記載された方法に従って処理し、メタンスルホン酸 [5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミドを得る。

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.15 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 6.71 (s, 1 H), 7.06 - 7.13 (m, 1 H), 7.23 (ddd, $J=8.2, 7.1, 1.1$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.79 (t, $J=2.2$ Hz, 1 H), 8.48 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.58 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 10.18 (s, 1 H).

HRMS: (ESI) m/z 302.0966 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 302.0958].

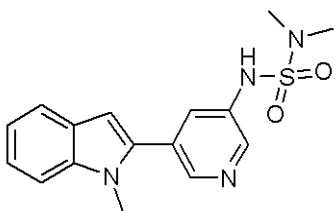
【0 5 6 3】

実施例 228

ジエチルスルファミン酸 5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル-アミド

20

【化 3 5 3】



ジクロロメタン(1ml)中の、2-(5-アミノピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール(実施例 100, 60mg, 0.269mmol)および塩化ジメチルスルファモイル(58mg, 0.403mmol)の溶液に、トリエチルアミン(54mg, 0.537mmol)を加える。一夜攪拌した後、混合物を濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 3:7)、ジエチルスルファミン酸 5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル-アミドを得る。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.77 (s, 6 H), 3.76 (s, 3 H), 6.89 (s, 1 H), 7.07 - 7.12 (m, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 7.53 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.75 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.46 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 8.52 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

HRMS: (ESI) m/z 331.1226 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 331.1223].

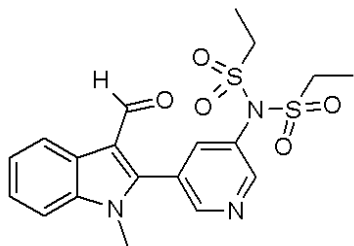
【0 5 6 4】

40

実施例 229

(a) エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-3-カルボキサルデヒド-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-N-エタンスルホンイル-アミド

【化 3 5 4】



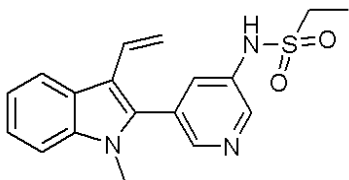
フラスコにDMF(10ml)を入れ、0℃まで冷却する。オキシ塩化リン(0.297ml, 3.19mmol)を加え、反応混合物を0℃で20分間攪拌し、続いてDMF(10ml)中のエタンスルホン酸[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-N-エタンスルホニル-アミド(実施例225a, 1.00g, 2.454mmol)の溶液を添加する。反応混合物を室温で16時間攪拌する。反応を停止させ、飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、酢酸エチルで抽出する。有機層を分離し、水で3回洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥し、真空で濃縮し、エタンスルホン酸[5-(1-メチル-3-カルボキサルデヒド-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-N-エタンスルホニル-アミドを得る。

MS (ESI) m/z 436.2 (M+H)⁺

【0565】

(b) エタンスルホン酸[5-(1-メチル-3-ビニル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド

【化 3 5 5】



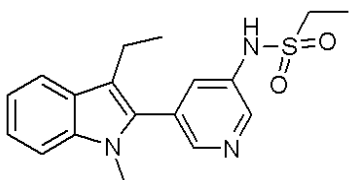
フラスコに、臭化メチルトリフェニルホスフィン(0.492g, 1.378mmol)およびTHF(20ml)を入れる。反応混合物を-78℃まで冷却し、THF中1M NaHMDS(1.515ml, 1.515mmol)を加える。反応物を-78℃で1時間攪拌し、続いてエタンスルホン酸[5-(1-メチル-3-カルボキサルデヒド-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-N-エタンスルホニル-アミド(0.300g, 0.689mmol)を-78℃で添加する。反応混合物を室温まで温め、一夜攪拌する。混合物を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮する。粗製の物質をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘプタン-酢酸エチル, 1:0から0:1)、エタンスルホン酸[5-(1-メチル-3-ビニル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド生成物を得る。

MS (ESI) m/z 342.2 (M+H)⁺

【0566】

(c) エタンスルホン酸[5-(1-メチル-3-エチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド

【化 3 5 6】



10

20

30

40

50

フラスコに、エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-3-ビニル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド (35 mg, 0.082 mmol) および MeOH (5 ml) を入れる。フラスコを排気して N₂ を 3 回吹き付ける。Pd/C (4.36 mg) を加え、反応物を、H₂ 下、50 °C で一夜攪拌する。反応物をセライトで濾過し、セライト層を MeOH で徹底的に洗浄する。濾液を真空で濃縮する。粗製の物質をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し (ジクロロメタン-メタノール, 19 : 1)、続いて Xb ridge C18 を用いて HPLC 精製を行い、10 から 100 % アセトニトリル-水の濃度勾配で溶出し、純粋な生成物であるエタンスルホン酸 [5-(3-エチル-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミドを得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.27 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.40 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 2.76 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 3.25 (q, J=7.3 Hz, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 7.09 - 7.17 (m, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 7.43 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.83 (t, J=2.3 Hz, 1 H), 8.36 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=2.5 Hz, 1 H).

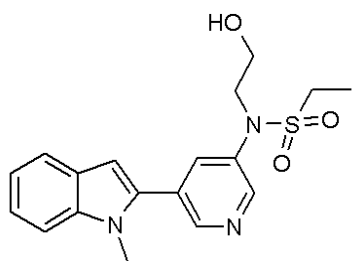
HRMS: (ESI) m/z 344.1435 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₁N₃O₂S についての計算値: 344.1427].

【0567】

実施例 230

エタンスルホン酸 (2-ヒドロキシーエチル)-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド

【化357】



フラスコに、エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド (実施例 226, 200 mg, 0.634 mmol) および DMF (3 ml) を入れる。反応物を 0 °C まで冷却し、水素化ナトリウム (38.0 mg, 0.951 mmol) を加える。反応物を室温で 10 分間攪拌し、次いで 2-クロロエトキシトリメチルシラン (0.154 ml, 0.951 mmol) を加える。反応物を 100 °C で 16 時間攪拌し、次いで室温まで冷却する。1 M 水性 HCl (1 ml) を加え、30 分間攪拌を続ける。混合物を Xb ridge C18 を用いて精製し、10 から 100 % アセトニトリル-水の濃度勾配で溶出し、エタンスルホン酸 (2-ヒドロキシーエチル)-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミドを得る。

MS (ESI) m/z 360.1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.42 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 3.29 (t, 2 H), 3.70 (t, J=5.6 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.96 (t, J=5.6 Hz, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 7.14 (td, J=7.5, 0.9 Hz, 1 H), 7.28 (td, J=7.7, 1.0 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.18 (t, J=2.1 Hz, 1 H), 8.71 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.75 (d, J=1.8 Hz, 1 H).

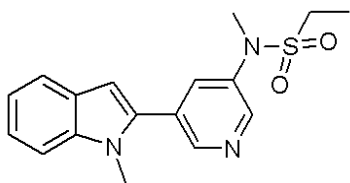
HRMS (ESI) m/z 360.1383 [(M+H)⁺, C₁₈H₁₂N₃O₃S についての計算値: 360.1376].

【0568】

実施例 231

エタンスルホン酸 メチル-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド

【化 3 5 8】



フラスコに、エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド(実施例 2 2 6, 1 0 0 mg, 0.3 1 7 mmol)および DMF (4 ml)を入れる。反応物を 0℃まで冷却し、水素化ナトリウム(1 5.8 5 mg, 0.3 9 6 mmol)を加える。反応物を 0℃で 1 0 分間で攪拌し、次いでヨウ化メチル(5 6.3 mg, 0.3 9 6 mmol)を加える。反応物を室温で 1 時間攪拌する。反応物を水(0.5 ml)でクエンチし、濾過する。濾液をXbridge C18を用いて精製し、1 0 から 1 0 0 % アセトニトリル-水の濃度勾配で溶出し、エタンスルホン酸 メチル-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミドを得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.39 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 3.28 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 6.74 (s, 1 H), 7.14 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.28 (ddd, J=7.6, 1.1 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.13 (t, J=2.1 Hz, 1 H), 8.70 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.70 (d, J=2.5 Hz, 1 H).

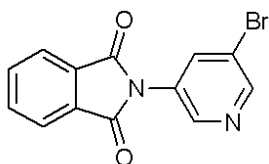
HRMS (ESI) m/z 330.1281 [(M+H)⁺, C₁₇H₁₉N₃O₂Sについての計算値: 330.1270].

【 0 5 6 9】

実施例 2 3 2

(a) 2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン

【化 3 5 9】



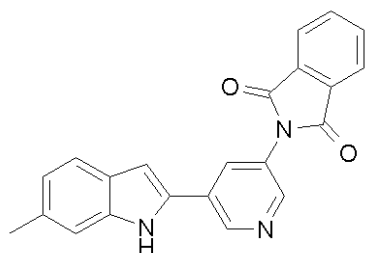
フラスコに、3-アミノ-5-ブロモピリジン(1.0 0 g, 5.7 8 mmol)、無水フタル酸(0.8 5 6 g, 5.7 8 mmol)および酢酸(2 0 ml)を入れる。反応物を一夜還流する。次いで反応物を室温まで冷却し、真空で濃縮する。粗製の物質を酢酸エチルに溶解し、水で 1 回洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオンを得る。

MS (ESI) m/z 305.1 (M+H)⁺

【 0 5 7 0】

(b) 2-[5-(6-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-イソインドール-1,3-ジオン

【化 3 6 0】



2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオンおよびN-Boc-6-メチル-インドールボロン酸を、実施例 1 0 3 に記載された手順に従って処理し、2-[5-(6-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-イソ

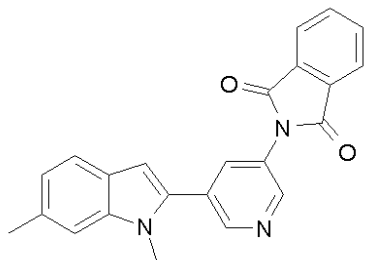
インドール-1,3-ジオンを得る。

MS (ESI) m/z 354.1 (M+H)⁺

【0571】

(c) 2-[5-(1,6-ジメチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-イソインドール-1,3-ジオン

【化361】



10

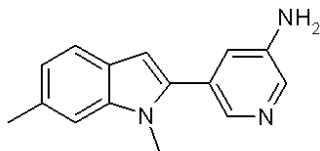
2-[5-(6-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-イソインドール-1,3-ジオンを、実施例114に記載された手順に従って処理し、2-[5-(1,6-ジメチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-イソインドール-1,3-ジオンを得る。

MS (ESI) m/z 368.3 (M+H)⁺

【0572】

20

(d) 5-(1,6-ジメチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミン
【化362】



フラスコに、2-[5-(1,6-ジメチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-イソインドール-1,3-ジオン(1.10g, 2.096mmol)およびEtOH(30ml)を入れる。ヒドラジン(1.316ml, 41.9mmol)を加え、反応混合物を1時間還流する。反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、沈殿物を酢酸エチルで徹底的に洗浄する。濾液を真空中で濃縮する。粗製の物質を1M HCl溶液に溶かし、次いでEtOAcで抽出する。水層を分離し、4M 水性NaOHを用いてpH 14まで塩基性にして、DCMで3回抽出する。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮し、5-(1,6-ジメチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミンを得る。

30

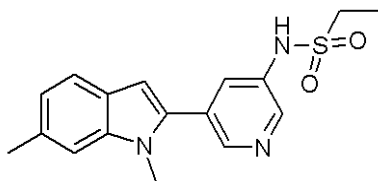
MS (ESI) m/z 238.4 (M+H)⁺

【0573】

(e) エタンスルホン酸 [5-(1,6-ジメチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド

【化363】

40



5-(1,6-ジメチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミンを、実施例225aおよび225cに記載された手順に従って処理し、エタンスルホン酸 [5-(1,6-ジメチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミドを得る。

50

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.40 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 3.26 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 6.65 (s, 1 H), 6.98 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.50 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.93 (t, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.46 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.53 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 330.1285 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 330.1270].

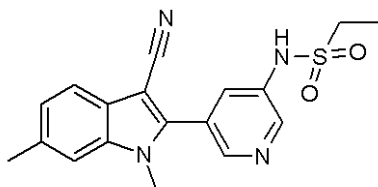
【0574】

実施例 233

エタンスルホン酸 [5-(1,6-ジメチル-3-シアノ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド

【化364】

10



5-(1,6-ジメチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミン(実施例 232 d)を、実施例 225 a、128 および 225 c に記載された手順に従って処理し、エタンスルホン酸 [5-(1,6-ジメチル-3-シアノ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミドを得る。

20

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.39 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 3.22 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 7.22 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.60 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.92 - 7.94 (m, 1 H), 8.39 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.50 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H).

HRMS: (ESI) m/z 355.1230 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 355.1223].

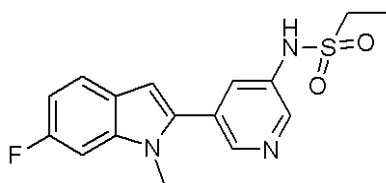
【0575】

実施例 234

エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-6-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド

【化365】

30



6-フルオロ-1-メチル-インドールボロン酸および3-ブロモ-5-アミノピリジンを、実施例 100、225 a および 225 c に記載された手順に従って処理し、エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-6-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミドを得る。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.24 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 3.17 - 3.28 (m, 5 H), 6.53 (d, $J=3.0$ Hz, 1 H), 7.01 (dd, $J=10.2, 8.7$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J=3.3$ Hz, 1 H), 7.60 - 7.68 (m, 2 H), 8.41 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.53 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 10.23 (s, 1 H).

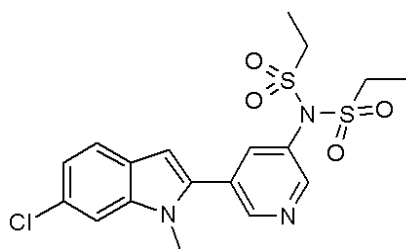
HRMS (ESI) m/z 334.1029 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 334.1020].

【0576】

実施例 235

(a) ビス-エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド

【化 3 6 6】

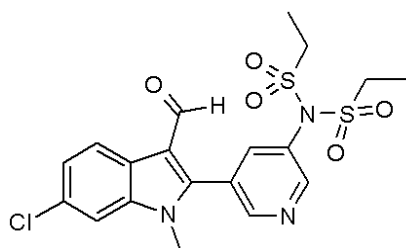


ビス-エタンスルホン酸 (5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-アミド(実施例 210 a) および 6-クロロ-1-メチル-インドール-2-ボロン酸を、実施例 100 に記載された手順に従って処理し、ビス-エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル)-アミドを得る。
MS (ESI) m/z 442.1 (M+H)⁺

【0 5 7 7】

(b) ビス-エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-3-カルボキサルデヒド-6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル)-アミド

【化 3 6 7】

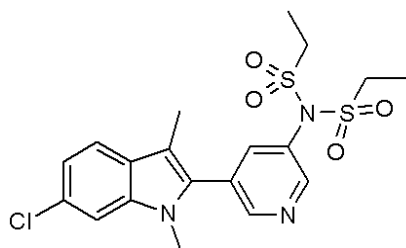


フラスコに DMF (10 ml) を入れ、0 °C まで冷却する。オキシ塩化リン (0.205 ml, 2.178 mmol) を加え、反応混合物を 20 分間攪拌する。ビス-エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル)-アミド (0.875 g, 1.980 mmol) を加え、反応混合物を室温で一夜攪拌する。反応物を飽和水性 NaHCO₃ で洗浄し、酢酸エチルで抽出する。有機層を分離し、水で 3 回洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮し、ビス-エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-3-カルボキサルデヒド-6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル)-アミドを得る。
MS (ESI) m/z 469.9 (M+H)⁺.

【0 5 7 8】

(c) ビス-エタンスルホン酸 [5-(1,3-ジメチル-6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル)-アミド

【化 3 6 8】



フラスコに、ビス-エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-3-カルボキサルデヒド-6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル)-アミド (0.225 g, 0.479 mmol)、ヨウ化亜鉛 (0.2320 g, 0.718 mmol)、NaCN(BH)₃ (0. 50

2.28 g, 3.591 mmol)およびジクロロエタン(5 ml)を入れる。反応物を1.5時間還流する。反応混合物を室温まで冷却し、セライトで濾過する。セライト層をDCMで洗浄する。濾液を1:1の飽和水酸化アンモニウムと飽和塩化アンモニウム溶液を含む緩衝溶液で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、ビス-エタンスルホン酸[5-(1,3-ジメチル-6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル)-アミドを得る。

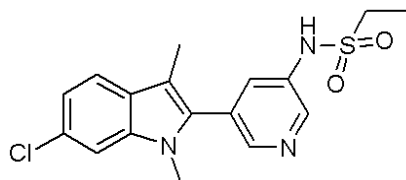
MS (ESI) m/z 455.9 (M+H)⁺

【0579】

(d) エタンスルホン酸[5-(1,3-ジメチル-6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル)-アミド

10

【化369】



ビス-エタンスルホン酸[5-(1,3-ジメチル-6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル)-アミドを、実施例225cに記載された手順に従って処理し、エタンスルホン酸[5-(1,3-ジメチル-6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル)-アミドを得る。

20

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.41 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 3.26 (q, J=7.33 Hz, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 7.12 (dd, J=8.46, 1.89 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.81 - 7.86 (m, 1 H), 8.41 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=2.27 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) m/z 364.0894 [(M+H)⁺, C₁₇H₁₈N₃O₂SClについての計算値: 364.0881].

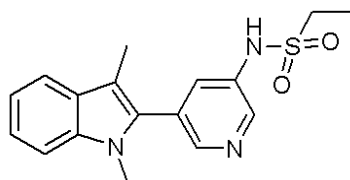
【0580】

実施例236

エタンスルホン酸[5-(1,3-ジメチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル)-アミド

30

【化370】



エタンスルホン酸[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル)-N-エタンスルホニル)-アミド(実施例225a)を、実施例235b、235cおよび225cに記載された手順に従って処理し、エタンスルホン酸[5-(1,3-ジメチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル)-アミドを得る。

40

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.41 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 3.27 (q, J=7.3 Hz, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 7.14 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 7.24 - 7.31 (m, 1 H), 7.43 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.84 (t, J=2.1 Hz, 1 H), 8.42 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.50 (d, J=2.5 Hz, 1 H).

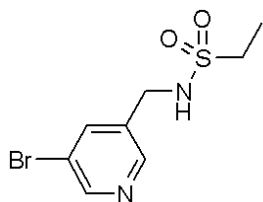
HRMS: (ESI) m/z 330.1276 [(M+H)⁺, C₁₇H₁₉N₃O₂Sについての計算値: 330.1270].

【0581】

実施例237

(a) N-((5-ブロモピリジン-3-イル)メチル)エタンスルホンアミド

【化 3 7 1】



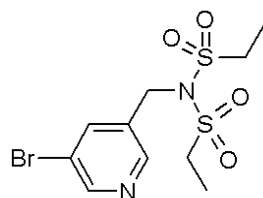
フラスコに、5-ブロモニコチンアルデヒド(1.15 g, 6.18 mmol)、エタンスルホンアミド(1.35 g, 12.37 mmol)およびトルエン(120 ml)を入れ、チタン イソプロポキシド(2.64 g, 9.27 mmol)を滴下する。混合物を120℃で一夜攪拌する。混合物を真空中で濃縮する。残渣をDCM(100 ml)およびMeOH(100 ml)に溶かし、NaBH₄(0.468 g, 12.37 mmol)を0℃で加える。混合物を0℃で30分間攪拌する。次いで水(50 ml)を加え、混合物を5分間攪拌する。懸濁液をセライトのパッドで濾過する。セライト層をDCM(50 ml×3)で洗浄する。濾液を真空中で濃縮する。得られた水相をDCM(500 ml)で抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥し、シリカゲル(20 g)を加え、真空中で濃縮する。残渣をシリカのクロマトグラフィーによって精製し、0から7% MeOH-DCMの濃度勾配で溶出し、N-((5-ブロモピリジン-3-イル)メチル)エタンスルホンアミドを得る。

MS (ESI) m/z 278.9, 280.8, (M+H)⁺.

【0 5 8 2】

(b) N-((5-ブロモピリジン-3-イル)メチル)-N-(エチルスルホニル)エタンスルホンアミド

【化 3 7 2】



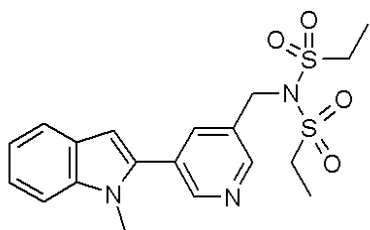
DCM(20 ml)中のN-((5-ブロモピリジン-3-イル)メチル)エタンスルホンアミド(1.8 g, 5.55 mmol)およびトリエチルアミン(1.683 g, 16.64 mmol)の溶液に、0℃で、塩化エタンスルホニル(1.426 g, 11.09 mmol)を加え、混合物を0℃で1時間攪拌する。シリカゲル(10 g)を加え、混合物を真空中で濃縮する。残渣をシリカのクロマトグラフィーによって精製し、0から2% MeOH-DCMで溶出し、N-((5-ブロモピリジン-3-イル)メチル)-N-(エチルスルホニル)エタンスルホンアミドを得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.14 (t, J=7.3 Hz, 6 H), 3.48 (q, J=7.3 Hz, 4 H), 4.92 (s, 2 H), 8.0 (t, J=2.1 Hz, 1 H), 8.59 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.72 (d, J=2.3 Hz, 1 H).

【0 5 8 3】

(c) N-(エチルスルホニル)-N-((5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-イル)メチル)エタンスルホンアミド

【化 3 7 3】



10

20

30

40

50

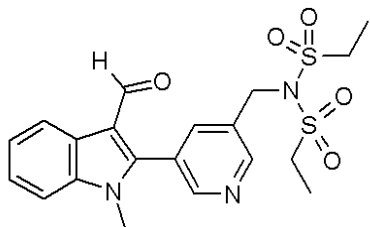
N-((5-ブロモピリジン-3-イル)メチル)-N-(エチルスルホニル)エタンスルホンアミドおよびN-メチル-インドール-2-ボロン酸を、実施例100に記載された手順に従って処理し、N-(エチルスルホニル)-N-((5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-イル)メチル)エタンスルホンアミドを得る。

MS (ESI) m/z 422.0 (M+H)⁺.

【0584】

(d) N-(エチルスルホニル)-N-((5-(3-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-イル)メチル)エタンスルホンアミド

【化374】



10

N-(エチルスルホニル)-N-((5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-イル)メチル)エタンスルホンアミドを、実施例235bに記載された手順に従って処理し、N-(エチルスルホニル)-N-((5-(3-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-イル)メチル)エタンスルホンアミドを得る。

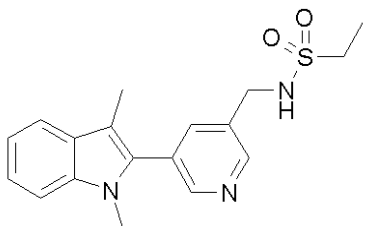
20

MS (ESI) m/z 450.0 (M+H)⁺.

【0585】

(e) N-((5-(1,3-ジメチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-イル)メチル)エタンスルホンアミド

【化375】



30

N-(エチルスルホニル)-N-((5-(3-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-イル)メチル)エタンスルホンアミドを、実施例235cに記載された手順に従って処理し、N-(エチルスルホニル)-N-((5-(1,3-ジメチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-イル)メチル)エタンスルホンアミドを得る。これを、実施例225cに記載された手順に従って処理し、N-((5-(1,3-ジメチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-イル)メチル)エタンスルホンアミドを得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 3.04 (q, J=7.3 Hz, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 4.31 (s, 2 H), 7.10 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.2, 7.0, 1.3 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.87 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 8.61 (dd, J=7.2, 2.2 Hz, 2 H).

40

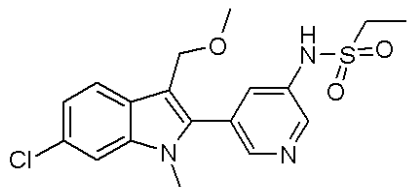
HRMS: (ESI) m/z 344.1442 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₂N₃O₂Sについての計算値: 344.1427].

【0586】

実施例238

(a) エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-3-メトキシメチル-6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド

【化 3 7 6】



ビス-エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-3-カルボキサルデヒド-6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル)-アミド(実施例 2 3 5 b, 0.150 g, 0.319 mmol)をメタノール(5 ml)に溶解し、0℃まで冷却する。NaBH₄(0.019 g, 0.798 mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌する。4 M 水性 NaOH(1 ml)を加え、反応物を室温で1時間攪拌する。次いでメタノールを真空で除去する。粗製の物質をDCMに溶かし、水で2回洗浄する。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、真空で濃縮する。粗製の物質をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン-メタノール, 9:1)、ビス-エタンスルホン酸 [5-(1-メチル-3-メトキシメチル-6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イル)-アミドを得る。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.41 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 3.28 (q, J=7.3 Hz, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 4.54 (s, 2 H), 7.18 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.93 (t, J=2.3 Hz, 1 H), 8.48 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=2.5 Hz, 1 H).

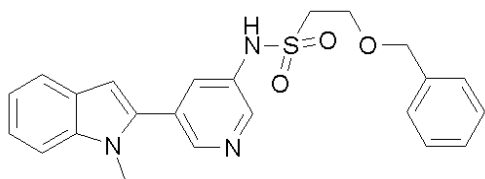
HRMS: (ESI) m/z 394.0990 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₀N₃O₃SClについての計算値: 394.0986].

【0 5 8 7】

実施例 2 3 9

(a) 2-(ベンジルオキシ)-N-(5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-イル)エタンスルホンアミド

【化 3 7 7】



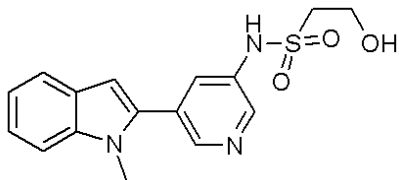
DCM(6 ml)中の5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-アミン(実施例 1 0 0, 150 mg, 0.672 mmol)およびトリエチルアミン(272 mg, 2.69 mmol)の溶液に、DCM(2 ml)中の塩化 2-クロロエタンスルホン(274 mg, 1.68 mmol)を0℃で滴下する。混合物を0℃で1時間攪拌する。シリカゲル(5 g)を加え、混合物を濃縮する。溶出後、生成物を含むフラクションを濃縮して、残渣を得る。これをベンジルアルコール(20 ml)に再度溶解する。鉱物油中60% NaHを加える。混合物を70℃で1日間攪拌する。次いで混合物を濾過し、濾液をXbridge C18で精製し、1:9から9:1 アセトニトリル-水の濃度勾配で溶出し、2-(ベンジルオキシ)-N-(5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-イル)エタンスルホンアミドを得る。

MS (ESI) m/z 422.1 (M+H)⁺.

【0 5 8 8】

(b) 2-ヒドロキシ-N-(5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-イル)エタンスルホンアミド

【化 3 7 8】



フラスコに、2-(ベンジルオキシ)-N-(5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-イル)エタンスルホンアミド(90mg, 0.214mmol)およびMeOH(5ml)を入れ、フラスコにN₂を吹き付ける。10% Pd/C(22.7mg, 0.021mmol)を混合物に加える。フラスコにH₂を吹きつけ、H₂雰囲気下、50℃で一夜で

10

攪拌する。混合物を濾過し、濾液をシリカのクロマトグラフィーによって精製し、0から4% メタノール-DCMの濃度勾配で溶出し、2-ヒドロキシ-N-(5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-イル)エタンスルホンアミドを得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.37 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.80 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 4.96 (br. s., 1 H), 6.70 (s, 1 H), 7.10 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 7.23 (td, J=7.6, 1.1 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.79 (t, J=2.3 Hz, 1 H), 8.47 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 10.12 (br. s., 1 H).

HRMS: (ESI) m/z 332.1072 [(M+H)⁺, C₁₆H₁₈N₃O₃Sについての計算値: 332.1063].

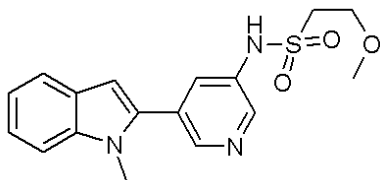
20

【0 5 8 9】

実施例 2 4 0

2-メトキシ-N-(5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-イル)-エタンスルホンアミド

【化 3 7 9】



30

フラスコに、5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-アミン(実施例100, 22mg, 0.10mmol)、DCM(2ml)およびTEA(20mg, 0.20mmol)を入れる。DCM(0.5ml)中の塩化2-クロロエタンスルホン(16mg, 0.10mmol)を、0℃で滴下する。混合物を室温で週末にかけて攪拌する。溶媒を真空で除去し、メタノール(2ml)および5M 水性NaOH(3ml)を加える。混合物を60℃で一夜攪拌し、真空で濃縮し、残渣をDCMで抽出する。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮する。残渣をシリカのクロマトグラフィーで精製し、0から5% メタノール-DCMの濃度勾配で溶出し、2-メトキシ-N-(5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-イル)エタンスルホンアミドを得る。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.18 (s, 3 H), 3.51 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.70 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 6.70 (d, J=0.5 Hz, 1 H), 7.10 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 1 H), 7.23 (ddd, J=8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.78 (t, J=2.3 Hz, 1 H), 8.46 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

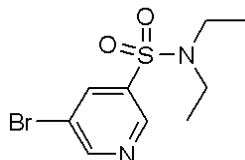
HRMS: (ESI) m/z 346.1251 [(M+H)⁺, C₁₇H₂₀N₃O₃Sについての計算値: 346.1225].

【0 5 9 0】

実施例 2 4 1

(a) 5-ブロモ-N,N-ジエチルピリジン-3-スルホンアミド

【化 3 8 0】



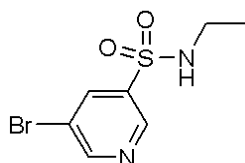
DMF (1 ml)中の5-ブロモピリジン-3-スルホンアミド(237 mg, 1 mmol)および K_2CO_3 (276 mg, 2 mmol)の懸濁液に、DMF (5 ml)中のヨードエタン(156 mg, 1 mmol)を、シリンジポンプを介して、2時間かけて加える。次いで混合物を室温で一夜攪拌する。DMF (1 ml)中のヨードエタン(0.020 ml, 0.2 mmol)を滴下する。混合物を週末にかけて攪拌し、濾過する。濾液をXterra RP18によって精製し、1:9から9:1 アセトニトリル-水の濃度勾配で溶出し、5-ブロモ-N,N-ジエチルピリジン-3-スルホンアミドを得る。

MS (ESI) m/z 293.0, 295.1 ($M+H$)⁺.

【0 5 9 1】

(b) N-エチル-5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド

【化 3 8 1】



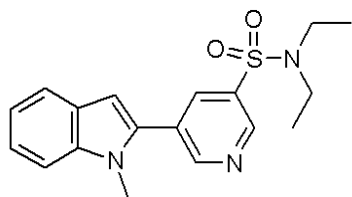
また、実施例 2 4 1 aに記載された方法により、N-エチル-5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミドを反応生成物として得る。

MS (ESI) m/z 265.0, 267.0 ($M+H$)⁺.

【0 5 9 2】

(c) N,N-ジエチル-5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド

【化 3 8 2】



フラスコに、1-メチル-1H-インドール-2-イルボロン酸(90 mg, 0.512 mmol)、5-ブロモ-N,N-ジエチルピリジン-3-スルホンアミド(100 mg, 0.341 mmol)およびポリマー担持Pd(PPh_3)₄(189 mg, 0.017 mmol)を入れ、フラスコにN₂を5分間吹き付ける。1,4-ジオキサン(10 ml)および水中2M K_2CO_3 (0.512 ml, 1.023 mmol)を、N₂下に加え、混合物を、N₂下、90℃で2時間攪拌する。次いで、混合物を室温まで冷却し、DMF (4 ml)を加える。混合物を真空で濃縮し、残渣を濾過し、濾液をXterra RP18によって精製し、1:9から9:1 アセトニトリル-水の濃度勾配で溶出し、N,N-ジエチル-5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミドを得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.10 (t, J=7.1 Hz, 6 H), 3.29 (d, J=7.1 Hz, 4 H), 3.80 (s, 3 H), 6.85 (s, 1 H), 7.08 - 7.14 (m, 1 H), 7.26 (td, J=7.71, 1.26 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=8.3, 0.5 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.33 (t, J=2.1 Hz, 1 H), 9.00 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 9.10 (d, J=2.2 Hz, 1 H).

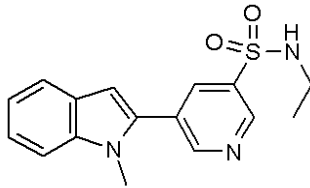
HRMS: (ESI) m/z 344.1428 [($M+H$)⁺, C₁₈H₂₂N₃O₂Sについての計算値: 344.1427].

【0593】

実施例242

N-エチル-5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド

【化383】



10

N-エチル-5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミドを、実施例241cに記載された方法に従って処理し、N-エチル-5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミドを得る。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.02 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 2.92 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 6.83 (s, 1 H), 7.12 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H), 7.26 (td, $J=7.6, 1.1$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.31 (t, $J=2.2$ Hz, 1 H), 8.97 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 9.08 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H).

HRMS: (ESI) m/z 316.1126 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 316.1114].

【0594】

20

実施例243: アルドステロン合成酵素阻害についてのin vitroアッセイ

本発明の化合物の活性は、当技術分野で周知の下記のin vitro法によってアッセイされ得る。Fiebeler, A et al. (2005), "Aldosterone Synthase Inhibitor Ameliorates Angiotensin II-Induced Organ Damage", Circulation, 111:3087-3094を参照のこと。

【0595】

特に、in vitroでのアルドステロンおよびコルチゾールの分泌の阻害は、下記のアッセイによって決定され得る。

細胞株NCI-H295Rは、始めは副腎皮質癌から単離され、文献において、ステロイドホルモンの刺激性分泌およびステロイド合成に必須の酵素の存在により特徴付けられている。細胞は、帯状の未分化ヒト胎児副腎皮質細胞の生理学的性質を示すが、成人の副腎において3種の表現型として区別可能な領域中で形成されるステロイドホルモンを産生する能力を有する。従って、NCI-H295R細胞は、CYP11B2(アルドステロン合成酵素)およびCYP11B1(ステロイド11-ヒドロキシラーゼ)を有する。

30

【0596】

ヒト副腎皮質癌NCI-H295R細胞株は、American Type Culture Collection (Manassas, VA)から得られる。インシュリン/トランスフェリン/セレン(ITS)-Aサプリメント(100×)、DMEM/F12、抗生物質/抗真菌剤(100×)およびウシ胎児血清(FCS)は、Invitrogen (Carlsbad, CA)から購入する。抗マウスPVTシンチレーション近接アッセイ(SPA)ビーズおよびNBS96ウェルプレートは、それぞれAmersham (Piscataway, NJ)およびCorning (Acton, MA)から購入する。透明底96ウェル平底プレートは、Costar (Corning, NY)から購入する。アルドステロンおよびアンジオテンシン(Ang II)は、Sigma (St. Louis, MO)から購入する。D-[1,2,6,7- ^3H (N)]アルドステロンおよび[1,2,6,7- ^3H (N)]コルチゾールは、PerkinElmer (Boston, MA)から購入する。Nu-serumは、BD Biosciences (Franklin Lakes, NJ)の製品である。

40

【0597】

アルドステロンおよびコルチゾール活性のin vitroでの測定のために、ヒト副腎皮質癌NCI-H295R細胞を、10% FCS、2.5% Nu-serum、1 μg ITS/mlおよび1×抗生物質/抗真菌剤を添加したDMEM/F12を含む100 μl の増殖培地中、25,000細胞/ウェルの密度で、NBS96ウェルプレートに播種する。37°Cで、5% CO_2 /95% 空気の雰囲気下で3日間培養した後、培地を交換する。翌日、

50

細胞を100 μlのDMEM/F12で濯ぎ、細胞刺激剤および種々の濃度の化合物を含む100 μlの処置培地と共に、各4つのウェルで、37℃で24時間インキュベートする。試験物質は、0.2 nMから16 μMの範囲の濃度で加える。用いられ得る細胞刺激剤は、アンジオテンシン-II (1 μM)、カリウムイオン(16 mM)、フォルスコリン(10 μM)または2つの刺激剤の組み合わせである。インキュベーション終了後、ラジオイムノアッセイにおいて、市販の特異的モノクローナル抗体によって、製造者の説明書に従って、培養培地へのアルドステロンおよびコルチゾールの排出を検出し、定量し得る。

【0598】

アルドステロンの測定はまた、96ウェルプレートフォーマットを用いて行われ得る。各試験サンプルを、0.02 μCiのD-[1,2,6,7-3H(N)]アルドステロンおよび0.3 μgの抗アルドステロン抗体と共に、0.1% Triton X-100、0.1% ウシ血清アルブミン、および12% グリセロールを含むリン酸緩衝食塩水(PBS)中、総容積200 μlで、室温で1時間インキュベートする。次いで、抗マウスPVT SPAビーズ(50 μl)を各ウェルに加え、室温で一夜インキュベートした後、Microbetaプレート計数器で計数する。既知量のホルモンを用いて作製した標準曲線と比較することによって、各サンプル中のアルドステロンの量を計算する。[1,2,6,7-3H(N)]コルチゾールを用いる以外、アルドステロンの測定と同様の方法で、コルチゾールの測定を行い得る。

【0599】

添加された試験化合物による各酵素の阻害の指標として、ステロイド放出の阻害を用い得る。IC₅₀によって特徴付けた阻害プロットの手段によって、化合物による酵素活性の用量依存性阻害を計算する。データに重み付け(data weighting)せずに阻害プロットを構築するために、有効な試験化合物におけるIC₅₀値を単回帰分析によって確かめる。最小二乗法を用いて4変数ロジスティック関数を生データにフィットさせることによって、阻害プロットを計算する。4変数ロジスティック関数の等式を以下の通り計算する。

$$Y = (d-a) / ((1 + (x/c)^b) + a)$$

式中、a=最小値；b=傾き；c=IC₅₀、d=最大値；x=阻害濃度。

【0600】

表1：化合物の阻害活性

10

20

【表 2】

実施例	アルドステロン 細胞分泌 I C ₅₀ (nM)	コルチゾール 細胞分泌 I C ₅₀ (nM)
6	1	7
15	27	447
33	14	662
42	30	600
65	10	240
90	40	400
101	2	37
106	85	530
107	9	220
123	78	650
138	43	326
171	3	168
180	2	3
186	21	390
192	4	20
196	3	19
206	2	213
209	23	788
214	56	377
216 (一方のエナンチオマー)	32	600
216 (他方のエナンチオマー)	35	1230
217	4	22
226	36	345
228	105	> 1000
229	5	125
231	2	51
236	21	1100
237	5	1611
238	44	> 1000
242	23	> 1000

【0601】

等価物

慣例の実験のみを用いて、本明細書に記載された具体的な手順の多くの等価物が当業者により認識され、確認され得る。このような等価物は、本発明の範囲内であり、請求の範囲に含まれると考えられる。特許、特許明細書および他の文献の適切な成分、工程および方法が、本発明およびその態様のために選択され得る。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	7/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1
			A 6 1 P	43/00	1 2 1

(72)発明者 クリストファー・アダムス
アメリカ合衆国02139マサチューセッツ州ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア400番、
ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッ
ド

(72)発明者 フ・キーイン
アメリカ合衆国02139マサチューセッツ州ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア400番、
ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッ
ド

(72)発明者 レスリー・ワイトン・マクワイア
アメリカ合衆国02139マサチューセッツ州ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア400番、
ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッ
ド

(72)発明者 ジュリアン・パピヨン
アメリカ合衆国02139マサチューセッツ州ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア400番、
ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッ
ド

審査官 吉門 沙央里

(56)参考文献 米国特許第03468894 (US, A)
特開昭58-092677 (JP, A)
国際公開第2007/147874 (WO, A1)
特開昭59-225181 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 4 0 1 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 0 0
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
CApl us / REG I S T R Y (STN)