

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-144679

(P2013-144679A)

(43) 公開日 平成25年7月25日(2013.7.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14 C S P	4 C 0 5 0
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 1 1 1	4 C 0 6 3
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	4 C 0 6 5
A61P 35/02 (2006.01)	A61P 35/02	4 C 0 8 6
C07D 403/14 (2006.01)	C07D 403/14	4 H 0 4 9
審査請求 未請求 請求項の数 12 O L (全 255 頁) 最終頁に続く		

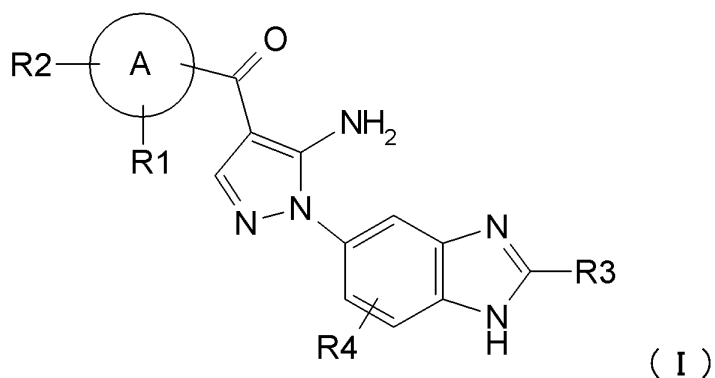
(21) 出願番号	特願2013-17346 (P2013-17346)	(71) 出願人	000003311
(22) 出願日	平成25年1月31日 (2013.1.31)		中外製薬株式会社
(62) 分割の表示	特願2011-525936 (P2011-525936) の分割		東京都北区浮間5丁目5番1号
原出願日	平成22年8月5日 (2010.8.5)	(71) 出願人	591003013
(31) 優先権主張番号	特願2009-184822 (P2009-184822)		エフ・ホフマン・ラ ロシュ アーゲー
(32) 優先日	平成21年8月7日 (2009.8.7)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		E AKTIENGESELLSCHAFT
			スイス・シーエイチー4070バーゼル・
			グレンツアーヘルストラッセ124
		(74) 代理人	100102978
			弁理士 清水 初志
		(74) 代理人	100102118
			弁理士 春名 雅夫
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 アミノピラゾール誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】線維芽細胞増殖因子受容体 (F G F R) ファミリーキナーゼを癌組織内で阻害することができる低分子化合物の提供。

【解決手段】下記式 (I) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩；



(式中、R₁、R₂、R₃およびR₄は、それぞれ独立に、水素等を示す。)

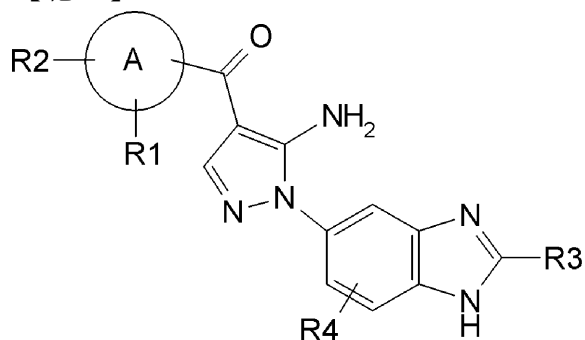
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の一般式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩：

【化 1】



(I)

(式中、 $R_1 \sim R_4$ は、それぞれ独立に以下の基を示す；

R_1 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5～10 員ヘテロアリールもしくは 3～10 員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

R_2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5～10 員ヘテロアリールもしくは 3～10 員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

または R_1 および R_2 は、それらが結合している原子と一緒に、3～10 員ヘテロシクリルまたは 5～10 員ヘテロアリールを形成し、ここで該ヘテロシクリルまたは該ヘテロアリールは、ハロゲンで置換されていてもよく；

R_3 は水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-(CH_2)_nZ_1$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-OR_5$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

A は、5～10 員ヘテロアリール環または C_{6-10} アリール環であり；

R_5 は C_{1-5} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-3} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ (C_{1-4} ア

10

20

30

40

50

ルキル) アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3~10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、3~10員ヘテロシクリル、5~10員ヘテロアリール、5~10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキルを示し；

R_6 および R_7 は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、3~10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5~10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキル、 C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3~10員ヘテロシクリル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ (C_{1-4} アルキル) アミノ C_{1-4} アルキルまたはシアノ (C_{1-3} アルキル) を示すか、または R_6 および R_7 は、それらが結合している窒素原子と一緒になって3~10員ヘテロシクリルまたは5~10員ヘテロアリールを形成し；

n は1~3を示し；

R_8 および R_9 は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキルまたはハロゲンを示すか、または R_8 および R_9 は、それらが結合している炭素原子と一緒になって脂環式環を形成してもよく；

Z_1 は、水素、 $NR_{10}R_{11}$ 、-OH、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3~10員ヘテロシクリルもしくは5~10員ヘテロアリールを示し；

R_{10} および R_{11} は、同一でも異なってもよく、それぞれ C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル) または C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキルを示すか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒になって3~10員ヘテロシクリルまたは5~10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{12} および R_{13} は同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール、3~10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3~10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5~10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、3~10員脂環式環、5~10員ヘテロアリールまたは3~10員ヘテロシクリルを示すか、または R_{12} および R_{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3~10員ヘテロシクリルもしくは5~10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{14} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5~10員ヘテロアリールもしくは3~10員ヘテロシクリルを示し；

R_{15} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5~10員ヘテロアリールもしくは3~10員ヘテロシクリルを示し；

R_{16} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5~10員ヘテロアリールもしくは3~10員ヘテロシクリルを示し；

R_{17} は、水素または C_{1-4} アルキルを示し；

R_{18} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハ

10

20

30

40

50

ロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよいC₆-1₀アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₁₉は、水素、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₀は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₁は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₂は、水素、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄ハロアルキルを示し；

R₂₃は、水素、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₄は、水素、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄ハロアルキルを示し；

R₂₅は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₆およびR₂₇は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシC₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリールC₁₋₄アルキル、3～10員ヘテロシクリルC₁₋₃アルキル、5～10員ヘテロアリールC₁₋₃アルキル、シアノ(C₁₋₃アルキル)、C₁₋₃アルキルスルホニルC₁₋₄アルキル、または3～10員脂環式環を示すか、またはR₂₆およびR₂₇は、それらが結合している窒素原子と一緒に3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R₂₈およびR₂₉は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシC₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリールC₁₋₄アルキル、3～10員ヘテロシクリルC₁₋₃アルキル、5～10員ヘテロアリールC₁₋₃アルキル、シアノ(C₁₋₃アルキル)、C₁₋₃アルキルスルホニルC₁₋₄アルキル、または3～10員脂環式環を示すか、またはR₂₈およびR₂₉は、それらが結合している窒素原子と一緒に3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R₃₀は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₃₁は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₃₂は、C₁₋₄アルキルまたはC₆₋₁₀アリールを示し；

<P群>

ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、-OH、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃ハロアルコキシ、3～10員ヘテロシクリルアミノ、-SO₂R₁₆、-CN、-NO₂、および3～10員ヘテロシクリル。

<Q群>

ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、-OH、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₆モノヒドロキシアルキル、C₁₋₆ジヒドロキシアルキルまたはC₁₋₆トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリルアミン、-SO₂R₁₆、-CN、-NO₂、C₃₋₇シクロアルキル、-COR₁₉、およびC₁₋₄アルキルで置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル。

【請求項2】

前記Aがベンゼン、インドール、アザインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、

ベンゾチアゾール、キノリンまたはピロールである、請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

前記 R₃ が、水素、C₁ - 4 アルキル、C₆ - 10 アリール C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 3 ペルフルオロアルキルを示す、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

前記 R₄ が、水素、ハロゲン、C₁ - 3 アルキル、C₁ - 3 ペルフルオロアルキル、シアノ、メタンスルホニル、ヒドロキシル、アルコキシまたはアミノを示す、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 5】

以下の群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

(1) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(2) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ピロリジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(3) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

20

(4) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-イル)-メタノン；

(5) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ピペラジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(6) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

30

(7) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

(8) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-クロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(9) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ブロモ-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(10) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-ヨード-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

40

(11) 2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-カルボニトリル；

(12) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ブロモ-5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(13) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-エチニル-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

50

(14) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(15) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(16) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(17) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-クロロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(18) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-クロロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(19) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-クロロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(20) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(21) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(22) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(23) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-ブロモ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(24) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(25) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-メチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(26) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(27) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(28) 2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-カルボン酸(2,2,2-トリフルオロエチル)-アミド;

(29) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(30) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(6-トリフルオロメチルピリジン-2-イル

10

20

30

40

50

) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(31) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(32) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(4-メチル-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(33) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(34) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(35) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(36) [5-アミノ-1-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(37) 2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル] - 1H-インドール-6-カルボン酸;

(38) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-ヒドロキシメチル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(39) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - {6-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ] - 1H-インドール-2-イル} - メタノン;

(40) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(3-メチル-オキセタン-3-イルメトキシ)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(41) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(3-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(42) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-{[ビス-(2-メトキシエチル)-アミノ]-メチル} - 1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(43) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - {6-[(メチルプロパ-2-イニル-アミノ)-メチル] - 1H-インドール-2-イル} - メタノン;

(44) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(45) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(2,5-ジメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(46) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(3,3-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(47) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-((S)-3-メチル-モルホリン-4-イルメ

10

20

30

40

50

チル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(48) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (6-ブロモ-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(49) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (5-ヨード-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(50) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) - メタノン;

(51) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (5-ブロモ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(52) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (6-ヨード-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(53) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (4-メチル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(54) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (4-イソプロピル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(55) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(2-フルオロフェニル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(56) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (5-ベンジル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(57) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(2-トリフルオロメチルフェニル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(58) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(3-フルオロフェニル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(59) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(3-トリフルオロメチルフェニル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(60) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (4-エチル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(61) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (5H-[1, 3] ジオキソロ [4, 5-f] インドール-6-イル) - メタノン;

(62) [5-アミノ-1-(7-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(63) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(4-トリフルオロメチルフェニル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(64) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) -

10

20

30

40

50

1 H-ピラゾール-4-イル] - (5-ブトキシ-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(65) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5 - (1-メチル-ピペリジン-4-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(66) N- {2 - [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボニル] - 1 H-インドール-6-イル} - メタンスルホンアミド;

(67) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(68) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (6-ブチル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(69) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (1-メチル-1 H-ピラゾール-4-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(70) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (5-メトキシ-ピリジン-3-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(71) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (2-メトキシ-ピリジン-3-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(72) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (6-シクロプロピル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(73) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (2-メトキシ-フェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(74) 5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (6-フェニル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(75) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (5-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(76) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (6-イソプロピル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(77) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (6-ピリジン-2-イル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(78) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (5-シクロプロピル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(79) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (6-ピリダジン-3-イル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(80) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (5-イソプロポキシ-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

10

20

30

40

50

(81) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(2-メトキシ-エトキシ)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(82) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-シクロプロピルメトキシ-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(83) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (2, 2-ジフルオロ-5H-[1, 3] ジオキソロ [4, 5-f] インドール-6-イル) - メタノン;

(84) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(85) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(86) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(6-モルホリン-4-イル-ピリダジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(87) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-クロロ-6-シクロプロピルメトキシ-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(88) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(89) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-ピリダジン-4-イル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(90) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (3-フルオロ-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(91) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(92) 2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル] - 1H-インドール-6-カルボニトリル;

(93) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(94) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-ピペリジン-4-イル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(95) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(R)-3-フルオロ-ピロリジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(96) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-フルオロ-5-ピペリジン-4-イル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(97) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-フルオロ-5-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

10

20

30

40

50

(98) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(99) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-フルオロ-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(100) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-ピリジン-3-イル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(101) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(102) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-ピリジン-3-イル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(103) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(6-ピペラジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(104) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(6-ヒドロキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(105) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-フルオロ-5-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(106) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-フルオロ-5-ピロリジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(107) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(108) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(109) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']-ビピリジン-5'-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(110) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(6-ピペラジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(111) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(112) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(S)-3-メチル-モルホリン-4-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(113) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(R)-3-フルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(114) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(2, 5-ジメチル-ピロリジン-1-イルメ

10

20

30

40

50

チル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(115) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(3-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(116) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(3, 3-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(117) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - {6-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-4-イル]-1H-インドール-2-イル} - メタノン;

(118) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-ピリジン-4-イル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(119) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(120) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(121) [5-アミノ-1-(2-ジフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(122) [5-アミノ-1-(2-ジフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(123) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(3, 3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(124) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(125) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(1-シクロヘキシル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(126) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (4-ブロモ-1H-ピロール-2-イル) - メタノン;

(127) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (1H-ピロール-2-イル) - メタノン;

(128) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (4-フェニル-1H-ピロール-2-イル) - メタノン;

(129) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [4-(3-クロロ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル] - メタノン;

(130) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [4-(4-フルオロ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル] - メタノン;

(131) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [4-(3-フルオロ-フェニル)-1H-ピロール

10

20

30

40

50

－ 2－イル］－メタノン；

(132) [5－アミノ－1－(2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1H－ピラゾール－4－イル]－(6－モルホリン－4－イルメチル－1H－インドール－2－イル)－メタノン；

(133) [5－アミノ－1－(2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1H－ピラゾール－4－イル]－[4－(2－モルホリン－4－イル－エチルアミノ)－1H－インドール－2－イル]－メタノン；

(134) [5－アミノ－1－(2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1H－ピラゾール－4－イル]－[5－(4－メチル－ピペラジン－1－カルボニル)－1H－インドール－2－イル]－メタノン；

(135) [5－アミノ－1－(2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1H－ピラゾール－4－イル]－[6－(2－モルホリン－4－イル－エチルアミノ)－1H－インドール－2－イル]－メタノン；

(136) [5－アミノ－1－(2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1H－ピラゾール－4－イル]－[5－(ピペラジン－1－カルボニル)－1H－インドール－2－イル]－メタノン；

(137) [5－アミノ－1－(2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1H－ピラゾール－4－イル]－[4－(2－メトキシ－エチルアミノ)－1H－インドール－2－イル]－メタノン；

(138) [5－アミノ－1－(2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1H－ピラゾール－4－イル]－[4－(2－ヒドロキシ－1－ヒドロキシメチル－エチルアミノ)－1H－インドール－2－イル]－メタノン；

(139) [5－アミノ－1－(2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1H－ピラゾール－4－イル]－[4－(2－ピリジン－4－イル－エチルアミノ)－1H－インドール－2－イル]－メタノン；

(140) [5－アミノ－1－(2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1H－ピラゾール－4－イル]－[6－(2－メトキシ－エチルアミノ)－1H－インドール－2－イル]－メタノン；

(141) [5－アミノ－1－(2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1H－ピラゾール－4－イル]－(6－モルホリン－4－イル－1H－インドール－2－イル)－メタノン；

(142) [5－アミノ－1－(2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1H－ピラゾール－4－イル]－(4－モルホリン－4－イル－1H－インドール－2－イル)－メタノン；

(143) [5－アミノ－1－(2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1H－ピラゾール－4－イル]－(4－モルホリン－4－イルメチル－1H－インドール－2－イル)－メタノン；

(144) [5－アミノ－1－(2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1H－ピラゾール－4－イル]－(5－モルホリン－4－イルメチル－1H－インドール－2－イル)－メタノン；

(145) [5－アミノ－1－(2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1H－ピラゾール－4－イル]－[5－(モルホリン－4－カルボニル)－1H－インドール－2－イル]－メタノン；

(146) [5－アミノ－1－(2－イソプロピル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1H－ピラゾール－4－イル]－(1H－インドール－2－イル)－メタノン；

(147) [5－アミノ－1－(2－プロピル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1H－ピラゾール－4－イル]－(1H－インドール－2－イル)－メタノン；

(148) [5－アミノ－1－(1H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1H－ピラゾール－4－イル]－(1H－インドール－2－イル)－メタノン；

(149) [5－アミノ－1－(2－トリフルオロメチル－1H－ベンゾイミダゾール

10

20

30

40

50

(166) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,6-ジメトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

50

(167) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(168) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(169) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,6-ジメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(170) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-tert-ブチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(171) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-イソプロピル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(172) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(173) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(174) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5,6-ジメトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(175) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-tert-ブチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(176) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-フルオロ-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(177) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-フェノキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(178) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-メチルスルファニル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(179) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-tert-ブチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(180) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-メチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(181) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-エチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(182) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-フルオロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(183) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

10

20

30

40

50

2-イル) -メタノン;

(184) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-クロロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-イル) -メタノン;

(185) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-クロロ-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル) -メタノン;

(186) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-イソプロポキシ-1H-インドール-2-イル) -メタノン;

(187) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-イル) -メタノン;

(188) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (4-イソプロポキシ-1H-インドール-2-イル) -メタノン;

(189) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (2, 3-ジヒドロ-6H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-f]インドール-7-イル) -メタノン;

(190) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (4, 6-ジ-tert-ブチル-1H-インドール-2-イル) -メタノン;

(191) 2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル] - 1H-インドール-4-カルボニトリル;

(192) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-イミダゾール-1-イル-1H-インドール-2-イル) -メタノン;

(193) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-トリフルオロメチルスルファニル-1H-インドール-2-イル) -メタノン;

(194) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-メチルスルファニル-1H-インドール-2-イル) -メタノン;

(195) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-メタンスルホニル-1H-インドール-2-イル) -メタノン;

(196) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] -メタノン;

(197) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(4-フルオロピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] -メタノン;

(198) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル] -メタノン;

(199) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル) -メタノン;

(200) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-メタンスルホニル-1H-インドール-2-イ

10

20

30

40

50

ル) -メタノン;

(201) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4, 5-ジブromo-1H-ピロール-2-イル)-メタノン;

(202) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4, 5-ジフェニル-1H-ピロール-2-イル)-メタノン;

(203) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4, 5-ジピリジン-3-イル-1H-ピロール-2-イル)-メタノン;

(204) [5-アミノ-1-(2-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(205) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(206) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-3-イル)-メタノン;

(207) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-6-イル)-メタノン;

(208) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-bromo-6-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(209) [5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-bromo-6-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(210) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(211) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノンv

(212) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4, 6-ジクロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(213) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-bromo-4-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(214) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(215) [5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(216) [5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(217) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5, 6-ジクロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

10

20

30

40

50

(218) [5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-プロモ-5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(219) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,5-ジクロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(220) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(221) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-(3-クロロ-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル)-メタノン; 10

(222) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(223) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(224) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル)-メタノン; 20

(225) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-(5-クロロ-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(226) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(227) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-チオフエン-3-イル-1H-インドール-2-イル)-メタノン; 30

(228) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-(4-クロロ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(229) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-チオフエン-2-イル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(230) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(231) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル)-メタノン; 40

(232) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(233) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(234) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-([1,4']-ビペリジニル-1'-カルボ 50

ニル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(235) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
-1H-ピラゾール-4-イル] - {5-[4-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)
-ピペラジン-1-カルボニル] - 1H-インドール-2-イル} - メタノン;

(236) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
-1H-ピラゾール-4-イル] - {5-[4-(2-ヒドロキシ-エチル) - ピペラジ
ン-1-カルボニル] - 1H-インドール-2-イル} - メタノン;

(237) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-ピロリジ
ン-1-カルボニル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(238) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(R)-3-フルオロ-ピロリジン-1-カ
ルボニル] - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(239) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(S)-3-フルオロ-ピロリジン-1-カ
ルボニル] - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(240) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
-1H-ピラゾール-4-イル] - [4-(4-メトキシ-フェニル) - 1H-ピロール
-2-イル] - メタノン;

(241) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
-1H-ピラゾール-4-イル] - [4-(3-メトキシ-フェニル) - 1H-ピロール
-2-イル] - メタノン;

(242) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
-1H-ピラゾール-4-イル] - [4, 5-ビス-(3-フルオロ-フェニル) - 1H
-ピロール-2-イル] - メタノン;

(243) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
-1H-ピラゾール-4-イル] - [4, 5-ビス-(4-メトキシ-フェニル) - 1H
-ピロール-2-イル] - メタノン;

(244) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
-1H-ピラゾール-4-イル] - [4-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 1H-ピ
ロール-2-イル] - メタノン;

(245) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
-1H-ピラゾール-4-イル] - [4-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル) - 1
H-ピロール-2-イル] - メタノン;

(246) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
-1H-ピラゾール-4-イル] - [4, 5-ビス-(3-メトキシ-フェニル) - 1H
-ピロール-2-イル] - メタノン;

(247) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
-1H-ピラゾール-4-イル] - ベンゾフラン-2-イル - メタノン;

(248) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
-1H-ピラゾール-4-イル] - ベンゾ [b] チオフェン-2-イル - メタノン;

(249) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
-1H-ピラゾール-4-イル] - ベンゾチアゾール-2-イル - メタノン;

(250) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
-1H-ピラゾール-4-イル] - (4-フルオロ-フェニル) - メタノン;

(251) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
-1H-ピラゾール-4-イル] - (3-クロロ-フェニル) - メタノン;

(252) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
-1H-ピラゾール-4-イル] - キノリン-3-イル - メタノン;

(253) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)

10

20

30

40

50

－1 H－ピラゾール－4－イル］－キノリン－7－イル－メタノン；および
(254) [5－アミノ－1－(2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル)
－1 H－ピラゾール－4－イル］－キノリン－6－イル－メタノン。

【請求項6】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、担体を含む、薬学的組成物。

【請求項7】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、F G F R 活性阻害剤。

【請求項8】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、癌の予防又は治療剤。

【請求項9】

前記癌が、乳癌、急性骨髄性白血病、膵臓癌、膀胱癌、前立腺癌、食道癌、血管新生、胃癌、子宮体癌、卵巣癌、脳腫瘍、大腸癌、多発性骨髄腫、肝細胞癌、肺癌および甲状腺癌からなる群から選ばれる少なくとも1種である、請求項8に記載の癌の予防又は治療剤。

【請求項10】

請求項1～5のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、癌の予防または治療を必要とする患者に投与することからなる、癌の予防または治療方法。

【請求項11】

癌の予防又は治療剤の製造のための、請求項1～5のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項12】

癌の予防又は治療に用いるための、請求項1～5のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アミノピラゾール誘導体およびその利用に関する。

【背景技術】

【0002】

現在、癌に対する分子標的薬として期待されている多くは、たとえばエルロチニブやラパチニブのような受容体型チロシンキナーゼを阻害する阻害剤である。またそれらの多くは、標的遺伝子の変異、遺伝子過増幅、過剰発現を示す癌に対して高い薬効を発揮している。しかしながら、それらの分子標的薬は自身の標的遺伝子ではない遺伝子に変化している癌に対しては薬効を示すことができず、そのような癌に対する有効な治療法は依然として確立されていない。つまり、癌で変化している新しい遺伝子に対する阻害剤は、これまで効果がなかった癌患者の治療に対して大きく貢献できることが期待される。

【0003】

線維芽細胞増殖因子受容体(F G F R)は、受容体型チロシンキナーゼファミリーに属しているキナーゼで、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3、F G F R 4によりF G F R ファミリーを構成している。リガンドは線維芽細胞増殖因子(F G F)であり、22種の構造的に類似したタンパク質がファミリーを構成している。F G F Rはそれぞれ過剰発現、遺伝子過増幅、変異、転座によって活性化し、癌を引き起こす原因の1つとなっていることが知られており、そのF G F RのシグナルはM A P K経路やP I 3 K/A K T経路に流れ、癌においては、細胞増殖、血管新生、細胞遊走、浸潤、転移などに関わっていることが知られている。(非特許文献1)

【0004】

10

20

30

40

50

F G F R 1 は、乳癌、非小細胞性肺癌で遺伝子過増幅が（非特許文献 2、3）、グリオ
 ブラストーマで遺伝子変異（非特許文献 4）が、急性骨髄性白血病で遺伝子転座による融合
 タンパク形成が（非特許文献 5）、膵癌、膀胱癌、前立腺癌、食道癌でも過剰発現が知られ
 ている。さらに、F G F R 1 が新生血管に発現しており、血管新生に大きく寄与している
 こともわかっている（非特許文献 6）。また F G F R 2 は、胃癌、乳癌で遺伝子過増幅（非
 特許文献 7、8）、子宮体癌で遺伝子変異（非特許文献 9）が、前立腺癌、食道癌、卵巣癌
 、膵臓癌、脳腫瘍、大腸癌で過剰発現が知られている。また F G F R 3 は、多発性骨髄腫
 で遺伝子転座（非特許文献 10）、膀胱癌で遺伝子変異（非特許文献 11）、卵巣癌、非小
 細胞性肺癌、肝細胞癌で過剰発現が知られている。最後に F G F R 4 は、肺癌、卵巣癌、前
 立腺癌などで変異が、甲状腺癌、卵巣癌などで過剰発現が知られている。

10

【0005】

このように F G F R ファミリーキナーゼは、どれも癌との関連が強く示唆されており、
 これら F G F R ファミリーキナーゼを癌組織内で阻害することは、上述の癌種に対する有
 望な治療法となり得ると考えられる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献 1】 Cytokine & Growth Factor Reviews 16 (2005) 139-149

【非特許文献 2】 Breast Cancer Research 2007, 9:R23

【非特許文献 3】 Cancer Res 2005; 65(13): 5561-70

20

【非特許文献 4】 PNAS (2005), 102(40), 14344-14349.

【非特許文献 5】 Acta Haematol 2002;107:101-107

【非特許文献 6】 Nature Medicine 3, 887-89, 1997

【非特許文献 7】 J Pathol. 2003 Nov;201(3):439-50

【非特許文献 8】 Anal Cell Pathol. 2001;22(4):229-34

【非特許文献 9】 Cancer Res 2008;68(17):6902-7

【非特許文献 10】 Blood. 2003;101: 4569-4575

【非特許文献 11】 Nat Genet. 1999 Sep;23(1):18-20.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0007】

本発明の目的は、線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）ファミリーキナーゼを癌組織
 内で阻害することができる低分子化合物を提供することである。

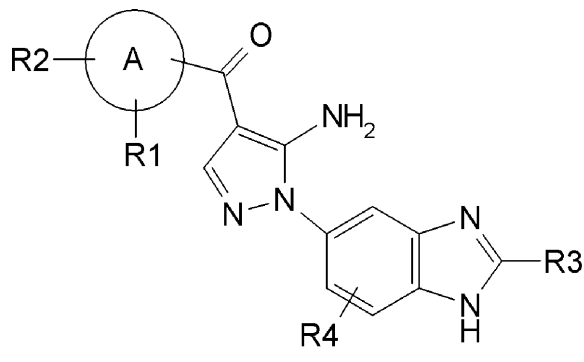
【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、具体的には以下を含む。

〔1〕以下の一般式（I）で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩：

【化 1】



40

(I)

（式中、R₁～R₄ は、それぞれ独立に以下の基を示す；

R₁ は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁～C₄ ハロアルキル、C₁

50

—₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、C₆₋₁₀ アリール C₁₋₄ アルキル、—OR₅、—NR₆R₇、—(CR₈R₉)_nZ₁、—C(O)NR₁₂R₁₃、—SR₁₄、—SOR₁₅、—SO₂R₁₆、—NR₁₇SO₂R₁₈、COOH、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよいC₆₋₁₀ アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、—COR₁₉、—COOR₂₀、—OC(O)R₂₁、—NR₂₂C(O)R₂₃、—NR₂₄C(S)R₂₅、—C(S)NR₂₆R₂₇、—SO₂NR₂₈R₂₉、—OSO₂R₃₀、—SO₃R₃₁または—Si(R₃₂)₃を示し；

R₂は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、C₆₋₁₀ アリール C₁₋₄ アルキル、—OR₅、—NR₆R₇、—(CR₈R₉)_nZ₁、—C(O)NR₁₂R₁₃、—SR₁₄、—SOR₁₅、—SO₂R₁₆、—NR₁₇SO₂R₁₈、COOH、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよいC₆₋₁₀ アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、—COR₁₉、—COOR₂₀、—OC(O)R₂₁、—NR₂₂C(O)R₂₃、—NR₂₄C(S)R₂₅、—C(S)NR₂₆R₂₇、—SO₂NR₂₈R₂₉、—OSO₂R₃₀、—SO₃R₃₁または—Si(R₃₂)₃を示し；

またはR₁およびR₂は、それらが結合している原子と一緒に、3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成し、ここで該ヘテロシクリルまたは該ヘテロアリールは、ハロゲンで置換されていてもよく；

R₃は水素、C₁₋₅ アルキル、C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆ アルキルまたはC₁₋₄ ハロアルキルを示し；

R₄は、水素、ハロゲン、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₄ アルコキシ、—(CH₂)_nZ₁、—NR₆R₇、—OR₅、—C(O)NR₁₂R₁₃、—SR₁₄、—SOR₁₅、—SO₂R₁₆、NR₁₇SO₂R₁₈、COOH、—COR₁₉、—COOR₂₀、—OC(O)R₂₁、—NR₂₂C(O)R₂₃、—NR₂₄C(S)R₂₅、—C(S)NR₂₆R₂₇、—SO₂NR₂₈R₂₉、—OSO₂R₃₀—SO₃R₃₁または—Si(R₃₂)₃を示し；

Aは、5～10員ヘテロアリール環またはC₆₋₁₀ アリール環であり；

R₅はC₁₋₅ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、C₃₋₇ シクロアルキル C₁₋₃ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₃ アルコキシ C₂₋₄ アルキル、C₁₋₃ アルコキシ C₂₋₄ アルコキシ C₂₋₄ アルキル、C₂₋₄ アミノアルキル、C₁₋₄ アルキルアミノ C₂₋₄ アルキル、ジ(C₁₋₄ アルキル)アミノ C₂₋₄ アルキル、C₆₋₁₀ アリール、C₆₋₁₀ アリール C₁₋₃ アルキル、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル C₁₋₃ アルキル、3～10員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロアリール C₁₋₃ アルキル、C₂₋₆ モノヒドロキシアルキル、C₂₋₆ ジヒドロキシアルキルまたはC₂₋₆ トリヒドロキシアルキルを示し；

R₆およびR₇は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素、C₁₋₄ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₃ アルコキシ C₂₋₄ アルキル、C₆₋₁₀ アリール C₁₋₃ アルキル、3～10員ヘテロシクリル C₁₋₃ アルキル、5～10員ヘテロアリール C₁₋₃ アルキル、C₂₋₆ モノヒドロキシアルキル、C₂₋₆ ジヒドロキシアルキル、C₂₋₆ トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリル、C₂₋₄ アミノアルキル、C₁₋₄ アルキルアミノ C₂₋₄ アルキル、ジ(C₁₋₄ アルキル)アミノ C₂₋₄ アルキルまたはシアノ(C₁₋₃ アルキル)を示すか、またはR₆およびR₇は、それらが結合している窒素原子と一緒に、3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成し；

nは1～3を示し；

10

20

30

40

50

R₈ および R₉ は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、C₁ - 4 アルキルまたはハロゲンを示すか、または R₈ および R₉ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって脂環式環を形成してもよく；

Z₁ は、水素、NR₁₀ R₁₁、-OH、または Q 群から選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 3 ~ 10 員ヘテロシクリルもしくは 5 ~ 10 員ヘテロアリールを示し；

R₁₀ および R₁₁ は、同一でも異なってもよく、それぞれ C₁ - 4 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₁ - 3 アルコキシ C₂ - 4 アルキル、シアノ (C₁ - 3 アルキル) または C₁ - 3 アルキルスルホニル C₂ - 4 アルキルを示すか、または R₁₀ および R₁₁ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって 3 ~ 10 員ヘテロシクリルまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールを形成してもよく；

10

R₁₂ および R₁₃ は同一でも異なってもよく、それぞれ水素、C₁ - 4 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₁ - 3 アルコキシ C₂ - 4 アルキル、C₆ - 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、C₆ - 10 アリール C₁ - 4 アルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクリル C₁ - 3 アルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール C₁ - 3 アルキル、シアノ (C₁ - 3 アルキル)、C₁ - 3 アルキルスルホニル C₂ - 4 アルキル、3 ~ 10 員脂環式環、5 ~ 10 員ヘテロアリールまたは 3 ~ 10 員ヘテロシクリルを示すか、または R₁₂ および R₁₃ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 3 ~ 10 員ヘテロシクリルもしくは 5 ~ 10 員ヘテロアリールを形成してもよく；

20

R₁₄ は、C₁ - 4 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 4 ハロアルキル、P 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C₆ - 10 アリール、または Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリールもしくは 3 ~ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R₁₅ は、C₁ - 4 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 4 ハロアルキル、P 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C₆ - 10 アリール、または Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリールもしくは 3 ~ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R₁₆ は、C₁ - 4 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 4 ハロアルキル、P 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C₆ - 10 アリール、または Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリールもしくは 3 ~ 10 員ヘテロシクリルを示し；

30

R₁₇ は、水素または C₁ - 4 アルキルを示し；

R₁₈ は、C₁ - 4 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 4 ハロアルキル、P 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C₆ - 10 アリール、または Q 群から独立して選択される基で置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリールもしくは 3 ~ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R₁₉ は、水素、C₁ - 4 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₆ - 10 アリール、または Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリールもしくは 3 ~ 10 員ヘテロシクリルを示し；

40

R₂₀ は、C₁ - 4 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₆ - 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリールまたは 3 ~ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R₂₁ は、C₁ - 4 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₆ - 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリールまたは 3 ~ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R₂₂ は、水素、C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 ハロアルキルを示し；

R₂₃ は、水素、C₁ - 4 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₆ - 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリールまたは 3 ~ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R₂₄ は、水素、C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 ハロアルキルを示し；

50

R₂₅ は、C₁₋₄ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₆₋₁₀ アリール、5～10 員ヘテロアリールまたは3～10 員ヘテロシクリルを示し；

R₂₆ および R₂₇ は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、C₁₋₄ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₃ アルコキシ C₂₋₄ アルキル、C₆₋₁₀ アリール、5～10 員ヘテロアリール、3～10 員ヘテロシクリル、C₆₋₁₀ アリール C₁₋₄ アルキル、3～10 員ヘテロシクリル C₁₋₃ アルキル、5～10 員ヘテロアリール C₁₋₃ アルキル、シアノ (C₁₋₃ アルキル)、C₁₋₃ アルキルスルホニル C₂₋₄ アルキル、3～10 員脂環式環、5～10 員ヘテロアリールまたは3～10 員ヘテロシクリルを示すか、または R₂₆ および R₂₇ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3～10 員ヘテロシクリルまたは5～10 員ヘテロアリールを形成してもよく；

R₂₈ および R₂₉ は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、C₁₋₄ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₃ アルコキシ C₂₋₄ アルキル、C₆₋₁₀ アリール、5～10 員ヘテロアリール、3～10 員ヘテロシクリル、C₆₋₁₀ アリール C₁₋₄ アルキル、3～10 員ヘテロシクリル C₁₋₃ アルキル、5～10 員ヘテロアリール C₁₋₃ アルキル、シアノ (C₁₋₃ アルキル)、C₁₋₃ アルキルスルホニル C₂₋₄ アルキル、3～10 員脂環式環、5～10 員ヘテロアリールまたは3～10 員ヘテロシクリルを示すか、または R₂₈ および R₂₉ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3～10 員ヘテロシクリルまたは5～10 員ヘテロアリールを形成してもよく；

R₃₀ は、C₁₋₄ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₆₋₁₀ アリール、5～10 員ヘテロアリールまたは3～10 員ヘテロシクリルを示し；

R₃₁ は、C₁₋₄ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₆₋₁₀ アリール、5～10 員ヘテロアリールまたは3～10 員ヘテロシクリルを示し；

R₃₂ は、C₁₋₄ アルキルまたは C₆₋₁₀ アリールを示し；

<P 群>

ハロゲン、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、-OH、C₁₋₃ アルコキシ、C₁₋₃ ハロアルコキシ、3～10 員ヘテロシクリルアミノ、-SO₂R₁₆、-CN、-NO₂、および3～10 員ヘテロシクリル。

<Q 群>

ハロゲン、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、-OH、C₁₋₃ アルコキシ、C₁₋₆ モノヒドロキシアルキル、C₁₋₆ ジヒドロキシアルキルまたは C₁₋₆ トリヒドロキシアルキル、3～10 員ヘテロシクリルアミノ、-SO₂R₁₆、-CN、-NO₂、C₃₋₇ シクロアルキル、-COR₁₉、および C₁₋₄ アルキルで置換されていてもよい3～10 員ヘテロシクリル。

〔2〕前記 A がベンゼン、インドール、アザインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、キノリンまたはピロールである、〔1〕記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔3〕前記 R₃ が、水素、C₁₋₄ アルキル、アリール C₁₋₄ アルキルまたは C₁₋₃ ペルフルオロアルキルを示す、〔1〕または〔2〕に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔4〕前記 R₄ が、水素、ハロゲン、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ ペルフルオロアルキル、シアノ、メタンスルホニル、ヒドロキシル、アルコキシまたはアミノを示す、〔1〕～〔3〕のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔5〕以下の群から選択される、〔1〕に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

(1) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(2) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ピロリジン-1-イルメチル-1H-インドール-

10

20

30

40

50

2-イル) - メタノン;

(3) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(4) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル) - メタノン;

(5) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-ピペラジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

10

(6) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(7) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(8) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (4-クロロ-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(9) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-ブロモ-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

20

(10) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (4-ヨード-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(11) 2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル] - 1H-インドール-5-カルボニトリル;

(12) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-ブロモ-5-フルオロ-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

30

(13) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-エチニル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(14) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(2-フルオロ-フェニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(15) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(3-フルオロ-フェニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(16) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(4-フルオロ-フェニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

40

(17) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(2-クロロ-フェニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(18) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(3-クロロ-フェニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(19) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(4-クロロ-フェニル)-1H-インドール-

50

2-イル] - メタノン;

(20) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(21) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(22) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(23) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (4-ブロモ-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(24) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(25) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-メチル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(26) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(27) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(3, 3-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(28) 2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-カルボン酸(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル) - アミド;

(29) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(30) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(31) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(32) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(4-メチル-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(33) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(34) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(35) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(36) [5-アミノ-1-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

10

20

30

40

50

－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－（１Ｈ－インドール－２－イル）－メタノン；

（３７） ２－〔５－アミノ－１－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニル］－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸；

（３８） 〔５－アミノ－１－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－（６－ヒドロキシメチル－１Ｈ－インドール－２－イル）－メタノン；

（３９） 〔５－アミノ－１－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－〔６－〔２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－エトキシ〕－１Ｈ－インドール－２－イル〕－メタノン；

（４０） 〔５－アミノ－１－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－〔６－（３－メチル－オキセタン－３－イルメトキシ）－１Ｈ－インドール－２－イル〕－メタノン；

（４１） 〔５－アミノ－１－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－〔６－（３－フルオロ－ピペリジン－１－イルメチル）－１Ｈ－インドール－２－イル〕－メタノン；

（４２） 〔５－アミノ－１－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－（６－〔ビス－（２－メトキシ－エチル）－アミノ〕－メチル）－１Ｈ－インドール－２－イル）－メタノン；

（４３） 〔５－アミノ－１－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－〔６－〔（メチル－プロパー－２－イニル－アミノ）－メチル〕－１Ｈ－インドール－２－イル〕－メタノン；

（４４） 〔５－アミノ－１－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－〔６－（３，３－ジフルオロ－ピロリジン－１－イルメチル）－１Ｈ－インドール－２－イル〕－メタノン；

（４５） 〔５－アミノ－１－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－〔６－（２，５－ジメチル－ピロリジン－１－イルメチル）－１Ｈ－インドール－２－イル〕－メタノン；

（４６） 〔５－アミノ－１－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－〔６－（３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－イルメチル）－１Ｈ－インドール－２－イル〕－メタノン；

（４７） 〔５－アミノ－１－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－〔６－（（Ｓ）－３－メチル－モルホリン－４－イルメチル）－１Ｈ－インドール－２－イル〕－メタノン；

（４８） 〔５－アミノ－１－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－（６－ブロモ－１Ｈ－インドール－２－イル）－メタノン；

（４９） 〔５－アミノ－１－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－（５－ヨード－１Ｈ－インドール－２－イル）－メタノン；

（５０） 〔５－アミノ－１－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－（１Ｈ－ピロロ〔３，２－ｂ〕ピリジン－２－イル）－メタノン；

（５１） 〔５－アミノ－１－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－（５－ブロモ－６－トリフルオロメチル－１Ｈ－インドール－２－イル）－メタノン；

（５２） 〔５－アミノ－１－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－（６－ヨード－１Ｈ－インドール－２－イル）－メタノン；

（５３） 〔５－アミノ－１－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－

10

20

30

40

50

1 H-ピラゾール-4-イル] - (4-メチル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(54) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (4-イソプロピル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(55) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5 - (2-フルオロフェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(56) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (5-ベンジル-1 H-インドール-2-イル) - メタ
10
ノン;

(57) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5 - (2-トリフルオロメチルフェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(58) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5 - (3-フルオロフェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(59) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタ
20
ノン;

(60) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (4-エチル-1 H-インドール-2-イル) - メタ
ノン;

(61) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (5H-[1, 3] ジオキソロ[4, 5-f] インドール-6-イル) - メタ
ノン;

(62) [5-アミノ-1 - (7-フルオロ-2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (1 H-インドール-2-イル) - メタ
ノン;

(63) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタ
30
ノン;

(64) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (5-ブトキシ-1 H-インドール-2-イル) - メタ
ノン;

(65) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5 - (1-メチルピペリジン-4-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタ
ノン;

(66) N- {2 - [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボニル] - 1 H-インドール-6-イル} - メタ
40
ンスルホンアミド;

(67) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタ
ノン;

(68) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (6-ブチル-1 H-インドール-2-イル) - メタ
ノン;

(69) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (1-メチル-1 H-ピラゾール-4-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタ
50
ノン;

(70) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(71) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(72) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(73) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(2-メトキシ-フェニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(74) 5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-フェニル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(75) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(5-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(76) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-イソプロピル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(77) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-ピリジン-2-イル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(78) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(79) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-ピリダジン-3-イル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(80) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-イソプロポキシ-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(81) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(2-メトキシ-エトキシ)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(82) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-シクロプロピルメトキシ-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(83) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (2, 2-ジフルオロ-5H-[1, 3] ジオキソロ [4, 5-f] インドール-6-イル) - メタノン;

(84) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(85) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(86) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(6-モルホリン-4-イル-ピリダジン-3-

10

20

30

40

50

イル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(87) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (5-クロロ-6-シクロプロピルメトキシ-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(88) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(2, 4-ジフルオロフェニル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(89) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (6-ピリダジン-4-イル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(90) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (3-フルオロ-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(91) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル) - 6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(92) 2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-カルボニル] - 1H-インドール-6-カルボニトリル;

(93) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(94) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (5-ピペリジン-4-イル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(95) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(R)-3-フルオロ-ピロリジン-1-イルメチル] - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(96) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (6-フルオロ-5-ピペリジン-4-イル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(97) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [6-フルオロ-5-(1-メチル-ピペリジン-4-イル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(98) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(99) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [6-フルオロ-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(100) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (6-ピリジン-3-イル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(101) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(102) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (5-ピリジン-3-イル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(103) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(6-ピペラジン-1-イル-ピリジン-3-

10

20

30

40

50

イル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン;

(104) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (6 - ヒドロキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン;

(105) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [6 - フルオロ - 5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン;

(106) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - (6 - フルオロ - 5 - ピロリジン - 1 - イルメチル - 1H - インドール - 2 - イル) - メタノン;

(107) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [6 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン;

(108) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [6 - (4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン;

(109) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [6 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] - ビピリジン - 5' - イル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン;

(110) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [6 - (6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン;

(111) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン;

(112) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - ((S) - 3 - メチル - モルホリン - 4 - イルメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン;

(113) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [6 - ((R) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン;

(114) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (2, 5 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン;

(115) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (3 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン;

(116) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (3, 3 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン;

(117) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - {6 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 1H - インドール - 2 - イル} - メタノン;

(118) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - (6 - ピリジン - 4 - イル - 1H - インドール - 2 - イル) - メタノン;

(119) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン;

(120) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)

10

20

30

40

50

- 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5-(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1 H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (1 2 1) [5-アミノ-1-(2-ジフルオロメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル] - [5-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-1 H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (1 2 2) [5-アミノ-1-(2-ジフルオロメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル] - (1 H-インドール-2-イル) - メタノン;
- (1 2 3) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル] - [5-(3, 3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-1 H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (1 2 4) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル] - [5-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イル)-1 H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (1 2 5) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル] - [5-(1-シクロヘキシル-ピペリジン-4-イル)-1 H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (1 2 6) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル] - (4-プロモ-1 H-ピロール-2-イル) - メタノン;
- (1 2 7) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル] - (1 H-ピロール-2-イル) - メタノン;
- (1 2 8) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル] - (4-フェニル-1 H-ピロール-2-イル) - メタノン;
- (1 2 9) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル] - [4-(3-クロロ-フェニル)-1 H-ピロール-2-イル] - メタノン;
- (1 3 0) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル] - [4-(4-フルオロ-フェニル)-1 H-ピロール-2-イル] - メタノン;
- (1 3 1) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル] - [4-(3-フルオロ-フェニル)-1 H-ピロール-2-イル] - メタノン;
- (1 3 2) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル] - (6-モルホリン-4-イルメチル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;
- (1 3 3) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル] - [4-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-1 H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (1 3 4) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル] - [5-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-1 H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (1 3 5) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル] - [6-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-1 H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (1 3 6) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル] - [5-(ピペラジン-1-カルボニル)-1 H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (1 3 7) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)

－1H－ピラゾール－4－イル］－〔4－（2－メトキシ－エチルアミノ）－1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（138）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－〔4－（2－ヒドロキシ－1－ヒドロキシメチル－エチルアミノ）－1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（139）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－〔4－（2－ピリジン－4－イル－エチルアミノ）－1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（140）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－〔6－（2－メトキシ－エチルアミノ）－1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（141）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（6－モルホリン－4－イル－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（142）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（4－モルホリン－4－イル－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（143）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（4－モルホリン－4－イルメチル－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（144）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－モルホリン－4－イルメチル－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（145）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－〔5－（モルホリン－4－カルボニル）－1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（146）〔5－アミノ－1－（2－イソプロピル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（147）〔5－アミノ－1－（2－プロピル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（148）〔5－アミノ－1－（1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（149）〔5－アミノ－1－（2－トリフルオロメチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（150）〔5－アミノ－1－（2－エチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（151）〔5－アミノ－1－（2－ベンジル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（152）1－（4－〔2－〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－カルボニル〕－1H－インドール－5－イルメチル〕－ピペラジン－1－イル）－エタノン；

（153）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－〔5－（4－メタンスルホニル－ピペラジン－1－イルメチル）－1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（154）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－ピペラジン－1－イルメチル－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（155）1－（4－〔2－〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－カルボニル〕－1H－インドール－6－イル

10

20

30

40

50

メチル} - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン ;

(156) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン ;

(157) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン ;

(158) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - (5 - ピロリジン - 1 - イルメチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - メタノン ;

(159) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - (4 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - イル) - メタノン ;

(160) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - イル) - メタノン ;

(161) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - イル) - メタノン ;

(162) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - イル) - メタノン ;

(163) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - (5 - フルオロ - 6 - モルホリン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - メタノン ;

(164) 2 - [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 ;

(165) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - メタノン ;

(166) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - (4, 6 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - メタノン ;

(167) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - (4 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - メタノン ;

(168) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - (6 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - メタノン ;

(169) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - (4, 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - メタノン ;

(170) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - (5 - tert - ブチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - メタノン ;

(171) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - (5 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - メタノン ;

(172) [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - (5 - ベンジルオキシ - 1 H - インドール - 2 - イル)

10

20

30

40

50

-) -メタノン ;
(173) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (4-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-イル)
) -メタノン ;
(174) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5, 6-ジメトキシ-1H-インドール-2-イル)
) -メタノン ;
(175) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-tert-ブチル-1H-インドール-2-イル)
) -メタノン ;
(176) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-フルオロ-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル) -メタノン ;
(177) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-フェノキシ-1H-インドール-2-イル) -メタノン ;
(178) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-メチルスルファニル-1H-インドール-2-イル) -メタノン ;
(179) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (4-tert-ブチル-1H-インドール-2-イル) -メタノン ;
(180) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-メチル-1H-インドール-2-イル) -メタノン ;
(181) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-エチル-1H-インドール-2-イル) -メタノン ;
(182) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-フルオロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル) -メタノン ;
(183) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-イル) -メタノン ;
(184) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-クロロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-イル) -メタノン ;
(185) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-クロロ-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル) -メタノン ;
(186) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-イソプロポキシ-1H-インドール-2-イル)
) -メタノン ;
(187) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-イル)
) -メタノン ;
(188) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (4-イソプロポキシ-1H-インドール-2-イル)
) -メタノン ;
(189) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)

10

20

30

40

50

－1H－ピラゾール－4－イル］－（2，3－ジヒドロ－6H－〔1，4〕ジオキシノ〔2，3－f〕インドール－7－イル）－メタノン；

（190）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（4，6－ジ－tert－ブチル－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（191）2－〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－カルボニル］－1H－インドール－4－カルボニトリル；

（192）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－イミダゾール－1－イル－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（193）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－トリフルオロメチルスルファニル－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（194）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－メチルスルファニル－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（195）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－メタンスルホニル－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（196）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－〔6－（4，4－ジフルオロ－ピペリジン－1－イルメチル）1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（197）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－〔6－（4－フルオロ－ピペリジン－1－イルメチル）1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（198）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－〔6－（オキセタン－3－イルオキシ）1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（199）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（6－ヒドロキシ1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（200）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（6－メタンスルホニル1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（201）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（4，5－ジブromo－1H－ピロール－2－イル）－メタノン；

（202）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（4，5－ジフェニル1H－ピロール－2－イル）－メタノン；

（203）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（4，5－ジピリジン－3－イル1H－ピロール－2－イル）－メタノン；

（204）〔5－アミノ－1－（2－メチル－3H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（6－クロロ1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（205）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－クロロ1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（206）〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）

10

20

30

40

50

- 1 H-ピラゾール-4-イル] - (1 H-インドール-3-イル) - メタノン ;
 (207) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
 - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (1 H-インドール-6-イル) - メタノン ;
 (208) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
 - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (5-ブロモ-6-フルオロ-1 H-インドール-2
 - イル) - メタノン ;
 (209) [5-アミノ-1-(2-エチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
 - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (5-ブロモ-6-フルオロ-1 H-インドール-2
 - イル) - メタノン ;
 (210) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
 - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (5-トリフルオロメチル-1 H-インドール-2-
 イル) - メタノン ;
 (211) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
 - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (5-トリフルオロメトキシ-1 H-インドール-2
 - イル) - メタノン v
 (212) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
 - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (4, 6-ジクロロ-1 H-インドール-2-イル)
 - メタノン ;
 (213) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
 - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (6-ブロモ-4-フルオロ-1 H-インドール-2
 - イル) - メタノン ;
 (214) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
 - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (6-トリフルオロメトキシ-1 H-インドール-2
 - イル) - メタノン ;
 (215) [5-アミノ-1-(2-エチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
 - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (5-トリフルオロメトキシ-1 H-インドール-2
 - イル) - メタノン ;
 (216) [5-アミノ-1-(2-エチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
 - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (5-トリフルオロメチル-1 H-インドール-2-
 イル) - メタノン ;
 (217) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
 - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (5, 6-ジクロロ-1 H-インドール-2-イル)
 - メタノン ;
 (218) [5-アミノ-1-(2-エチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
 - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (6-ブロモ-5-フルオロ-1 H-インドール-2
 - イル) - メタノン ;
 (219) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
 - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (4, 5-ジクロロ-1 H-インドール-2-イル)
 - メタノン ;
 (220) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
 - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (4, 6-ジフルオロ-1 H-インドール-2-イル
) - メタノン ;
 (221) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
 - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6-(3-クロロ-ピリジン-4-イル)-1 H-
 インドール-2-イル] - メタノン ;
 (222) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
 - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-1 H-
 インドール-2-イル] - メタノン ;
 (223) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
 - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1 H

ーインドールー２－イル]ーメタノン；

(２２４) [５－アミノー１－(２－メチルー１Ｈ－ベンゾイミダゾールー５－イル)ー１Ｈ－ピラゾールー４－イル]ー[６－(２－トリフルオロメチルーピリジンー３－イル)ー１Ｈ－インドールー２－イル]ーメタノン；

(２２５) [５－アミノー１－(２－メチルー１Ｈ－ベンゾイミダゾールー５－イル)ー１Ｈ－ピラゾールー４－イル]ー[６－(５－クロロー２－メトキシーピリジンー３－イル)ー１Ｈ－インドールー２－イル]ーメタノン；

(２２６) [５－アミノー１－(２－メチルー１Ｈ－ベンゾイミダゾールー５－イル)ー１Ｈ－ピラゾールー４－イル]ー[６－(５－クロローピリジンー３－イル)ー１Ｈ－インドールー２－イル]ーメタノン；

(２２７) [５－アミノー１－(２－メチルー１Ｈ－ベンゾイミダゾールー５－イル)ー１Ｈ－ピラゾールー４－イル]ー(６－チオフエンー３－イルー１Ｈ－インドールー２－イル)ーメタノン；

(２２８) [５－アミノー１－(２－メチルー１Ｈ－ベンゾイミダゾールー５－イル)ー１Ｈ－ピラゾールー４－イル]ー[６－(４－クロローピリジンー３－イル)ー１Ｈ－インドールー２－イル]ーメタノン；

(２２９) [５－アミノー１－(２－メチルー１Ｈ－ベンゾイミダゾールー５－イル)ー１Ｈ－ピラゾールー４－イル]ー(６－チオフエンー２－イルー１Ｈ－インドールー２－イル)ーメタノン；

(２３０) [５－アミノー１－(２－メチルー１Ｈ－ベンゾイミダゾールー５－イル)ー１Ｈ－ピラゾールー４－イル]ー[６－(３－フルオローピリジンー４－イル)ー１Ｈ－インドールー２－イル]ーメタノン；

(２３１) [５－アミノー１－(２－メチルー１Ｈ－ベンゾイミダゾールー５－イル)ー１Ｈ－ピラゾールー４－イル]ー[６－(２－トリフルオロメチルーピリジンー４－イル)ー１Ｈ－インドールー２－イル]ーメタノン；

(２３２) [５－アミノー１－(２－メチルー１Ｈ－ベンゾイミダゾールー５－イル)ー１Ｈ－ピラゾールー４－イル]ー[５－(３，３－ジフルオローピロリジンー１－カルボニル)ー１Ｈ－インドールー２－イル]ーメタノン；

(２３３) [５－アミノー１－(２－メチルー１Ｈ－ベンゾイミダゾールー５－イル)ー１Ｈ－ピラゾールー４－イル]ー[５－(２，６－ジメチルーモルホリンー４－カルボニル)ー１Ｈ－インドールー２－イル]ーメタノン；

(２３４) [５－アミノー１－(２－メチルー１Ｈ－ベンゾイミダゾールー５－イル)ー１Ｈ－ピラゾールー４－イル]ー[５－([１，４’]ビビペリジニルー１’－カルボニル)ー１Ｈ－インドールー２－イル]ーメタノン；

(２３５) [５－アミノー１－(２－メチルー１Ｈ－ベンゾイミダゾールー５－イル)ー１Ｈ－ピラゾールー４－イル]ー{５－[４－(２，２，２－トリフルオロエチル)ーピペラジンー１－カルボニル]ー１Ｈ－インドールー２－イル}ーメタノン；

(２３６) [５－アミノー１－(２－メチルー１Ｈ－ベンゾイミダゾールー５－イル)ー１Ｈ－ピラゾールー４－イル]ー{５－[４－(２－ヒドロキシエチル)ーピペラジンー１－カルボニル]ー１Ｈ－インドールー２－イル}ーメタノン；

(２３７) [５－アミノー１－(２－メチルー１Ｈ－ベンゾイミダゾールー５－イル)ー１Ｈ－ピラゾールー４－イル]ー[５－(３，３，４，４－テトラフルオローピロリジンー１－カルボニル)ー１Ｈ－インドールー２－イル]ーメタノン；

(２３８) [５－アミノー１－(２－メチルー１Ｈ－ベンゾイミダゾールー５－イル)ー１Ｈ－ピラゾールー４－イル]ー[５－((Ｒ)ー３－フルオローピロリジンー１－カルボニル)ー１Ｈ－インドールー２－イル]ーメタノン；

(２３９) [５－アミノー１－(２－メチルー１Ｈ－ベンゾイミダゾールー５－イル)ー１Ｈ－ピラゾールー４－イル]ー[５－((Ｓ)ー３－フルオローピロリジンー１－カルボニル)ー１Ｈ－インドールー２－イル]ーメタノン；

(２４０) [５－アミノー１－(２－メチルー１Ｈ－ベンゾイミダゾールー５－イル)

10

20

30

40

50

－1 H－ピラゾール－4－イル］－〔4－（4－メトキシ－フェニル）－1 H－ピロール－2－イル］－メタノン；

〔2 4 1〕〔5－アミノ－1－（2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1 H－ピラゾール－4－イル］－〔4－（3－メトキシ－フェニル）－1 H－ピロール－2－イル］－メタノン；

〔2 4 2〕〔5－アミノ－1－（2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1 H－ピラゾール－4－イル］－〔4，5－ビス－（3－フルオロ－フェニル）－1 H－ピロール－2－イル］－メタノン；

〔2 4 3〕〔5－アミノ－1－（2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1 H－ピラゾール－4－イル］－〔4，5－ビス－（4－メトキシ－フェニル）－1 H－ピロール－2－イル］－メタノン；

〔2 4 4〕〔5－アミノ－1－（2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1 H－ピラゾール－4－イル］－〔4－（2，4－ジフルオロ－フェニル）－1 H－ピロール－2－イル］－メタノン；

〔2 4 5〕〔5－アミノ－1－（2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1 H－ピラゾール－4－イル］－〔4－（4－トリフルオロメトキシ－フェニル）－1 H－ピロール－2－イル］－メタノン；

〔2 4 6〕〔5－アミノ－1－（2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1 H－ピラゾール－4－イル］－〔4，5－ビス－（3－メトキシ－フェニル）－1 H－ピロール－2－イル］－メタノン；

〔2 4 7〕〔5－アミノ－1－（2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1 H－ピラゾール－4－イル］－ベンゾフラン－2－イル－メタノン；

〔2 4 8〕〔5－アミノ－1－（2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1 H－ピラゾール－4－イル］－ベンゾ〔b〕チオフェン－2－イル－メタノン；

〔2 4 9〕〔5－アミノ－1－（2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1 H－ピラゾール－4－イル］－ベンゾチアゾール－2－イル－メタノン；

〔2 5 0〕〔5－アミノ－1－（2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1 H－ピラゾール－4－イル］－（4－フルオロ－フェニル）－メタノン；

〔2 5 1〕〔5－アミノ－1－（2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1 H－ピラゾール－4－イル］－（3－クロロ－フェニル）－メタノン；

〔2 5 2〕〔5－アミノ－1－（2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1 H－ピラゾール－4－イル］－キノリン－3－イル－メタノン；

〔2 5 3〕〔5－アミノ－1－（2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1 H－ピラゾール－4－イル］－キノリン－7－イル－メタノン；および

〔2 5 4〕〔5－アミノ－1－（2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1 H－ピラゾール－4－イル］－キノリン－6－イル－メタノン。

〔6〕〔1〕～〔5〕のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、担体を含む、薬学的組成物。

〔7〕〔1〕～〔5〕のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、FGFR活性阻害剤。

〔8〕〔1〕～〔5〕のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、癌の予防又は治療剤。

〔9〕前記癌が、乳癌、急性骨髄性白血病、膵臓癌、膀胱癌、前立腺癌、食道癌、血管新生、胃癌、子宮体癌、卵巣癌、脳腫瘍、大腸癌、多発性骨髄腫、肝細胞癌、肺癌および甲状腺癌からなる群から選ばれる少なくとも1種である、〔8〕に記載の癌の予防又は治療剤。

〔10〕〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、癌の予防または治療を必要とする患者に投与することからなる、癌の予防または治療方法。

〔11〕癌の予防又は治療剤の製造のための、〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の化合物

10

20

30

40

50

又はその薬学的に許容される塩の使用。

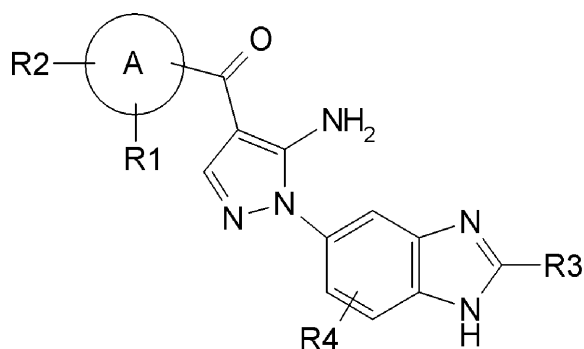
〔12〕癌の予防又は治療に用いるための、〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0009】

また、本発明は以下を含む。

〔101〕以下の一般式（I）で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩：

【化2】



(I)

（式中、 $R_1 \sim R_4$ は、それぞれ独立に以下の基を示す；

R_1 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P群から選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

R_2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P群から選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

または R_1 および R_2 は、それらが結合している原子と一緒に、3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成し、ここで該ヘテロシクリルまたは該ヘテロアリールは、ハロゲンで置換されていてもよく；

R_3 は水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-(CH_2)_nZ_1$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-OR_5$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

A は、5～10員ヘテロアリール環または C_{6-10} アリール環であり；

R₅ は C₁ - 5 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₃ - 7 シクロアルキル C₁ - 3 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₁ - 3 アルコキシル C₂ - 4 アルキル、C₁ - 3 アルコキシル C₂ - 4 アルコキシ C₂ - 4 アルキル、C₂ - 4 アミノアルキル、C₁ - 4 アルキルアミノ C₂ - 4 アルキル、ジ (C₁ - 4 アルキル) アミノ C₂ - 4 アルキル、C₆ - 10 アリール、C₆ - 10 アリール C₁ - 3 アルキル、Q 群から選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 3 ~ 10 員ヘテロシクリル C₁ - 3 アルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール C₁ - 3 アルキル、C₂ - 6 モノヒドロキシアルキル、C₂ - 6 ジヒドロキシアルキルまたは C₂ - 6 トリヒドロキシアルキルを示し；

R₆ および R₇ は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素、C₁ - 4 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₁ - 3 アルコキシル C₂ - 4 アルキル、C₆ - 10 アリール C₁ - 3 アルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクリル C₁ - 3 アルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール C₁ - 3 アルキル、C₂ - 6 モノヒドロキシアルキル、C₂ - 6 ジヒドロキシアルキル、C₂ - 6 トリヒドロキシアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、C₂ - 4 アミノアルキル、C₁ - 4 アルキルアミノ C₂ - 4 アルキル、ジ (C₁ - 4 アルキル) アミノ C₂ - 4 アルキルまたはシアノ (C₁ - 3 アルキル) を示すか、または R₆ および R₇ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって 3 ~ 10 員ヘテロシクリルまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールを形成し；

n は 1 ~ 3 を示し；

R₈ および R₉ は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、C₁ - 4 アルキルまたはハロゲンを示すか、または R₈ および R₉ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって脂環式環を形成してもよく；

Z₁ は、水素、NR₁₀ R₁₁、ヒドロキシル、または Q 群から選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 3 ~ 10 員ヘテロシクリルもしくは 5 ~ 10 員ヘテロアリールを示し；

R₁₀ および R₁₁ は、同一でも異なってもよく、それぞれ C₁ - 4 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₁ - 3 アルコキシル C₂ - 4 アルキル、シアノ (C₁ - 3 アルキル) または C₁ - 3 アルキルスルホニル C₂ - 4 アルキルを示すか、または R₁₀ および R₁₁ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって 3 ~ 10 員ヘテロシクリルまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールを形成してもよく；

R₁₂ および R₁₃ は同一でも異なってもよく、それぞれ水素、C₁ - 4 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₁ - 3 アルコキシル C₂ - 4 アルキル、C₆ - 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、C₆ - 10 アリール C₁ - 4 アルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクリル C₁ - 3 アルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール C₁ - 3 アルキル、シアノ (C₁ - 3 アルキル)、C₁ - 3 アルキルスルホニル C₂ - 4 アルキル、3 ~ 10 員脂環式環、5 ~ 10 員ヘテロアリールまたは 3 ~ 10 員ヘテロシクリルを示すか、または R₁₂ および R₁₃ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、Q 群から選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 3 ~ 10 員ヘテロシクリルもしくは 5 ~ 10 員ヘテロアリールを形成してもよく；

R₁₄ は、C₁ - 4 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 4 ハロアルキル、P 群から選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C₆ - 10 アリール、または Q 群から選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリールもしくは 3 ~ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R₁₅ は、C₁ - 4 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 4 ハロアルキル、P 群から選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C₆ - 10 アリール、または Q 群から選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリールもしくは 3 ~ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R₁₆ は、C₁ - 4 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 4 ハロアルキル、P 群から選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C₆ - 10 ア

10

20

30

40

50

リール、またはQ群から選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₁₇は、水素またはC₁₋₄アルキルを示し；

R₁₈は、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、P群から選択される1または複数の基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール、またはQ群から選択される基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₁₉は、水素、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、またはQ群から選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₀は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₁は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₂は、水素、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄ハロアルキルを示し；

R₂₃は、水素、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₄は、水素、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄ハロアルキルを示し；

R₂₅は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₆およびR₂₇は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシC₂₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリールC₁₋₄アルキル、3～10員ヘテロシクリルC₁₋₃アルキル、5～10員ヘテロアリールC₁₋₃アルキル、シアノ(C₁₋₃アルキル)、C₁₋₃アルキルスルホニルC₂₋₄アルキル、3～10員脂環式環、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示すか、またはR₂₆およびR₂₇は、それらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R₂₈およびR₂₉は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシC₂₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリールC₁₋₄アルキル、3～10員ヘテロシクリルC₁₋₃アルキル、5～10員ヘテロアリールC₁₋₃アルキル、シアノ(C₁₋₃アルキル)、C₁₋₃アルキルスルホニルC₂₋₄アルキル、3～10員脂環式環、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示すか、またはR₂₈およびR₂₉は、それらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R₃₀は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₃₁は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₃₂は、C₁₋₄アルキルまたはC₆₋₁₀アリールを示し；

<P群>

水素、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、-OH、C₁₋₃アルコキシ、3～10員ヘテロシクリルアミノ、-SO₂R₁₆、-CN、-NO₂、および3～10員ヘテロシクリル。

<Q群>

水素、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、-OH、C₁₋₃アルコ

キシ、3～10員ヘテロシクリルアミン、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、 $-COR_{19}$ 、および3～10員ヘテロシクリル。

〔102〕前記Aがインドール、アザインドールまたはピロールである、〔101〕記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔103〕前記 R_3 が、水素、 C_{1-4} アルキル、アリール C_{1-4} アルキルまたは C_{1-3} ペルフルオロアルキルを示す、〔101〕または〔102〕に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔104〕前記 R_4 が、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ペルフルオロアルキル、シアノ、メタンスルホニル、ヒドロキシル、アルコキシまたはアミノを示す、〔101〕～〔103〕のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

〔105〕以下の群から選択される、〔101〕に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

(1) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(2) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ピロリジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(3) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

20

(4) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-メタノン；

(5) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ピペラジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(6) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

(7) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

30

(8) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-クロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(9) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-プロモ-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(10) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-ヨード-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

40

(11) 2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-カルボニトリル；

(12) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-プロモ-5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(13) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-エチニル-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(14) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-

50

1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (2-フルオロフェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(15) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (3-フルオロフェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(16) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(17) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (2-クロロフェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(18) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (3-クロロフェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(19) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (4-クロロフェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(20) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (2-トリフルオロメチルフェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(21) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(22) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(23) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (4-プロモ-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(24) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (3-フルオロピリジン-2-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(25) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (6-メチル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(26) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(27) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5 - (3, 3-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(28) 2 - [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボニル] - 1 H-インドール-5-カルボン酸 (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - アミド;

(29) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(30) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (6-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

10

20

30

40

50

(31) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(32) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-メチル-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(33) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(34) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(35) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(36) [5-アミノ-1-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(37) 2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-6-カルボン酸;

(38) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(6-ヒドロキシメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン];

(39) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-{6-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-1H-インドール-2-イル}-メタノン;

(40) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-メチル-オキセタン-3-イルメトキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(41) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(42) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-{[ビス-(2-メトキシエチル)-アミノ]-メチル}-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(43) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-{6-[メチル-プロパ-2-イニル-アミノ)-メチル]-1H-インドール-2-イル}-メタノン;

(44) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(45) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2,5-ジメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(46) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3,3-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(47) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(S)-3-メチル-モルホリン-4-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

10

20

30

40

50

(48) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-プロモ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(49) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ヨード-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(50) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)-メタノン;

(51) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-プロモ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

10

(52) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ヨード-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(53) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-メチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(54) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-イソプロピル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

20

(55) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(2-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(56) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ベンジル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(57) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

30

(58) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(59) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(60) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-エチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(61) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5H-[1, 3]ジオキサロ[4, 5-f]インドール-6-イル)-メタノン;

40

(62) [5-アミノ-1-(7-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(63) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(64) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ブトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタ

50

ノン；

(65) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

(66) N-{2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-6-イル}-メタンスルホンアミド；

(67) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

(68) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ブチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(69) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

(70) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

(71) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

(72) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(73) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-メトキシ-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

(74) 5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-フェニル-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(75) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(5-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

(76) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-イソプロピル-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(77) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ピリジン-2-イル-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(78) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(79) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ピリダジン-3-イル-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(80) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-イソプロポキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(81) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-

10

20

30

40

50

1 H-ピラゾール-4-イル] - [5 - (2-メトキシ-エトキシ) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(82) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (5-シクロプロピルメトキシ-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(83) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (2, 2-ジフルオロ-5 H-[1, 3] ジオキソロ [4, 5-f] インドール-6-イル) - メタノン;

(84) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (3-クロロ-ピリジン-2-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(85) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (5-フルオロ-ピリジン-2-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(86) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (6-モルホリン-4-イル-ピリダジン-3-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(87) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (5-クロロ-6-シクロプロピルメトキシ-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(88) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(89) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (6-ピリダジン-4-イル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(90) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (3-フルオロ-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(91) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル) - 6-トリフルオロメチル-1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(92) 2 - [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボニル] - 1 H-インドール-6-カルボニトリル;

(93) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5 - (1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(94) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (5-ピペリジン-4-イル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(95) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5 - ((R) - 3-フルオロ-ピロリジン-1-イルメチル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(96) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (6-フルオロ-5-ピペリジン-4-イル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(97) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6-フルオロ-5 - (1-メチル-ピペリジン-4-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(98) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) -

10

20

30

40

50

1 H-ピラゾール-4-イル] - [5- (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(99) [5-アミノ-1- (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6-フルオロ-5- (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(100) [5-アミノ-1- (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (6-ピリジン-3-イル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(101) [5-アミノ-1- (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5- (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(102) [5-アミノ-1- (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (5-ピリジン-3-イル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(103) [5-アミノ-1- (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5- (6-ピペラジン-1-イル-ピリジン-3-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(104) [5-アミノ-1- (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5- (6-ヒドロキシ-ピリジン-3-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(105) [5-アミノ-1- (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6-フルオロ-5- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(106) [5-アミノ-1- (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (6-フルオロ-5-ピロリジン-1-イルメチル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(107) [5-アミノ-1- (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(108) [5-アミノ-1- (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6- (4-モルホリン-4-イル-フェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(109) [5-アミノ-1- (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 H- [1, 2'] ビピリジニル-5'-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(110) [5-アミノ-1- (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6- (6-ピペラジン-1-イル-ピリジン-3-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(111) [5-アミノ-1- (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5- (6-メトキシ-ピリジン-3-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(112) [5-アミノ-1- (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5- ((S)-3-メチル-モルホリン-4-イルメチル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(113) [5-アミノ-1- (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6- ((R)-3-フルオロ-ピロリジン-1-イルメチル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(114) [5-アミノ-1- (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5- (2, 5-ジメチル-ピロリジン-1-イルメチル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

10

20

30

40

50

(115) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(3-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(116) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(3,3-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(117) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - {6-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-4-イル]-1H-インドール-2-イル} - メタノン;

(118) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-ピリジン-4-イル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(119) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(120) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(121) [5-アミノ-1-(2-ジフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(122) [5-アミノ-1-(2-ジフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(123) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(124) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(125) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(1-シクロヘキシル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(126) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (4-プロモ-1H-ピロール-2-イル) - メタノン;

(127) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (1H-ピロール-2-イル) - メタノン;

(128) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (4-フェニル-1H-ピロール-2-イル) - メタノン;

(129) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [4-(3-クロロ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル] - メタノン;

(130) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [4-(4-フルオロ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル] - メタノン;

(131) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [4-(3-フルオロ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル] - メタノン;

10

20

30

40

50

(1 3 2) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 3 3) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 3 4) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 3 5) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 3 6) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-(ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 3 7) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-(2-メトキシ-エチルアミノ)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 3 8) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 3 9) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-(2-ピリジン-4-イル-エチルアミノ)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 4 0) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-(2-メトキシ-エチルアミノ)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 4 1) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 4 2) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-モルホリン-4-イル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 4 3) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 4 4) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 4 5) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 4 6) [5-アミノ-1-(2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 4 7) [5-アミノ-1-(2-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 4 8) [5-アミノ-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 4 9) [5-アミノ-1-(2-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-2-イル)-メタ

10

20

30

40

50

ノン；

(150) [5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(151) [5-アミノ-1-(2-ベンジル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(152) 1-(4-{2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-イルメチル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン；

(153) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

10

(154) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ピペラジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(155) 1-(4-{2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-6-イルメチル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン；

(156) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

20

(157) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

(158) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ピロリジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(159) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(160) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

30

(161) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(162) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)-メタノン；

(163) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-フルオロ-6-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

40

(164) 2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-カルボン酸；

(165) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(166) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4, 6-ジメトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(167) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)

50

－1H－ピラゾール－4－イル］－（4－メトキシ－1H－インドール－2－イル）－メ
タノン；

（168） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）
－1H－ピラゾール－4－イル］－（6－メトキシ－1H－インドール－2－イル）－メ
タノン；

（169） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）
－1H－ピラゾール－4－イル］－（4，6－ジメチル－1H－インドール－2－イル）
－メタノン；

（170） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）
－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－tert－ブチル－1H－インドール－2－イル）
－メタノン；

（171） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）
－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－イソプロピル－1H－インドール－2－イル）
－メタノン；

（172） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）
－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－ベンジルオキシ－1H－インドール－2－イル）
－メタノン；

（173） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）
－1H－ピラゾール－4－イル］－（4－ベンジルオキシ－1H－インドール－2－イル）
－メタノン；

（174） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）
－1H－ピラゾール－4－イル］－（5，6－ジメトキシ－1H－インドール－2－イル）
－メタノン；

（175） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）
－1H－ピラゾール－4－イル］－（6－tert－ブチル－1H－インドール－2－イル）
－メタノン；

（176） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）
－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－フルオロ－4－トリフルオロメチル－1H－イ
ンドール－2－イル）－メタノン；

（177） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）
－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－フェノキシ－1H－インドール－2－イル）－
メタノン；

（178） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）
－1H－ピラゾール－4－イル］－（6－メチルスルファニル－1H－インドール－2－
イル）－メタノン；

（179） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）
－1H－ピラゾール－4－イル］－（4－tert－ブチル－1H－インドール－2－イル）
－メタノン；

（180） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）
－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－メチル－1H－インドール－2－イル）－メタ
ノン；

（181） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）
－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－エチル－1H－インドール－2－イル）－メタ
ノン；

（182） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）
－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－フルオロ－6－トリフルオロメチル－1H－イ
ンドール－2－イル）－メタノン；

（183） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）
－1H－ピラゾール－4－イル］－（6－フルオロ－5－メトキシ－1H－インドール－
2－イル）－メタノン；

10

20

30

40

50

- (184) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-クロロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;
- (185) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-クロロ-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;
- (186) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-イソプロポキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;
- (187) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン; 10
- (188) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-イソプロポキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;
- (189) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(2,3-ジヒドロ-6H-[1,4]ジオキシノ[2,3-f]インドール-7-イル)-メタノン;
- (190) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,6-ジ-tert-ブチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン; 20
- (191) 2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-4-カルボニトリル;
- (192) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-イミダゾール-1-イル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;
- (193) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-トリフルオロメチルスルファニル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;
- (194) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-メチルスルファニル-1H-インドール-2-イル)-メタノン; 30
- (195) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-メタンスルホニル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;
- (196) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;
- (197) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル)-メタノン; 40
- (198) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;
- (199) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;
- (200) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-メタンスルホニル-1H-インドール-2-イル)-メタノン; 50

(201) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,5-ジブromo-1H-ピロール-2-イル)-メタノン;

(202) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,5-ジフェニル-1H-ピロール-2-イル)-メタノン;および

(203) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,5-ジ-ピリジン-3-イル-1H-ピロール-2-イル)-メタノン。

[106] [101]～[105]のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、担体を含む、薬学的組成物。

[107] [101]～[105]のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、FGFR活性阻害剤。

[108] [101]～[105]のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、癌の予防又は治療剤。

[109] 前記癌が、乳癌、急性骨髄性白血病、膵臓癌、膀胱癌、前立腺癌、食道癌、血管新生、胃癌、子宮体癌、卵巣癌、脳腫瘍、大腸癌、多発性骨髄腫、肝細胞癌、肺癌および甲状腺癌からなる群から選ばれる少なくとも1種である、[108]に記載の癌の予防又は治療剤。

[110] [101]～[105]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、癌の予防または治療を必要とする患者に投与することからなる、癌の予防または治療方法。

[111] 癌の予防又は治療剤の製造のための、[101]～[105]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

[112] 癌の予防又は治療のための、[101]～[105]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【発明の効果】

【0010】

本発明の化合物またはその薬理的に許容される塩は、癌組織内におけるFGFRファミリーキナーゼ阻害作用を有する。また、本発明の化合物は、癌で変化している（標的遺伝子ではない）新しい遺伝子に対しても薬効を示すことができることがあり、これまでに効果がなかった癌を予防及び／または治療することができる。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明は、アミノピラゾール誘導体およびその利用に関する。本発明者らは、前記式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を初めて合成し、該化合物またはその塩がFGFRファミリーキナーゼ阻害作用を有することを見出した。

【0012】

本明細書における「アルキル」は、脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基であり、骨格中にヘテロ原子または不飽和炭素-炭素結合を含有せず、水素および炭素原子を含有するヒドロカルビルまたは炭化水素基構造の部分集合を有する。アルキル基は直鎖状および分枝鎖状の構造を含む。アルキル基としては、好ましくは炭素原子数1～6 (C_{1-6} 、以下「 C_{p-q} 」とは炭素原子数がp～q個であることを意味する。)のアルキル基、 C_{1-5} アルキル基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-3} アルキル基などが挙げられる。

【0013】

アルキルとしては、具体的には、たとえば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2,3-ジメチルプロピル基、3,3-ジメチルブチル基、ヘキシル基などが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0014】

本明細書における「アルケニル」は、少なくとも1個の二重結合（2個の隣接SP²炭素原子）を有する1価の炭化水素基であり、直鎖状または分枝鎖状のものを含む。二重結合および置換分（存在する場合）の配置によって、二重結合の幾何学的形態は、エントゲン（E）またはツザンメン（Z）、あるいはシスまたはトランス配置をとることができる。アルケニル基として、好ましくは、C₂ - C₆ アルケニル基などが挙げられる。

【0015】

アルケニルとして、具体的には、たとえば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基（シス、トランスを含む）、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などが挙げられる。

10

【0016】

本明細書における「アルキニル」は、少なくとも1個の三重結合（2個の隣接SP炭素原子）を有する、1価の炭化水素基であり、直鎖状または分枝鎖状のものを含む。好ましくはC₂ - C₆ アルキニル基が挙げられる。

【0017】

アルキニルとしては具体的には、たとえば、エチニル基、1-プロピニル基、プロパルギル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などが挙げられる。

【0018】

アルケニルまたはアルキニルには、それぞれ1個または2個以上の二重結合または三重結合を有することができる。

20

【0019】

本明細書における「シクロアルキル」は、飽和または部分的に飽和した環状の1価の脂肪族炭化水素基を意味し、単環、ビスシクロ環、スピロ環を含む。シクロアルキルとして、好ましくは、C₃ - C₇ シクロアルキル基などが挙げられる。シクロアルキル基としては具体的には、たとえば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などが挙げられる。

【0020】

本明細書における「シクロアルキルアルキル」は、前記定義「アルキル」中の任意の水素原子を、前記定義「シクロアルキル」で置換した基を意味する。シクロアルキルアルキルとして、好ましくは、C₃ - C₇ シクロアルキルC₁ - C₃ アルキルなどが挙げられ、具体的には、たとえば、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基などが挙げられる。

30

【0021】

本明細書における「ヘテロ原子」は、窒素原子（N）、酸素原子（O）または硫黄原子（S）を意味する。

【0022】

本明細書における「ハロゲン」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

【0023】

本明細書における「ハロアルキル」は、同一又は異なる、好ましくは1～9個、さらに好ましくは1～5個の前記「ハロゲン原子」が前記「アルキル」に結合した基を示す。

40

具体的には、たとえば、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ペルフルオロアルキル基（例えば、トリフルオロメチル基、-CF₂CF₃ など）、2, 2, 2-トリフルオロエチル基などが挙げられる。

【0024】

本明細書における「アルコキシ」は、前記定義の「アルキル」が結合したオキシ基であることを意味し、好ましくはC₁ - C₄ アルコキシ基、C₁ - C₃ アルコキシ基などが挙げられる。アルコキシとして、具体的には、たとえば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert

50

ーブトキシ基などがあげられる。

本明細書における「ハロアルコキシ」は、同一又は異なる、好ましくは1～9個、さらに好ましくは1～5個の前記「ハロゲン原子」が前記「アルコキシ」に結合した基を示す。

具体的には、たとえば、クロロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基などが挙げられる

【0025】

本明細書における「アリール」は、1価の芳香族炭化水素環を意味し、好ましくはC₆-₁₀アリールなどが挙げられる。アリールとしては具体的には、たとえば、フェニル基、ナフチル基（たとえば、1-ナフチル基、2-ナフチル基）などが挙げられる。

10

【0026】

本明細書における「脂環式環」は、1価の非芳香族炭化水素環を意味する。脂環式環は、環中に不飽和結合を有してもよく、2個以上の環を有する多環性の基であってもよい。また環を構成する炭素原子は酸化されてカルボニルを形成してもよい。脂環式環を構成する原子の数は、好ましくは3～10である（3～10員脂環式環）。脂環式環としては、例えば、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、シクロアルキニル環などが挙げられる。

【0027】

本明細書における「ヘテロアリール」は、環を構成する原子中に好ましくは1～5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の1価の複素環基を意味する。ヘテロアリールは、部分的に飽和されていてもよく、単環でも縮合環（たとえば、ベンゼン環または単環ヘテロアリール環と縮合した2環式ヘテロアリール）でもよい。環を構成する原子の数は好ましくは5～10である（5～10員ヘテロアリール）。

20

【0028】

ヘテロアリールとしては具体的には、たとえば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、アザインドリル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ベンゾジオキサソリル基、インドリジニル基、イミダゾピリジル基などが挙げられる。

30

【0029】

本明細書における「ヘテロシクリル」は、環を構成する原子中に好ましくは1～5個のヘテロ原子を含有する、非芳香族の1価の複素環基を意味する。ヘテロシクリルは、環中に二重、三重結合を有していてもよく、炭素原子は酸化されてカルボニルを形成してもよく、単環でも縮合環でもよい。環を構成する原子の数は好ましくは3～10である（3～10員ヘテロシクリル）。

【0030】

40

ヘテロシクリルとしては具体的には、たとえば、オキセタニル基、ジヒドロフリル基、テトラヒドロフリル基、ジヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロピリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピロリジニル基、ペペリジニル基、ペラジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、チアジアゾリジニル基、アゼチジニル基、オキサゾリドン基、ベンゾジオキサニル基、ベンゾオキサゾリル基、ジオキサラニル基、ジオキサニル基などが挙げられる。

【0031】

本明細書における「アリールアルキル」は、前記定義「アルキル」中の任意の水素原子を、前記定義「アリール」で置換した基を意味する。アリールアルキルとしては、好まし

50

くは C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキルなどが挙げられる。具体的には、たとえば、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基などが挙げられる。

【0032】

本明細書における「ヘテロアリールアルキル」は、前記定義「アルキル」中の任意の水素原子を、前記定義「ヘテロアリール」で置換した基を意味する。ヘテロアリールアルキルとして、好ましくは、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキルなどが挙げられ、具体的には、たとえば、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、チエニルメチル基、ピリジルメチル基、ピリミジルメチル基、キノリルメチル基、ピリジリエチル基などが挙げられる。

10

【0033】

本明細書における「ヘテロシクリルアルキル」は、前記定義「アルキル」中の任意の水素原子を、前記定義「ヘテロシクリル」で置換した基を意味する。ヘテロシクリルアルキルとして、好ましくは、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキルなどが挙げられ、具体的にはたとえば、モルホリニルメチル基、モルホリニリエチル基、チオモルホリニルメチル基、ピロリジニルメチル基、ピペリジニルメチル基、ピペラジニルメチル基、オキセタニルメチル基などが挙げられる。

【0034】

本明細書における「モノヒドロキシアルキル」は、前記定義「アルキル」中の任意の1個の水素原子を1個の水酸基で置換した基を意味する。モノヒドロキシアルキルとして、好ましくは、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{2-6} モノヒドロキシアルキルなどが挙げられ、具体的には、たとえば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基などがこれに含まれる。

20

【0035】

本明細書における「ジヒドロキシアルキル」は、前記定義「アルキル」中の任意の2個の水素原子を2個の水酸基で置換した基を意味する。ジヒドロキシアルキルとして、好ましくは、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキル、 C_{2-6} ジヒドロキシアルキルなどが挙げられ、具体的には、たとえば1, 2-ジヒドロキシエチル基、1, 2-ジヒドロキシプロピル基、1, 3-ジヒドロキシプロピル基などがこれに含まれる。

【0036】

本明細書における「トリヒドロキシアルキル」は、前記定義「アルキル」中の任意の3個の水素原子を3個の水酸基で置換した基を意味する。トリヒドロキシアルキルとして、好ましくは、 C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、 C_{2-6} トリヒドロキシアルキルなどが挙げられる。

30

【0037】

本明細書における「アルコキシアルキル」は、前記定義「アルキル」中の任意の水素原子を、前記定義の「アルコキシ」で置換した基を意味する。アルコキシアルキルとして、好ましくは、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{2-4} アルキルなどが挙げられ、具体的には、例えば、メトキシエチルなどがこれに含まれる。

【0038】

本明細書における「アルコキシアルコキシアルキル」は、前記定義「アルコキシアルキル」中の末端のアルキル中の任意の水素原子を、前記定義の「アルコキシ」で置換した基を意味する。アルコキシアルコキシアルキルとして、好ましくは、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{2-4} アルコキシ C_{2-4} アルキルなどが挙げられる。

40

【0039】

本明細書における「アミノアルキル」は、前記定義「アルキル」中の任意の水素原子を、アミノ基で置換した基を意味する。アミノアルキル基として、好ましくは、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{2-4} アミノアルキルなどが挙げられる。

【0040】

50

本明細書における「アルキルアミノ」は、前記定義の「アルキル」が1個結合したアミノ基であることを意味する。アルキルアミノとして、好ましくは、 C_{1-4} アルキルアミノなどが挙げられる。

【0041】

本明細書における「ジアルキルアミノ」は、前記定義の「アルキル」が2個結合したアミノ基であることを意味し、該アルキルは同一でも異なってもよい。ジアルキルアミノとして、好ましくは、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノなどが挙げられる。

【0042】

本明細書における「アルキルアミノアルキル」は、前記定義の「アルキル」中の任意の水素原子を、前記定義の「アルキルアミノ」で置換した基を意味する。アルキルアミノアルキルとして、好ましくは、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{2-4} アルキルなどが挙げられる。

10

【0043】

本明細書における「ジアルキルアミノアルキル」は、前記定義の「アルキル」中の任意の水素原子を、前記定義の「ジアルキルアミノ」で置換した基を意味する。ジアルキルアミノアルキルとして、好ましくは、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{2-4} アルキルなどが挙げられる。

【0044】

本明細書における「ヘテロシクリルアミノ」は、前記定義の「ヘテロシクリル」が1個結合したアミノ基であることを意味する。ヘテロシクリルアミノとして、好ましくは、3

20

【0045】

本明細書における「シアノアルキル」は、前記定義の「アルキル」中の任意の水素原子をシアノ基で置換した基を意味する。シアノアルキルとして、好ましくは、シアノ(C_{1-3} アルキル)などが挙げられる。

【0046】

本明細書における「アルキルスルホニル」は、前記定義の「アルキル」が結合したスルホニル基（即ち、アルキル-SO₂-）であることを意味する。アルキルスルホニルとして、好ましくは、 C_{1-3} アルキルスルホニルなどが挙げられ、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、i-プロピルスルホニルなどがこれに含まれる。

30

【0047】

本明細書における「アルキルスルホニルアルキル」は、前記定義「アルキル」中の任意の水素原子を前記定義の「アルキルスルホニル」で置換した基を意味する。アルキルスルホニルアルキルとして、好ましくは、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{2-4} アルキルなどが挙げられる。

【0048】

本発明に係る化合物はフリー体であっても、薬理学的に許容される塩であっても本発明に含まれる。このような「塩」としては、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩などが挙げられる。

40

【0049】

無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などがあげられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などがあげられる。本発明における特に好ましい塩は、リンゴ酸塩である。

【0050】

無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられ、有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩

50

、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、N，N－ジベンジルエチレンジアミン塩などがあげられる。

【0051】

酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などがあげられる。

【0052】

本発明の化合物は大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に含まれる。

さらに、本発明に係る化合物は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も、本発明の塩に含まれる。

10

【0053】

本発明に係る化合物の構造上生ずる全ての異性体（幾何異性体、光学異性体、立体異性体、互変異性体等）および異性体混合物は、本発明に包含される。

【0054】

本発明に係る化合物には、結晶多形が存在することがあり、その全ての多形体は、本発明に包含される。

【0055】

本発明に係る化合物には、そのプロドラッグが含まれる。プロドラッグとは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、元の化合物に還元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共有結合によらない複合体及び塩を含む。

20

【0056】

本発明に係る化合物には、その分子内の1つ以上の原子が同位体で置換されたものが含まれる。本発明において同位体とは、原子番号（陽子数）が同じで、質量数（陽子と中性子の数の和）が異なる原子を意味する。本発明化合物に含まれる、同位体の置換対象となる原子の例としては、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、塩素原子などがあり、それらの同位体には、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{13}C 、 ^{14}C 等が含まれる。特に、 ^3H や ^{14}C のような、放射能を発して崩壊する放射性同位体は、医薬品あるいは化合物の体内組織分布試験等の際に有用である。安定同位体は、崩壊を起こさず、存在量がほとんど変わらず、放射能もないため、安全に使用することができる。本発明の化合物の同位体置換体は、合成で用いている試薬を、対応する同位体を含む試薬に置き換えることにより、常法に従って変換することができる。

30

【0057】

本発明の前記式（I）で表される化合物として、好適には、以下のとおりである。

【0058】

前記 R_1 は、好ましくは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_n\text{Z}_1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{SR}_{14}$ 、 $-\text{SOR}_{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ 、 $-\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$ 、 COOH 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-\text{COR}_{19}$ 、 $-\text{COOR}_{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$ 、 $-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{NR}_{24}\text{C}(\text{S})\text{R}_{25}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$ または $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$ である。

40

【0059】

前記 R_1 は、より好ましくは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_n\text{Z}_1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{SR}_{14}$ 、 $-\text{SOR}_{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ 、 $-\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$ 、 COOH 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-\text{COR}_{19}$ 、 $-\text{COOR}_{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$ 、 $-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{NR}_{24}\text{C}(\text{S})\text{R}_{25}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$ または $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$ である。

50

O) $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{SR}_{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ 、 $-\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$ 、 COOH 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルである。ここでいう5～10員ヘテロアリールとしては具体的にはイミダゾリル基、チエニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基が特に好ましく、3～10員ヘテロシクリルとしては具体的にはモルホリニル基、テトラヒドロピリジル基、ピペリジニル基が特に好ましい。

【0060】

前記 R_2 は、好ましくは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_n\text{Z}_1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{SR}_{14}$ 、 $-\text{SOR}_{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ 、 $-\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$ 、 COOH 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-\text{COR}_{19}$ 、 $-\text{COOR}_{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$ 、 $-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{NR}_{24}\text{C}(\text{S})\text{R}_{25}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$ または $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$ である。

【0061】

前記 R_2 は、より好ましくは、水素、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{OR}_5$ 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールである。ここでいう5～10員ヘテロアリールとしては具体的にはピリジル基が特に好ましい。

【0062】

前記 R_1 および前記 R_2 は、好ましくは、それらが結合している原子と一緒にあって、3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成することができる。ここで、該ヘテロシクリルまたは該ヘテロアリールは、ハロゲン原子を置換基に有することができる。結合している原子と一緒にあって形成する3～10員ヘテロシクリルとしては具体的にはジオキサニル基、ジオキサニル基が特に好ましい。

【0063】

前記 R_3 は、好ましくは、水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルであり、より好ましくは、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキルまたは C_{1-3} ペルフルオロアルキルであり、特に好ましくは C_1 アルキルである。

【0064】

前記 R_4 は、好ましくは、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}_1$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{SR}_{14}$ 、 $-\text{SOR}_{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ 、 $\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$ 、 COOH 、 $-\text{COR}_{19}$ 、 $-\text{COOR}_{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$ 、 $-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{NR}_{24}\text{C}(\text{S})\text{R}_{25}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$ または $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$ である。

【0065】

前記 R_4 は、より好ましくは、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ペルフルオロアルキル、シアノ、メタンスルホニル、ヒドロキシル、アルコキシまたはアミノであり、特に好ましくは、水素、またはハロゲンである。

【0066】

前記A環は、次の式：

10

20

30

40

【化 3】

A

で表される基（本明細書において単に「A」ということがある。）である。A環として、好ましくは、5～10員ヘテロアリール環または C_{6-10} アリール環であり、より好ましくは、ベンゼン、インドール、アザインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、キノリンまたはピロールであり、特に好ましくはインドールまたはピロールである。

【0067】

10

前記 R_5 は、好ましくは、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-3} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ（ C_{1-4} アルキル）アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、3～10員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキルである。

20

【0068】

前記 R_5 は、より好ましくは、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、3～10員ヘテロシクリルである。ここでいう3～10員ヘテロシクリルアルキルとしては、具体的にはピペラジニルエチル基、オキセタニルメチル基、モルホリニルエチル基が特に好ましく、3～10員ヘテロシクリルとしては具体的にはオキセタニル基、テトラヒドロピラニル基が特に好ましい。

【0069】

30

前記 R_6 および前記 R_7 は、好ましくは、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{2-4} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキル、 C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ（ C_{1-4} アルキル）アミノ C_{1-4} アルキル、またはシアノ（ C_{1-3} アルキル）である。

【0070】

前記 R_6 および前記 R_7 は、より好ましくは、それぞれ独立して、水素、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、または C_{1-6} ジヒドロキシアルキルである。ここでいう3～10員ヘテロシクリルアルキルとしては具体的にはモルホリニルエチル基が特に好ましく、ここでいう5～10員ヘテロアリールアルキルとしてはピリジルエチル基が特に好ましい。

40

【0071】

あるいは、前記 R_6 および前記 R_7 は、好ましくは、それらが結合している窒素原子と一緒に3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成することができる。

【0072】

50

前記 n は 1 ～ 3 の整数を示し、好ましくは、 n は 1 である。

【0073】

前記 R_8 および前記 R_9 は、好ましくは、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキルまたはハロゲンであり、より好ましくは、水素である。

【0074】

あるいは、前記 R_8 および前記 R_9 は、好ましくは、それらが結合している炭素原子と一緒になって脂環式環を形成することができる。

【0075】

前記 Z_1 は、好ましくは、水素、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $-OH$ 、または Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 3 ～ 10 員ヘテロシクリルもしくは 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり、より好ましくは、 $NR_{10}R_{11}$ または $-OH$ 、または Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 3 ～ 10 員ヘテロシクリルである。ここでいう 3 ～ 10 員ヘテロシクリルとしては、具体的にはピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基が特に好ましい。

【0076】

前記 R_{10} および前記 R_{11} は、好ましくは、同一でも異なってもよく、それぞれ C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル) または C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキルであり、より好ましくは、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、または C_{1-3} アルコキシ C_{2-4} アルキルである。

【0077】

あるいは、前記 R_{10} および前記 R_{11} は、好ましくは、それらが結合している窒素原子と一緒になって 3 ～ 10 員ヘテロシクリルまたは 5 ～ 10 員ヘテロアリールを形成することができる。

【0078】

前記 R_{12} および前記 R_{13} は、好ましくは、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリール、3 ～ 10 員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3 ～ 10 員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5 ～ 10 員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または 3 ～ 10 員脂環式環であり、より好ましくは、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキルである。

【0079】

あるいは、前記 R_{12} および前記 R_{13} は、好ましくは、それらが結合している窒素原子と一緒になって Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 3 ～ 10 員ヘテロシクリルまたは 5 ～ 10 員ヘテロアリールを形成することができる。特に好ましくは 3 ～ 10 員ヘテロシクリルアルキルであり、具体的にはピペラジニル基、モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基がより好ましい。

【0080】

前記 R_{14} は、好ましくは、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 P 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、または Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5 ～ 10 員ヘテロアリールもしくは 3 ～ 10 員ヘテロシクリルであり、より好ましくは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキルである。

【0081】

前記 R_{15} は、好ましくは、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 P 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、または Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5 ～ 10 員ヘテロアリールもしくは 3 ～ 10 員ヘテロシクリルで

ある。

【0082】

前記R₁₆は、好ましくは、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルであり、より好ましくはC₁₋₄アルキルである。

【0083】

前記R₁₇は、好ましくは、水素またはC₁₋₄アルキルであり、より好ましくは水素である。

10

【0084】

前記R₁₈は、好ましくは、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルであり、より好ましくは、C₁₋₄アルキルである。

【0085】

前記R₁₉は、好ましくは、水素、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルであり、より好ましくは、水素、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルである。ここでいう3～10員ヘテロシクリルとしては、具体的にはピペラジニル基、モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基がより好ましい。

20

【0086】

前記R₂₀は、好ましくは、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルである。

【0087】

前記R₂₁は、好ましくは、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルである。

30

【0088】

前記R₂₂は、好ましくは、水素、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄ハロアルキルである。

【0089】

前記R₂₃は、好ましくは、水素、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルである。

【0090】

前記R₂₄は、好ましくは、水素、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄ハロアルキルである。

40

【0091】

前記R₂₅は、好ましくは、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルである。

【0092】

前記R₂₆および前記R₂₇は、好ましくは、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシC₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリー

50

ル、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ(C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環である。

【0093】

あるいは、前記 R_{26} および前記 R_{27} は、好ましくは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成することができる。

【0094】

前記 R_{28} および前記 R_{29} は、好ましくは、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ(C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環である。

【0095】

あるいは、前記 R_{28} および前記 R_{29} は、好ましくは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成することができる。

【0096】

前記 R_{30} は、好ましくは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルである。

【0097】

前記 R_{31} は、好ましくは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルである。

【0098】

前記 R_{32} は、好ましくは、 C_{1-4} アルキルまたは C_{6-10} アリールである。

【0099】

前記P群に含まれる置換基として、好ましくは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、3～10員ヘテロシクリルアミノ、 $-SO_2R$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、または3～10員ヘテロシクリルであり、より好ましくは、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、または3～10員ヘテロシクリルである。ここでいう3～10員ヘテロシクリルとしては、具体的にはモルホリニル基が特に好ましい。

【0100】

前記Q群に含まれる置換基として、好ましくは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリルアミノ、 $-SO_2R$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、 $-COR_{19}$ 、または C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリルであり、より好ましくは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 $-SO_2R_{16}$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、 $-COR_{19}$ 、または C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリルである。ここでいう3～10員ヘテロシクリルとしては具体的にはピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基がより好ましい。

【0101】

本発明にかかる化合物としては、具体的には、例えば以下の化合物が挙げられる。

- (1) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-2-イル)-メタノン;
- (2) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ピロリジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;
- (3) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;
- (4) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-メタノン; 10
- (5) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ピペラジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;
- (6) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;
- (7) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン; 20
- (8) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-クロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;
- (9) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-プロモ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;
- (10) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-ヨード-1H-インドール-2-イル)-メタノン;
- (11) 2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-カルボニトリル; 30
- (12) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-プロモ-5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;
- (13) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-エチニル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;
- (14) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-フルオロ-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン; 40
- (15) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-フルオロ-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;
- (16) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-フルオロ-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;
- (17) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-クロロ-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;
- (18) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- 50

1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (3-クロロフェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(19) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (4-クロロフェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(20) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (2-トリフルオロメチルフェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(21) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(22) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(23) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (4-プロモ-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(24) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (3-フルオロピリジン-2-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(25) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (6-メチル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(26) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(27) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5 - (3, 3-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(28) 2 - [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボニル] - 1 H-インドール-5-カルボン酸 (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - アミド;

(29) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(30) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (6-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(31) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (5-クロロピリジン-2-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(32) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (4-メチルピリジン-2-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(33) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(34) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

10

20

30

40

50

(35) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(36) [5-アミノ-1-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(37) 2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-6-カルボン酸;

(38) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ヒドロキシメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(39) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-{6-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-1H-インドール-2-イル}-メタノン;

(40) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-メチル-オキセタン-3-イルメトキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(41) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(42) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-{[ビス-(2-メトキシエチル)-アミノ]-メチル}-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(43) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-{6-[(メチル-プロパ-2-イニル-アミノ)-メチル]-1H-インドール-2-イル}-メタノン;

(44) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(45) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2,5-ジメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(46) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3,3-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(47) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(S)-3-メチル-モルホリン-4-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(48) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ブロモ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(49) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ヨード-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(50) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-メタノン;

(51) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ブロモ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

10

20

30

40

50

(52) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ヨード-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(53) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-メチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(54) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-イソプロピル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(55) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(2-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

10

(56) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ベンジル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(57) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(58) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

20

(59) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(60) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-エチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(61) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]インドール-6-イル)-メタノン;

30

(62) [5-アミノ-1-(7-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(63) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(64) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ブトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(65) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

40

(66) N-{2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}-1H-インドール-6-イル}-メタンズルホンアミド;

(67) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(68) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ブチル-1H-インドール-2-イル)-メタノ

50

ン；

(69) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン；

(70) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン；

(71) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン；

(72) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル) - メタノン；

(73) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(2-メトキシ-フェニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン；

(74) 5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-フェニル-1H-インドール-2-イル) - メタノン；

(75) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(5-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン；

(76) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-イソプロピル-1H-インドール-2-イル) - メタノン；

(77) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-ピリジン-2-イル-1H-インドール-2-イル) - メタノン；

(78) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル) - メタノン；

(79) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-ピリダジン-3-イル-1H-インドール-2-イル) - メタノン；

(80) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-イソプロポキシ-1H-インドール-2-イル) - メタノン；

(81) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(2-メトキシ-エトキシ)-1H-インドール-2-イル] - メタノン；

(82) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-シクロプロピルメトキシ-1H-インドール-2-イル) - メタノン；

(83) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (2, 2-ジフルオロ-5H-[1, 3]ジオキサロ[4, 5-f]インドール-6-イル) - メタノン；

(84) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン；

(85) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-

10

20

30

40

50

1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (5-フルオロ-ピリジン-2-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(86) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (6-モルホリン-4-イル-ピリダジン-3-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(87) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (5-クロロ-6-シクロプロピルメトキシ-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(88) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(89) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (6-ピリダジン-4-イル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(90) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (3-フルオロ-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(91) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル) - 6-トリフルオロメチル-1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(92) 2 - [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボニル] - 1 H-インドール-6-カルボニトリル;

(93) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5 - (1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(94) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (5-ピペリジン-4-イル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(95) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5 - ((R) - 3-フルオロ-ピロリジン-1-イルメチル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(96) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (6-フルオロ-5-ピペリジン-4-イル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(97) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6-フルオロ-5 - (1-メチル-ピペリジン-4-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(98) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(99) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6-フルオロ-5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(100) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (6-ピリジン-3-イル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン;

(101) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5 - (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン;

(102) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)

10

20

30

40

50

－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－ピリジン－3－イル－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（103） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－[5－（6－ピペラジン－1－イル－ピリジン－3－イル）－1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（104） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－[5－（6－ヒドロキシ－ピリジン－3－イル）－1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（105） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－[6－フルオロ－5－（4－メチル－ピペラジン－1－イルメチル）－1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（106） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（6－フルオロ－5－ピロリジン－1－イルメチル－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（107） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－[6－（1－メチル－ピペリジン－4－イル）－1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（108） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－[6－（4－モルホリン－4－イル－フェニル）－1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（109） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－[6－（3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－[1，2'］ピピリジン－5'－イル）－1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（110） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－[6－（6－ピペラジン－1－イル－ピリジン－3－イル）－1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（111） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－[5－（6－メトキシ－ピリジン－3－イル）－1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（112） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－[5－（（S）－3－メチル－モルホリン－4－イルメチル）－1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（113） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－[6－（（R）－3－フルオロ－ピロリジン－1－イルメチル）－1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（114） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－[5－（2，5－ジメチル－ピロリジン－1－イルメチル）－1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（115） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－[5－（3－フルオロ－ピペリジン－1－イルメチル）－1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（116） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－[5－（3，3－ジフルオロ－ピペリジン－1－イルメチル）－1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（117） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－{6－[2－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－ピリジン－4－イル]－1H－インドール－2－イル}－メタノン；

（118） [5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（6－ピリジン－4－イル－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

10

20

30

40

50

- (119) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (120) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (121) [5-アミノ-1-(2-ジフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (122) [5-アミノ-1-(2-ジフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (1H-インドール-2-イル) - メタノン;
- (123) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(3, 3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (124) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (125) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(1-シクロヘキシル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (126) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (4-プロモ-1H-ピロール-2-イル) - メタノン;
- (127) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (1H-ピロール-2-イル) - メタノン;
- (128) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (4-フェニル-1H-ピロール-2-イル) - メタノン;
- (129) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [4-(3-クロロ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル] - メタノン;
- (130) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [4-(4-フルオロ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル] - メタノン;
- (131) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [4-(3-フルオロ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル] - メタノン;
- (132) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;
- (133) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [4-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (134) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (135) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;

- (136) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (137) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [4-(2-メトキシ-エチルアミノ)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (138) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (139) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [4-(2-ピリジン-4-イル-エチルアミノ)-1H-インドール-2-イル] - メタノン; 10
- (140) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(2-メトキシ-エチルアミノ)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (141) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-モルホリン-4-イル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;
- (142) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (4-モルホリン-4-イル-1H-インドール-2-イル) - メタノン; 20
- (143) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (4-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;
- (144) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;
- (145) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン; 30
- (146) [5-アミノ-1-(2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (1H-インドール-2-イル) - メタノン;
- (147) [5-アミノ-1-(2-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (1H-インドール-2-イル) - メタノン;
- (148) [5-アミノ-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (1H-インドール-2-イル) - メタノン;
- (149) [5-アミノ-1-(2-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (1H-インドール-2-イル) - メタノン;
- (150) [5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (1H-インドール-2-イル) - メタノン; 40
- (151) [5-アミノ-1-(2-ベンジル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (1H-インドール-2-イル) - メタノン;
- (152) 1-(4-{2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-イルメチル}-ピペラジン-1-イル) - エタノン;
- (153) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン;
- (154) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) 50

－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－ピペラジン－1－イルメチル－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（155） 1－（4－〔2－〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－カルボニル］－1H－インドール－6－イルメチル〕－ピペラジン－1－イル）－エタノン；

（156） 〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－〔6－（4－メチル－ピペラジン－1－イルメチル）－1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（157） 〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－〔5－（4－メチル－ピペラジン－1－イルメチル）－1H－インドール－2－イル］－メタノン；

（158） 〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－ピロリジン－1－イルメチル－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（159） 〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（4－フルオロ－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（160） 〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－フルオロ－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（161） 〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（6－フルオロ－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（162） 〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（1H－ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン－2－イル）－メタノン；

（163） 〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－フルオロ－6－モルホリン－4－イルメチル－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（164） 2－〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－カルボニル］－1H－インドール－5－カルボン酸；

（165） 〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－メトキシ－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（166） 〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（4, 6－ジメトキシ－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（167） 〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（4－メトキシ－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（168） 〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（6－メトキシ－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（169） 〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（4, 6－ジメチル－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（170） 〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－（5－tert－ブチル－1H－インドール－2－イル）－メタノン；

（171） 〔5－アミノ－1－（2－メチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）

10

20

30

40

50

(187) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

50

(188) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-イソプロポキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(189) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(2,3-ジヒドロ-6H-[1,4]ジオキシノ[2,3-f]インドール-7-イル)-メタノン;

(190) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,6-ジ-tert-ブチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(191) 2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-4-カルボニトリル;

(192) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-イミダゾール-1-イル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(193) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-トリフルオロメチルスルファニル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(194) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-メチルスルファニル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(195) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-メタンスルホニル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(196) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(197) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(198) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(199) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(200) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-メタンスルホニル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(201) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,5-ジブromo-1H-ピロール-2-イル)-メタノン;

(202) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,5-ジフェニル-1H-ピロール-2-イル)-メタノン;

(203) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,5-ジ-ピリジン-3-イル-1H-ピロール-2-イル)-メタノン;

(204) [5-アミノ-1-(2-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

10

20

30

40

50

(205) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(206) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-3-イル)-メタノン;

(207) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-6-イル)-メタノン;

(208) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-プロモ-6-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

10

(209) [5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-プロモ-6-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(210) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(211) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノンv

(212) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

20

(213) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-プロモ-4-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(214) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(215) [5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

30

(216) [5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(217) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5,6-ジクロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(218) [5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-プロモ-5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

40

(219) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,5-ジクロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(220) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(221) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-(3-クロロ-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(222) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-

50

－1 H－ピラゾール－4－イル]－[6－(6－メチル－ピリジン－3－イル)－1 H－インドール－2－イル]－メタノン；

(223) [5－アミノ－1－(2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1 H－ピラゾール－4－イル]－[6－(5－フルオロ－ピリジン－3－イル)－1 H－インドール－2－イル]－メタノン；

(224) [5－アミノ－1－(2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1 H－ピラゾール－4－イル]－[6－(2－トリフルオロメチル－ピリジン－3－イル)－1 H－インドール－2－イル]－メタノン；

(225) [5－アミノ－1－(2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1 H－ピラゾール－4－イル]－[6－(5－クロロ－2－メトキシ－ピリジン－3－イル)－1 H－インドール－2－イル]－メタノン；

(226) [5－アミノ－1－(2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1 H－ピラゾール－4－イル]－[6－(5－クロロ－ピリジン－3－イル)－1 H－インドール－2－イル]－メタノン；

(227) [5－アミノ－1－(2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1 H－ピラゾール－4－イル]－(6－チオフエン－3－イル－1 H－インドール－2－イル)－メタノン；

(228) [5－アミノ－1－(2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1 H－ピラゾール－4－イル]－[6－(4－クロロ－ピリジン－3－イル)－1 H－インドール－2－イル]－メタノン；

(229) [5－アミノ－1－(2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1 H－ピラゾール－4－イル]－(6－チオフエン－2－イル－1 H－インドール－2－イル)－メタノン；

(230) [5－アミノ－1－(2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1 H－ピラゾール－4－イル]－[6－(3－フルオロ－ピリジン－4－イル)－1 H－インドール－2－イル]－メタノン；

(231) [5－アミノ－1－(2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1 H－ピラゾール－4－イル]－[6－(2－トリフルオロメチル－ピリジン－4－イル)－1 H－インドール－2－イル]－メタノン；

(232) [5－アミノ－1－(2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1 H－ピラゾール－4－イル]－[5－(3, 3－ジフルオロ－ピロリジン－1－カルボニル)－1 H－インドール－2－イル]－メタノン；

(233) [5－アミノ－1－(2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1 H－ピラゾール－4－イル]－[5－(2, 6－ジメチル－モルホリン－4－カルボニル)－1 H－インドール－2－イル]－メタノン；

(234) [5－アミノ－1－(2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1 H－ピラゾール－4－イル]－[5－([1, 4']ビペリジニル－1'－カルボニル)－1 H－インドール－2－イル]－メタノン；

(235) [5－アミノ－1－(2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1 H－ピラゾール－4－イル]－{5－[4－(2, 2, 2－トリフルオロ－エチル)－ピペラジン－1－カルボニル]－1 H－インドール－2－イル}－メタノン；

(236) [5－アミノ－1－(2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1 H－ピラゾール－4－イル]－{5－[4－(2－ヒドロキシ－エチル)－ピペラジン－1－カルボニル]－1 H－インドール－2－イル}－メタノン；

(237) [5－アミノ－1－(2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1 H－ピラゾール－4－イル]－[5－(3, 3, 4, 4－テトラフルオロ－ピロリジン－1－カルボニル)－1 H－インドール－2－イル]－メタノン；

(238) [5－アミノ－1－(2－メチル－1 H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－1 H－ピラゾール－4－イル]－[5－((R)－3－フルオロ－ピロリジン－1－カルボニル)－1 H－インドール－2－イル]－メタノン；

10

20

30

40

50

(239) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(S)-3-フルオロ-ピロリジン-1-カルボニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(240) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン;

(241) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(3-メトキシ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン;

(242) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4,5-ビス-(3-フルオロ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン;

(243) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4,5-ビス-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン;

(244) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン;

(245) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン;

(246) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4,5-ビス-(3-メトキシ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン;

(247) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンゾフラン-2-イル-メタノン;

(248) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-メタノン;

(249) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンゾチアゾール-2-イル-メタノン;

(250) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-フルオロ-フェニル)-メタノン;

(251) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(3-クロロ-フェニル)-メタノン;

(252) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-キノリン-3-イル-メタノン;

(253) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-キノリン-7-イル-メタノン;および

(254) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-キノリン-6-イル-メタノン。

【0102】

このような本発明の式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩は、線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)ファミリーキナーゼの阻害作用を有する化合物として有用であり、癌(例えば、乳癌、急性骨髄性白血病、膵臓癌、膀胱癌、前立腺癌、食道癌、血管新生、胃癌、子宮体癌、卵巣癌、脳腫瘍(グリオブラストーマを含む。)、大腸癌、多発性骨髄腫、肝細胞癌、肺癌(小細胞性肺癌および非小細胞性肺癌を含む。))および甲状腺癌などの予防および/または治療に有用である。

【0103】

本発明にかかる化合物もしくはその塩は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、

10

20

30

40

50

軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調製剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

【0104】

例えば、経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

【0105】

これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。

【0106】

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが挙げられる。

【0107】

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが挙げられる。

【0108】

崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が挙げられる。

【0109】

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が挙げられる。

【0110】

着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。

【0111】

これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。

【0112】

外用剤を製造する方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動

10

20

30

40

50

植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。

【0113】

また、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

【0114】

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。

【0115】

本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

【0116】

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03-1000mg、好ましくは0.1-500mg、さらに好ましくは0.1-100mgを1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約1μg/kg-3000μg/kgであり、好ましくは約3μg/kg-1000μg/kgである。

【0117】

本発明にかかる化合物の製造においては、原料化合物・各種試薬は、塩や水和物あるいは溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。

【0118】

用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。

【0119】

種々の異性体（例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等）は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等）を用いることにより精製し、単離することができる。

【0120】

本発明にかかる化合物がフリー体として得られる場合、当該化合物が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。また、本発明にかかる化合物が当該化合物の塩または水和物として得られる場合、当該化合物のフリー体に常法に従って変換することができる。

【0121】

本発明にかかる化合物の単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィーなどの通常の化学操作を適用して行うことができる。

【0122】

本明細書において引用された全ての先行技術文献は、参照として本明細書に組み入れられる。

【0123】

以下に、本発明の化合物の一般的製造方法および実施例を示す。

10

20

30

40

50

本発明の化合物は様々な方法によって合成することができるが、その一部を以下のスキームで説明する。スキームは例示であり、本発明は、明示された化学反応および条件だけに制限されない。以下のスキームでは、明解にするために一部の置換基が除外されていることがあるが、これらはスキームの開示の制限を意図するものではない。本発明の代表的化合物は、適切な中間体、公知の化合物、および、試薬を用いて合成することができる。

【0124】

式（I）の化合物の調製

スキームAでは、式（I）の化合物を調製する方法を記載する。

ここで、以下のスキーム及び一般的製造方法において、 R_1 などの定義は、各スキーム及び一般的製造方法に示すとおりであり、 $R_{33} \sim R_{37}$ は次のとおりに定義される：

R_{33} はアルキル基を示す。

R_{34} および R_{35} は、アルキル基を示すか、または複数の R_{34} 同士もしくは複数の R_{35} 同士が一緒になって環を形成する。

R_{36} は、アルキル基を示すか、または複数の R_{36} 同士が一緒になって環を形成する。

R_{37} は、アルキル基またはアリール基を示す。

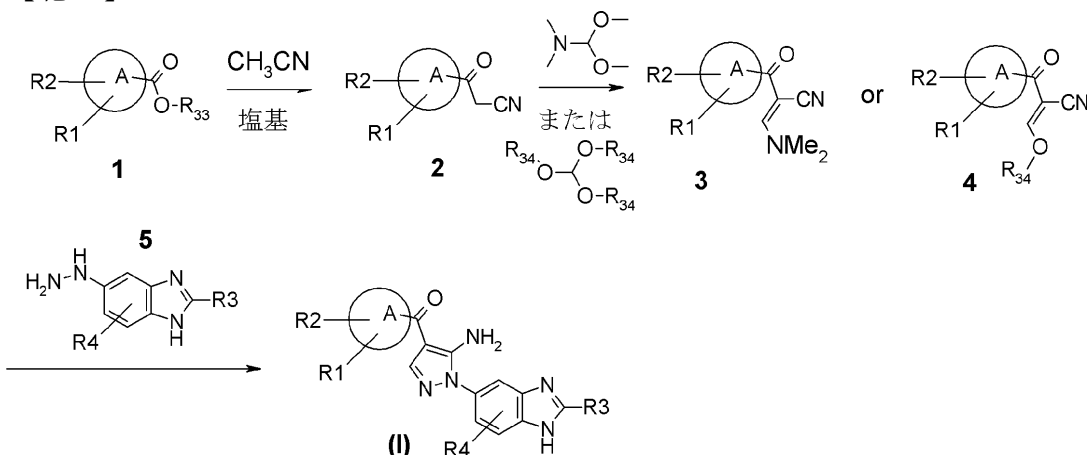
【0125】

スキームA

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 が、前記一般式（I）で示される化合物と同義である、式（I）の化合物は、以下に記載される方法で調整することができる。

【0126】

【化4】



【0127】

式（1）のカルボン酸エステルと、アセトニトリルに塩基作用させて生成したアセトニトリルアニオンとの反応により、式（2）の2-ケトアセトニトリルを得る。

【0128】

式（1）の化合物は、市販されているか、又は当該分野で周知の方法により調製することができる。例えば、インドール-2-カルボン酸エチルエステル、ベンゾフラン-2-カルボン酸エチルエステル、ベンゾチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル、ピロール-2-カルボン酸メチルエステル、キノリン-6-カルボン酸メチルエステルのような式（1）アリール／ヘテロアリールカルボン酸エステルは、市販されている。他のものは、相当するカルボン酸を、酸（例えば硫酸等）存在下、アルコール（ R_{33}OH ）中、加熱することで調製することができる。又は、溶媒（例えば、ジクロロメタン、メタノールなど）中、トリメチルシリルジアゾメタン、またはジアゾメタンとの反応により、 R_{33} がメチル基である、式（1）のメチルエステルを調製することができる。

【0129】

式（2）の化合物は、当該分野で周知の方法により調製することができる。アセトニトリルを塩基（例えば、リチウムジイソプロピルアミド、*n*-ブチルリチウムなど）で処理

し、続いて生成したアセトニトリルアニオンと、アリール／ヘテロアリールカルボン酸エステルと反応させることにより調製することができる。

【0130】

式(3)の化合物は、当該分野で周知の方法により調製することができる。式(2)の2-ケトアセトニトリルとN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを溶媒(例えば、トルエン、テトラヒドロフランなど)中、反応させることにより、式(3)の2-ケト-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリルを調製することができる。

【0131】

式(4)の化合物は、当該分野で周知の方法により調製することができる。式(2)の2-ケトアセトニトリルとトリアルキルオルトホルメートを、溶媒(例えば、アセトニトリル、クロロホルム、無水酢酸など)中、加熱下、反応させることにより、式(4)の2-ケト-3-アルコキシ-アクリロニトリルを調製することができる。

10

【0132】

式(I)の化合物は、当該分野で周知の方法により調製することができる。式(3)の2-ケト-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリルと、式(5)のベンゾイミダゾール-5-イル-ヒドラジンを、塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジンなど)存在下、又は非存在下、溶媒(例えば、エタノール、N, N-ジメチルアセトアミドなど)中、反応させることにより、又は、式(4)の2-ケト-3-アルコキシ-アクリロニトリルと式(5)のベンゾイミダゾール-5-イル-ヒドラジン、又は式(5)のヒドラジンを保護した化合物(例えば、N-ベンズヒドリリデン-N'-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ヒドラジン、N'-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルエステル、N-tert-ブトキシカルボニル-N'-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルエステルなど)を、塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジンなど)存在下、又は非存在下、溶媒(例えば、エタノール、N, N-ジメチルアセトアミドなど)中、反応させることにより、式(I)の5-アミノ-ケトピラゾールを調製することができる。

20

【0133】

A環がインドール、又はピロールのようにNH基を有する化合物の合成は、場合によっては、NH基を保護した式(1)のエステル体を用い、式(3)又は式(4)と式(5)の反応によりアミノピラゾール環を形成した後に、脱保護し、A環がNH基を有する、式(I)を得る。

30

【0134】

インドールの保護基は、アリールスルホニル基(例えば、ベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基など)などを用いることができる。

【0135】

A環がアリールスルホニル基で保護されたインドール環である式(1)は、A環が無保護のインドールである式(I)を、塩基(例えば、水素化ナトリウム、ジイソプロピルエチルアミンなど)存在下、溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなど)中、アリールスルホニルクロリド(例えば、ハロゲン化ベンジル、ハロゲン化p-メトキシベンジルなど)を作用させることにより、得ることができる。

40

【0136】

ピロールの保護基は、ベンジル基(例えば、ベンジル基、p-メトキシベンジル基など)などを用いることができる。Aがベンジル基で保護されたピロール環である式(1)は、Aが無保護のピロールである式(I)を、溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなど)中、ハロゲン化ベンジル(例えば、塩化ベンジル、臭化ベンジル、4-メトキシベンジルプロミドなど)を作用させることにより、得ることができる。

【0137】

目的とするR₁、又はR₂を有する式(1)の化合物が市販されていない場合、以下の(a)から(y)の方法で目的とするR₁、又はR₂を有する、式(1)のエステルを合

50

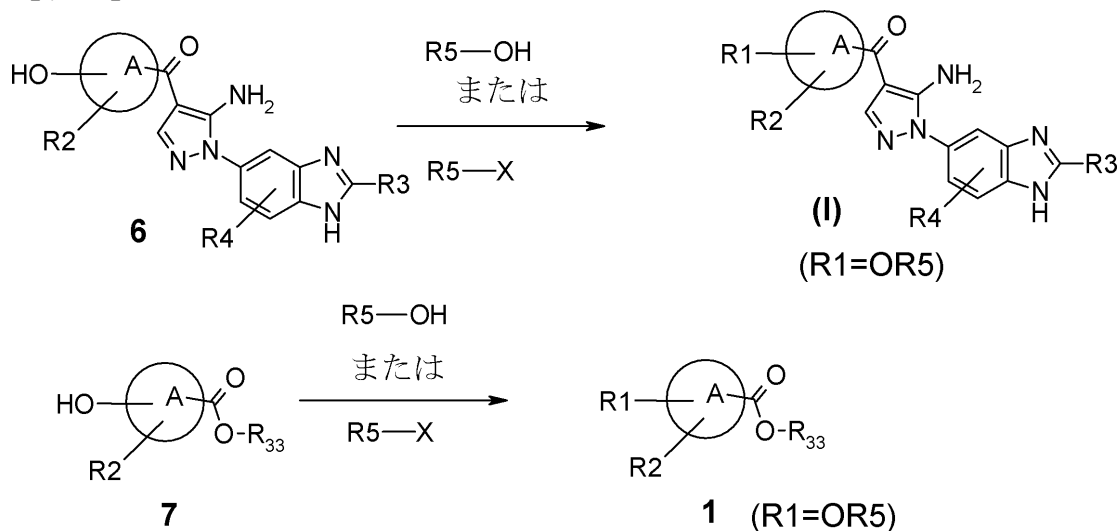
成した後、スキーム A と同様の方法で、式 (I) を合成することができる。又は、変換可能な置換基 R_1 、又は R_2 を有する式 (I) の化合物を合成した後に、目的とする置換基 R_1 、又は R_2 に変換することで、合成することができる。

【0138】

置換基 R_1 、 R_2 の変換は、以下に記載される方法 (a) 又は (y) のいずれかにより調製することができる。

【0139】

【化5】



【0140】

方法 (a)

R_1 が、エーテル ($-OR_5$) である、式 (I) の化合物は、 R_1 がヒドロキシル基である式 (6) の化合物とアルコール (R_5OH) との光延反応により、又は塩基存在下、 R_1 がヒドロキシル基である式 (6) の化合物とハロゲンやアルキルスルホニルオキシ基のような脱離基 X を有する R_5X とのエーテル化反応により、調製することができる。

【0141】

又は、 R_1 が、エーテル ($-OR_5$) である、式 (1) のエステル体は、 R_1 が、ヒドロキシル基を有する、式 (7) のエステル体とアルコール (R_5OH) との光延反応、又は塩基存在下、式 (7) のエステル体とハロゲンやアルキルスルホニルオキシ基のような脱離基 X を有する R_5X とのエーテル化反応により調製することができる。

【0142】

R_1 が、エーテル ($-OR_5$) である、式 (1) のエステル体を用いて、スキーム A と同様の方法で、 R_1 が、エーテル ($-OR_5$) である、式 (I) の化合物を調製することができる。

【0143】

光延反応は、一般にヒドロキシル基を有する化合物とアルコール (R_5OH) を、アゾ化合物 (例えば、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートなど)、ホスフィン (例えば、トリフェニルホスフィン、トリ n -ブチルホスフィンなど) 存在下、溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど) 中で行うことができる。

【0144】

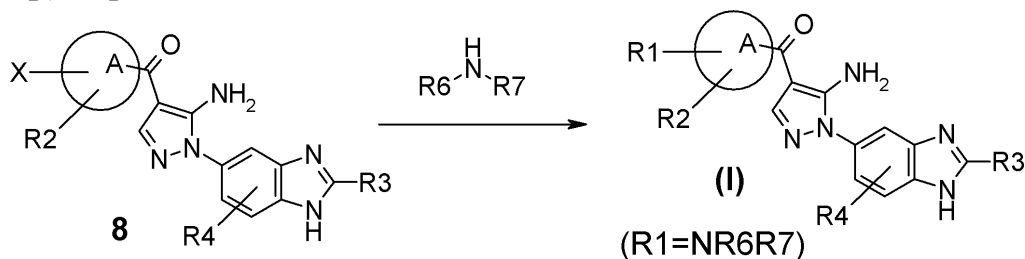
エーテル化反応は、一般にヒドロキシル基を有する化合物とハロゲン又はアルキルスルホニルオキシ基のような脱離基 X を有する R_5X を、塩基 (例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなど) 存在下、溶媒 (例えば、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなど) 中、加熱することで行うことができる。

【0145】

30

40

【化 6】



【0146】

方法 (b)

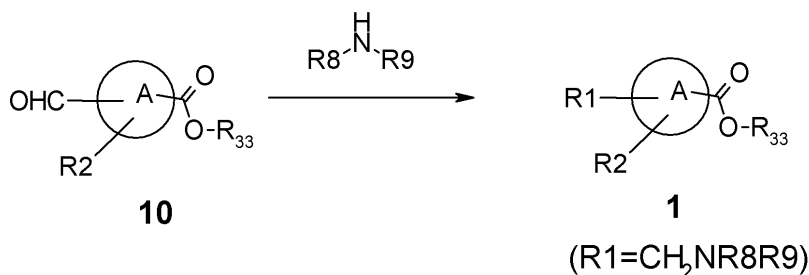
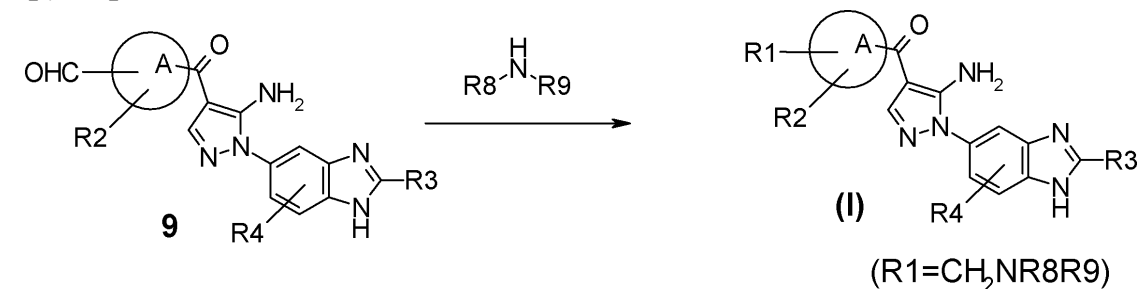
10

R₁ が、アミノ基 (NR₆R₇) である、式 (I) の化合物は、ハロゲンを含む、式 (8) の化合物から、塩基 (例えば、炭酸セシウム、tert-ブチルオキシナトリウム、リン酸カリウムなど)、リガンド (例えば、N, N-ジメチルグリシン、1, 10-フェナンスロリン、トリtert-ブチルホスフィンなど) 存在下、銅触媒 (例えば、ヨウ化銅など) 又はパラジウム触媒 (例えば、酢酸パラジウムなど) を用いて、溶媒 (例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、トルエン、ジオキサンなど) 中、アミン (NR₆R₇) と室温または加熱下、反応することにより、調整することができる。

【0147】

【化 7】

20



30

【0148】

方法 (c)

40

R₁ が、アミノメチル基 (-(CR₈R₉)_nZ₁, R₈=R₉=H) である、式 (I) の化合物は、アルデヒド基を含む、式 (9) の化合物とアミン (NHR₈R₉) との還元的アミノ化により、得ることができる。又は、アルデヒド基を含む、式 (10) のエステル体とアミン (NHR₈R₉) との還元的アミノ化により、R₁ が、アミノメチル基 (-(CR₈R₉)_nZ₁, R₈=R₉=H) である、式 (1) のエステル体を得ることができる。R₁ が、アミノメチル基 (-(CR₈R₉)_nZ₁, R₈=R₉=H) である、式 (1) のエステル体を用いて、スキーム A と同様の方法で、R₁ が、アミノメチル基 (-(CR₈R₉)_nZ₁, R₈=R₉=H) である、式 (I) の化合物を得ることができる。

【0149】

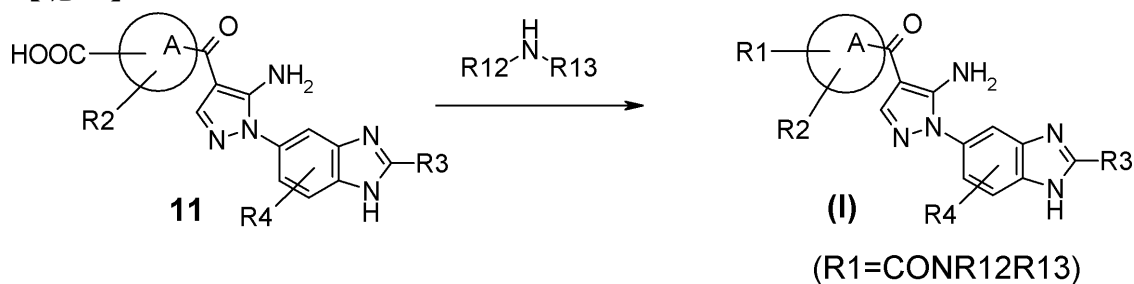
還元的アミノ化反応は、一般にアルデヒドとアミン (NHR₈R₉) を、溶媒 (例えば、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、メタノールなど) 中、場合によっては酸 (例えば、酢酸など) 存在下、0 度から室温で、還元剤 (例えば、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム、シアノボロヒドリドナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムなど) を用い

50

て行われる。

【0150】

【化8】



10

【0151】

方法 (d)

R₁ がアミド (CONR₁₂R₁₃) である、式 (I) の化合物は、式 (11) のカルボン酸とアミン (NHR₁₂R₁₃) を縮合剤存在下、反応することにより、調製することができる。

【0152】

一般に、アミドの合成は、カルボン酸を、ハロゲン化剤 (例えば、チオニルクロリド、オキザリルクロリドなど) 又は活性化剤 (例えば、クロロギ酸エチルなど) で、ハロゲン化アシル又は活性化エステルに変換した後、溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンなど) 中、アミン (NHR₁₂R₁₃) を反応させることで行う。

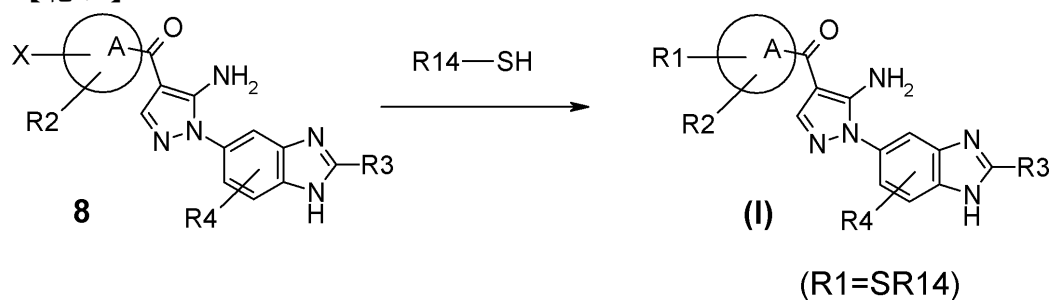
20

【0153】

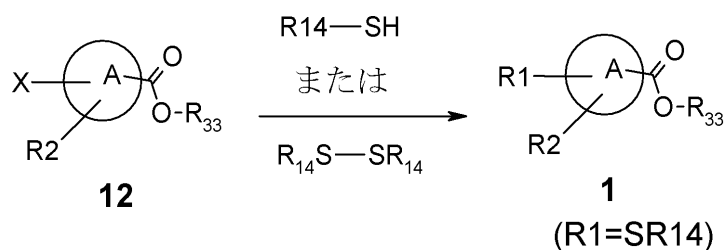
又は、カルボン酸を、溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンなど) 中、塩基 (例えば、トリエチルアミンなど) 存在下、縮合剤 (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、など) で、活性エステルを合成した後、アミン (NHR₁₂R₁₃) と処理することで行う。

【0154】

【化9】



30



40

【0155】

方法 (e)

R₁ がスルフィド (-SR₁₄) である、式 (I) の化合物は、ハロゲンを有する式 (8) の化合物とチオールを、塩基 (例えば、炭酸セシウム、リチウムヘキサメチルジシラジド、リン酸カリウムなど)、触媒 (例えば、ヨウ化銅、酢酸パラジウムなど) 存在下、溶媒 (例えば、ジメチルスルホキシド、1, 2-ジメトキシエタンなど) 中、加熱下反応

50

することにより、調製することができる。

【0156】

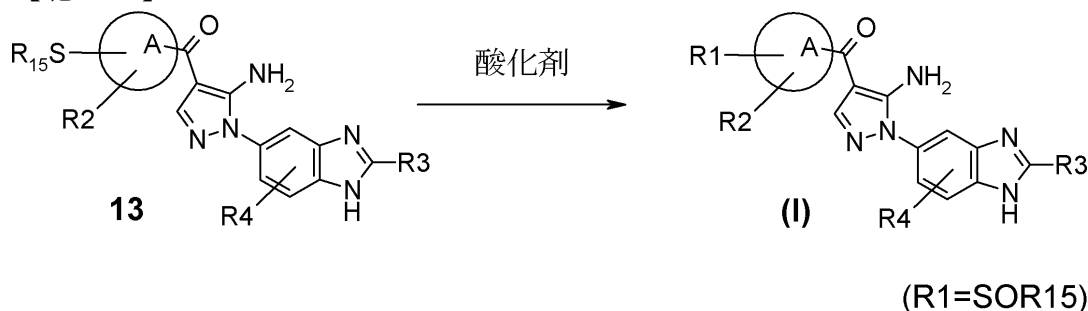
R_1 がスルフィド ($-SR_{14}$) である、式 (1) のエステルは、ハロゲンを含む式 (12) のエステルとチオールを、塩基 (例えば、炭酸セシウム、リチウムヘキサメチルジシラジド、リン酸カリウムなど)、触媒 (例えば、ヨウ化銅、酢酸パラジウムなど) 存在下、溶媒 (例えば、ジメチルスルホキシド、1, 2-ジメトキシエタンなど) 中、加熱下反応することにより、調製することができる。

【0157】

又は、式 (12) のエステルを溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど) 中、低温 (-80 度から 0 度) 下、塩基 (例えば、 n -ブチルリチウムなど) を作用させた後、アルキルスルフィド、又は、ジアルキルジスルフィドを作用させることで調製することができる。 R_1 がスルフィド ($-SR_{14}$) である、式 (1) のエステル体を用いて、スキーム A と同様の方法で、 R_1 が、スルフィド ($-SR_{14}$) である、式 (I) の化合物を調製することができる。

【0158】

【化10】



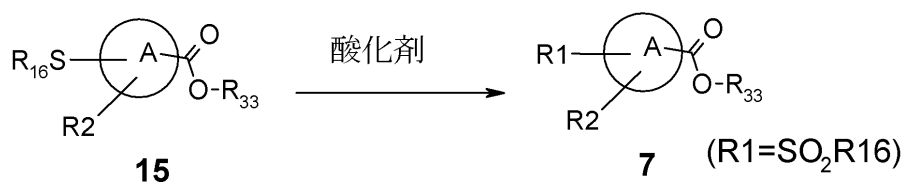
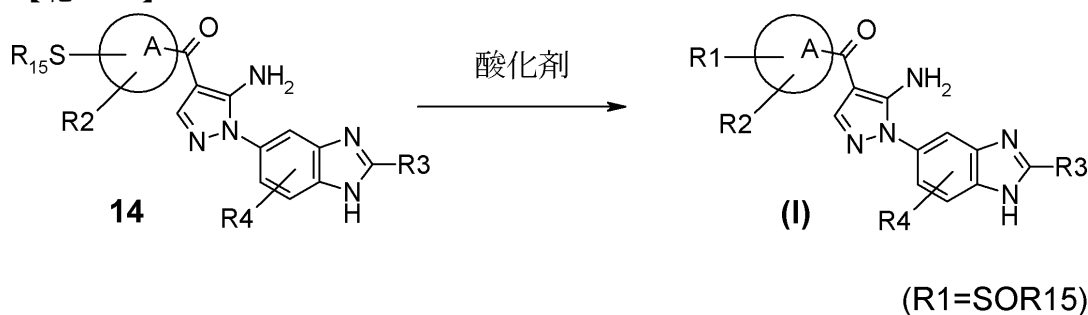
【0159】

方法 (f)

R_1 がスルホキシド ($-SO_2R_{15}$) である、式 (I) の化合物は、スルフィド基 ($-SR_{15}$) 有する、式 (13) の化合物を、溶媒中 (例えば、ジクロロメタン、メタノール、水など)、酸化剤 (例えば、 m -クロロ過安息香酸、オキシソ、過酸化水素など) で処理することで、調製することができる。

【0160】

【化11】



【0161】

方法 (g)

R_1 がスルホン ($-SO_2R_{16}$) である、式 (I) の化合物は、スルフィド ($-SR_{16}$) 有する式 (14) の化合物を、溶媒中 (例えば、ジクロロメタン、メタノール、水

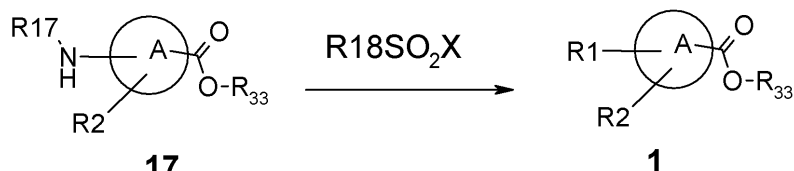
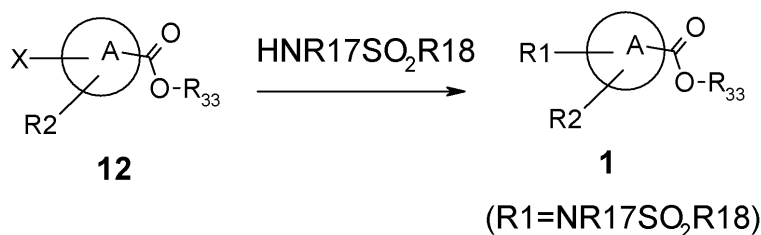
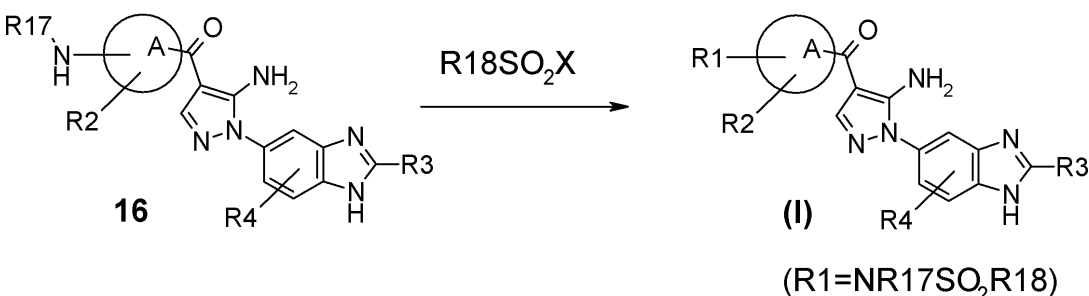
など)、酸化剤(例えば、*m*-クロロ過安息香酸、オキシソ、過酸化水素など)で処理することで、調製することができる。

【0162】

R_1 がスルホン($-\text{SO}_2\text{R}_{16}$)である、式(1)のエステルは、式(15)のスルフィドを、溶媒中(例えば、ジクロロメタン、メタノール、水など)、酸化剤(例えば、*m*-クロロ過安息香酸、オキシソ、過酸化水素など)で処理することで、調製することができる。 R_1 がスルホン($-\text{SO}_2\text{R}_{16}$)である、式(1)のエステル体を用いて、スキームAと同様の方法で、 R_1 が、スルホン($-\text{SO}_2\text{R}_{16}$)である、式(I)の化合物を調製することができる。

【0163】

【化12】



【0164】

方法(h)

R_1 が、アルキルスルホンアミド($-\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$)である、式(I)の化合物は、 R_1 がハロゲンである、式(8)と銅等の金属存在下、アルキル又はアリールスルホンアミド($\text{HNR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$)との反応により調製することができる。もしくは、アミノ基($-\text{NHR}_{17}$)を有する、式(16)とアルキル又はアリールスルホニルハライド等との反応により調製することができる。

【0165】

又は、 R_1 が、アルキルスルホンアミド($-\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$)である、式(1)のエステルは、ハロゲンを有する、式(12)のエステル体と銅等の金属存在下、アルキ

10

20

30

40

50

ル又はアリールスルホンアミド ($\text{HNR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$) との反応により調製することができる。もしくは、アミノ基 ($-\text{NHR}_{17}$) を有する、式 (17) のエステルとアルキル又はアリールスルホニルハライド等との反応により調製することができる。R₁ が、アルキルスルホンアミド ($-\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$) である、式 (1) のエステル体を用いて、スキーム A と同様の方法で、R₁ が、アルキルスルホンアミド ($-\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$) である、式 (I) の化合物を調製することができる。

【0166】

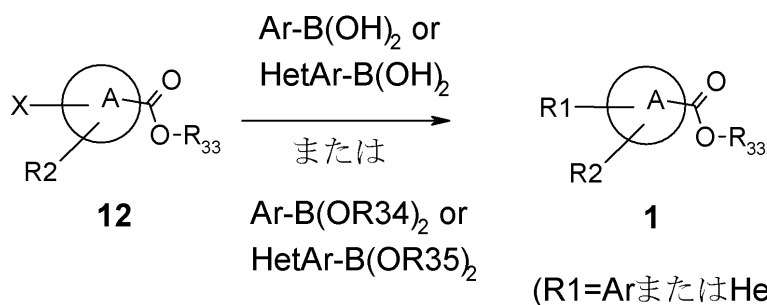
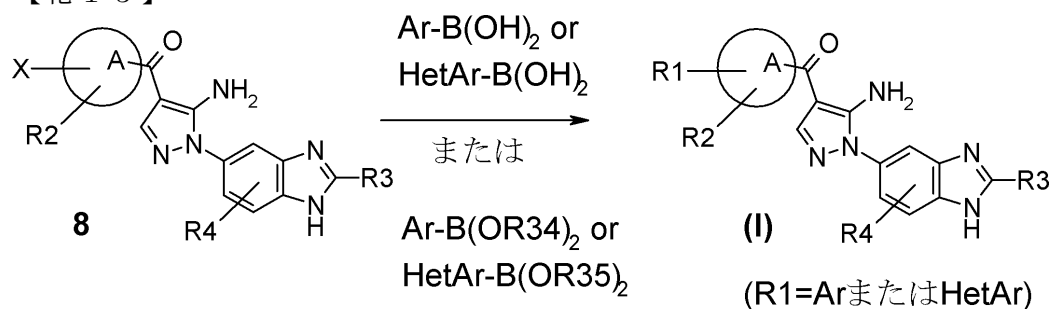
一般に、ハロゲン化合物からの合成は、ハロゲン化合物とアルキル又はアリールスルホンアミドを塩基 (例えば、炭酸セシウム、リン酸カリウムなど)、触媒 (例えば、酢酸パラジウム、ヨウ化銅など)、場合によってはリガンド (例えば、トリメープチルホスフィン、N, N-ジメチルグリシンなど) 存在下、溶媒 (例えば、ジオキサン、トルエン、ジメチルホルムアミドなど) 中、加熱反応することにより調製することができる。

【0167】

一般に、アミン化合物からの合成は、アミン化合物とアルキル又はアリールスルホニルハライドを塩基 (例えば、トリエチルアミンなど) 存在下、溶媒 (例えば、ジクロロメタンなど) 中、反応することにより調製することができる。

【0168】

【化13】



【0169】

方法 (i)

R₁ が、アリールもしくはヘテロアリールである、式 (I) の化合物は、ハロゲンを有する、式 (8) とアリールボロン酸、ヘテロアリールボロン酸、又は、アリールボロン酸エステル、ヘテロアリールボロン酸エステルとの鈴木カップリング反応により調製することができる。

【0170】

又は、R₁ が、アリールもしくはヘテロアリールである、式 (1) のエステル体は、ハロゲンを有する、式 (12) のエステルとアリールボロン酸、ヘテロアリールボロン酸、又は、アリールボロン酸エステル、ヘテロアリールボロン酸エステルとの鈴木カップリング反応により調製することができる。R₁ が、アリールもしくはヘテロアリールである、式 (1) のエステル体を用いて、スキーム A と同様の方法で、R₁ が、アリールもしくはヘテロアリールである、式 (I) の化合物を調製することができる。

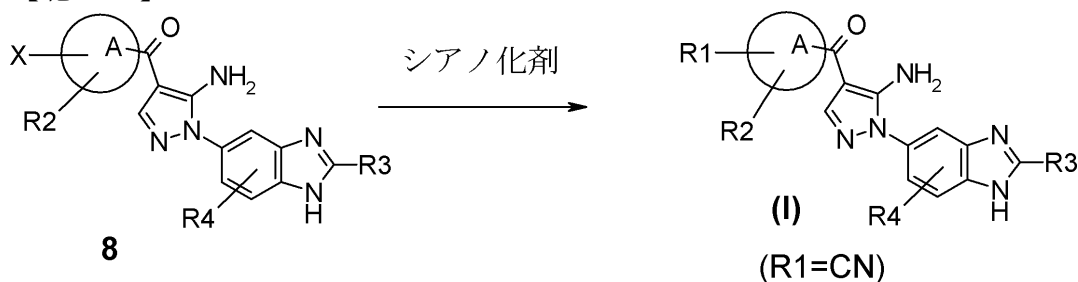
【0171】

一般に、鈴木カップリング反応は、ハロゲン化アリール、又はハロゲン化ヘテロアリー

ルと、アリールボロン酸、ヘテロアリールボロン酸、又は、アリールボロン酸エステル、ヘテロアリールボロン酸エステルを、塩基（例えば、リン酸カリウム、炭酸セシウムなど）、触媒（例えば、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンなど）存在下、溶媒（例えば、ジオキサン、トルエンなど）中、加熱することで行われる。

【0172】

【化14】



10

【0173】

方法 (j)

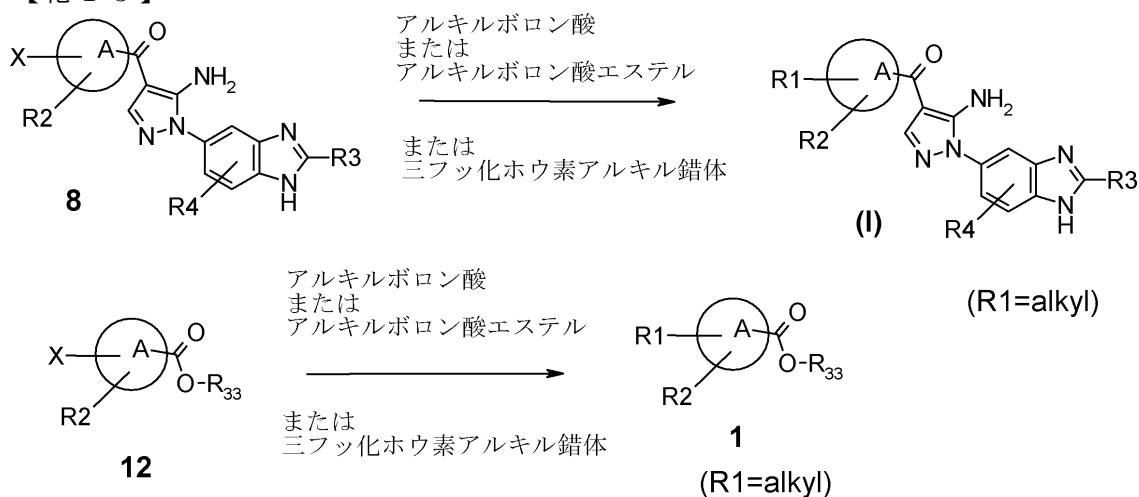
R₁ が、シアノ基である、式 (I) の化合物は、ハロゲン (X) を有する、式 (8) の化合物とシアン化銅のようなシアン化合物との反応により調製することができる。

一般に、シアノ化反応は、ハロゲン化合物、又は、アルキルスルホニルオキシ化合物、又はアリールスルホニルオキシ化合物とシアノ化剤（例えば、第一シアン化銅、シアン化カリウムなど）を溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなど）中、加熱することで行う。

20

【0174】

【化15】



30

【0175】

方法 (k)

R₁ が、アルキル基である、式 (I) の化合物は、ハロゲンを有する、式 (8) の化合物とアルキルボロン酸、又はアルキルボロン酸エステル、又は三フッ化ホウ素アルキル錯体との鈴木反応により、調製することができる。

40

【0176】

R₁ が、アルキル基である、式 (1) のエステルは、ハロゲンを有する、式 (12) のエステルとアルキルボロン酸、又はアルキルボロン酸エステル、又は三フッ化ホウ素アルキル錯体との鈴木反応により、調製することができる。R₁ が、アルキル基である、式 (1) のエステル体を用いて、スキームAと同様の方法で、R₁ が、アルキル基である、式 (I) の化合物を調製することができる。

【0177】

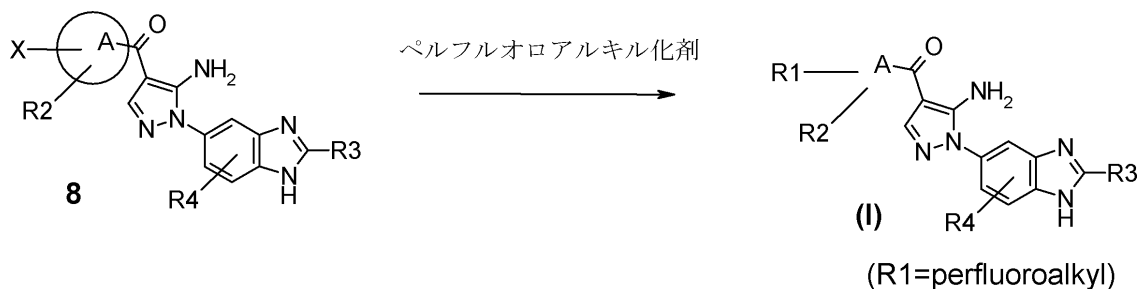
一般に、鈴木反応はハロゲン化合物とホウ素誘導体（例えば、アルキルボロン酸、アル

50

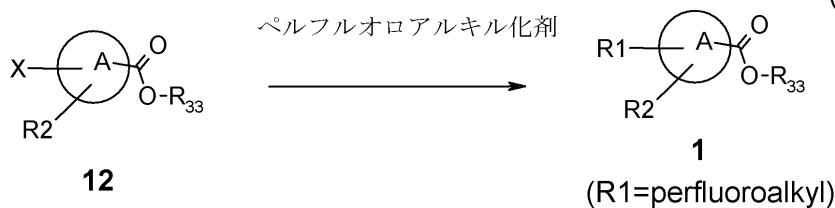
キルボロン酸エステル、三フッ化ホウ素アルキル錯体など）と塩基（例えば、炭酸カリウム、リン酸カリウムなど）の溶媒（例えば、キシレン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフランなど）混合物をパラジウム触媒（例えば、酢酸パラジウムなど）存在下、場合によってはリガンド（例えば、トリフェニルホスフィンなど）を加えて、加熱することで行う。

【0178】

【化16】



10



20

【0179】

方法(1)

R₁が、ペルフルオロアルキル基である、式(I)の化合物は、ハロゲンを含む、式(8)の化合物とペルフルオロアルキル化剤との反応により、調製することができる。R₁が、ペルフルオロアルキル基である、式(12)のエステルは、ハロゲンを含む、式(11)のエステルとペルフルオロアルキル化剤の反応により、調製することができる。R₁が、ペルフルオロアルキル基である、式(1)のエステル体を用いて、スキームAと同様の方法で、R₁が、ペルフルオロアルキル基である、式(I)の化合物を調製することができる。

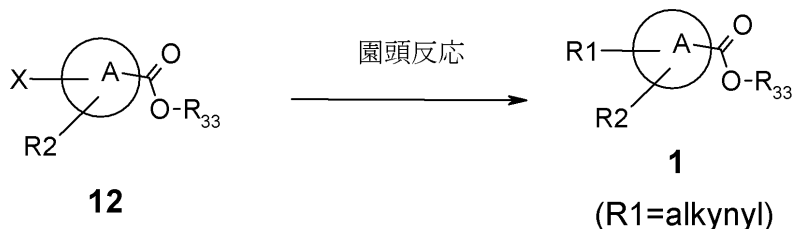
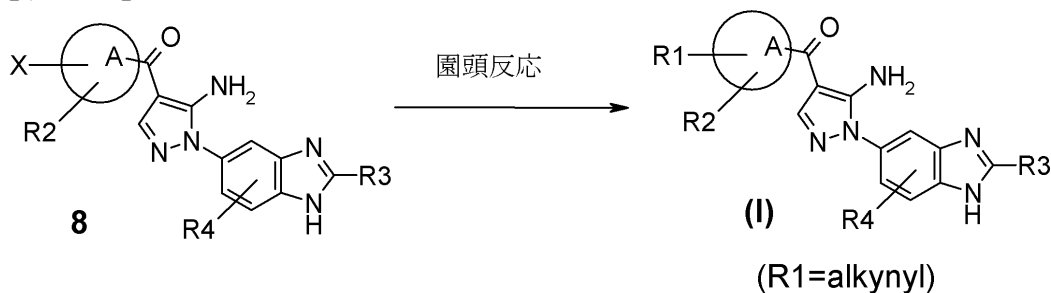
【0180】

30

一般に、ペルフルオロアルキル化は、ハロゲン化合物と銅（例えば、銅、第一ヨウ化銅など）とペルフルオロアルキル化剤（ペルフルオロアルキルカルボン酸カリウム、トリエチルシリルペルフルオロアルキル、ヨウ化ペルフルオロアルキルなど）を溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなど）中で、加熱下反応することによって調製することができる。

【0181】

【化 17】



10

【0182】

方法 (m)

R_1 が、アルキニル基である、式 (I) の化合物は、ハロゲンを含む、式 (8) の園頭反応により、調製することができる。

【0183】

R_1 が、アルキニル基である、式 (1) のエステルは、ハロゲンを含む、式 (12) のエステルの園頭反応により、調製することができる。 R_1 が、アルキニル基である、式 (1) のエステル体を用いて、スキーム A と同様の方法で、 R_1 が、アルキニル基である、式 (I) の化合物を調製することができる。

20

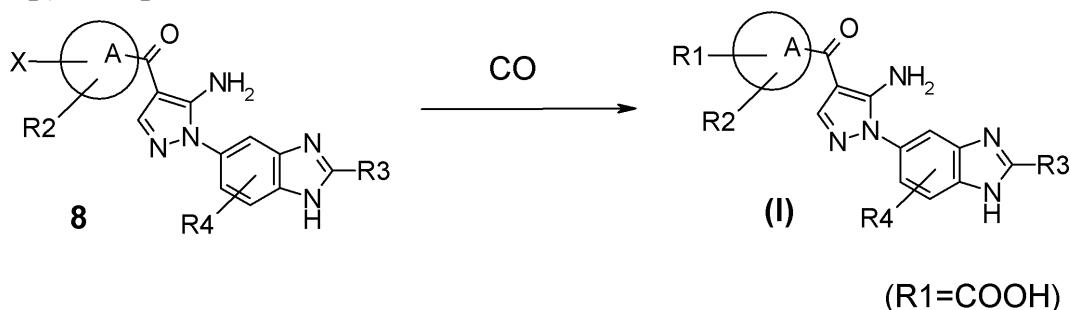
【0184】

一般に、園頭反応は、ハロゲン化アリール又は、ハロゲン化ヘテロアリールとアルキニル化剤（例えば、トリメチルシリルアセチレンなど）を、塩基（例えば、トリエチルアミン、炭酸カリウムなど）と銅触媒（例えば、第一ヨウ化銅）とパラジウム触媒（例えば、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム・ジクロリドなど）存在下、溶媒中（例えば、テトラヒドロフラン、トルエンなど）、加熱下反応することにより行われる。

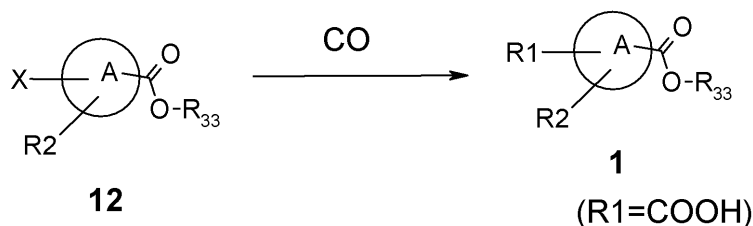
30

【0185】

【化 18】



40



【0186】

方法 (n)

R_1 が、カルボキシル基である、式 (I) の化合物は、ハロゲンを含む、式 (8) の化合物への一酸化炭素導入反応により、調製することができる。

50

【0187】

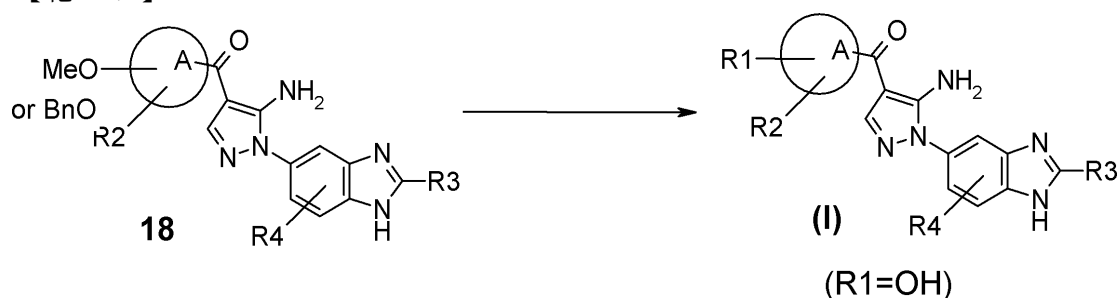
R_1 が、カルボキシ基である、式(1)のエステルは、ハロゲンを含む、式(12)のエステルへの一酸化炭素導入反応により、調製することができる。 R_1 が、カルボキシ基である、式(1)のエステルは、カルボキシ基を保護(例えば、tert-ブチルエステルなど)した後、スキームAと同様の方法で、 R_1 が、カルボキシ基である、式(I)の化合物を調製することができる。

【0188】

一般に、一酸化炭素導入反応は、ハロゲン化アリール又は、ハロゲン化ヘテロアリールを、塩基(例えば、トリエチルアミン、炭酸ナトリウムなど)、パラジウム触媒(例えば、酢酸パラジウムなど)、リガンド(例えば、トリフェニルホスフィンなど)存在下、溶媒(例えば、ジメチルスルホキシド、水など)中、一酸化炭素雰囲気下での反応により行われる。又は、ハロゲン化アリール又は、ハロゲン化ヘテロアリールを、溶媒中(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど)、低温下(−80度から0度)、塩基(例えば、n-ブチルリチウムなど)を作用させた後、二酸化炭素を作用させることで行われる。

【0189】

【化19】



【0190】

方法(o)

R_1 が、ヒドロキシ基である、式(I)は、メトキシ基、又はベンジルオキシ基を有する、式(18)の化合物の脱アルキル化反応により、調製することができる。

【0191】

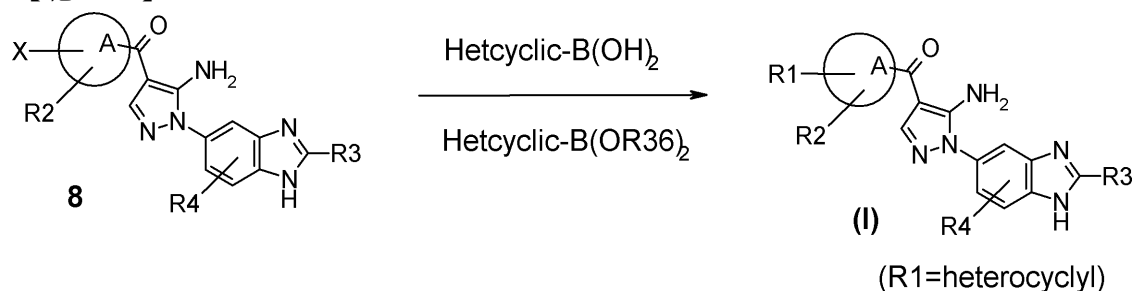
一般に、メトキシ基の脱メチル化反応は、メトキシ化合物と溶媒(例えば、ジクロロメタンなど)の混合物にルイス酸(例えば、三フッ化ホウ素、塩化アルミなど)を加え、反応させることにより、行われる。又は、メトキシ化合物をピリジン塩酸塩存在下、加熱反応することにより、行われる。

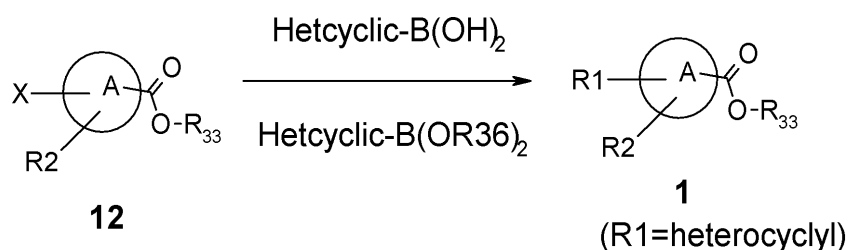
【0192】

一般に、ベンジルオキシ基の脱ベンジル化反応は、水素雰囲気下、触媒(例えば、パラジウム炭素、水酸化パラジウムなど)存在下、溶媒中(例えば、メタノールなど)反応することにより、行われる。

【0193】

【化20】





【0194】

方法 (p)

R₁ が、脂肪族ヘテロ環である、式 (I) の化合物は、ハロゲンを有する、式 (8) と脂肪族ヘテロ環ボロン酸、又は脂肪族ヘテロ環ボロン酸エステルとの鈴木カップリング反応により、調製することができる。

10

【0195】

R₁ が、脂肪族ヘテロ環である、式 (1) のエステルは、ハロゲンを有する、式 (12) のエステルと脂肪族ヘテロ環ボロン酸、又は脂肪族ヘテロ環ボロン酸エステルとの鈴木カップリング反応により、調製することができる。ここで得られた R₁ が、脂肪族ヘテロ環である、式 (1) のエステルを用いて、スキーム A と同様の方法で、R₁ が、脂肪族ヘテロ環である、式 (I) の化合物を調製することができる。

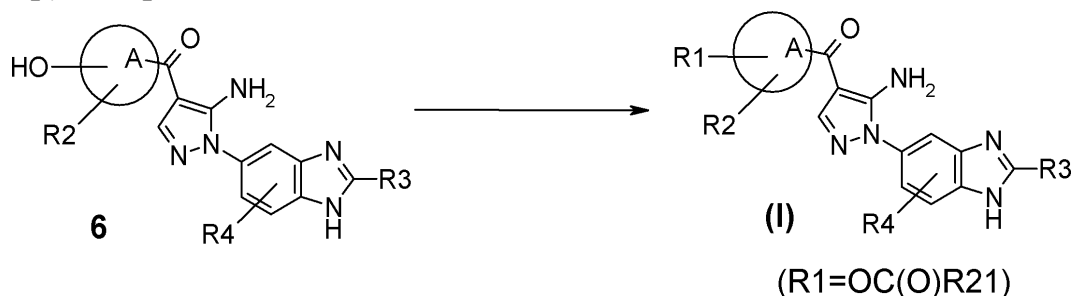
【0196】

一般に、脂肪族ヘテロ環の鈴木カップリング反応は、ハロゲン化アリール又は、ハロゲン化ヘテロアリールと脂肪族ヘテロ環ボロン酸、又は、脂肪族ヘテロ環ボロン酸エステルを、塩基 (例えば、リン酸カリウムなど)、パラジウム触媒 (例えば、テトラキストリフェニルホスフィンなど) 下、溶媒 (例えば、ジオキサン、水など) 中、加熱下反応することにより、調製することができる。

20

【0197】

【化21】



30

【0198】

方法 (q)

R₁ が、アシルオキシ (-OC(O)R₂₁) である、式 (I) の化合物は、R₁ がヒドロキシ基である、式 (6) とアシルハライド、又は無水カルボン酸とのアシル化反応により、調製することができる。

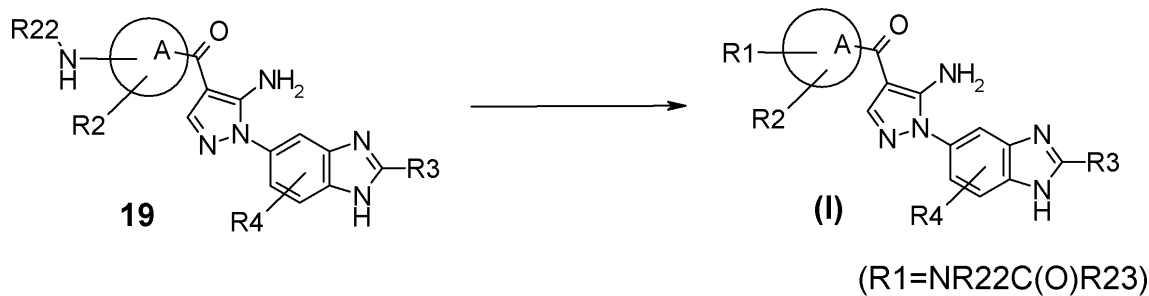
【0199】

一般に、ヒドロキシ基のアシル化反応は、ヒドロキシ化合物とアシルハライド又は、無水カルボン酸を塩基 (例えば、トリエチルアミンなど) 存在下、溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ピリジンなど) 中、反応させることで行われる。

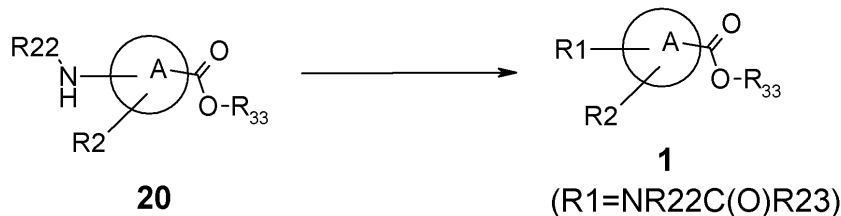
40

【0200】

【化 2 2】



10



【0201】

方法 (r)

R_1 が、カルボアミド ($-NR_{22}C(O)R_{23}$) である、式 (I) の化合物は、アミノ基 ($-NHR_{22}$) を有する、式 (19) の化合物のアシル化反応により、調製することができる。

20

【0202】

R_1 が、カルボアミド ($-NR_{22}C(O)R_{23}$) である、式 (1) のエステルは、アミノ基 ($-NHR_{22}$) を有する、式 (20) のエステルのアシル化反応により、調製することができる。

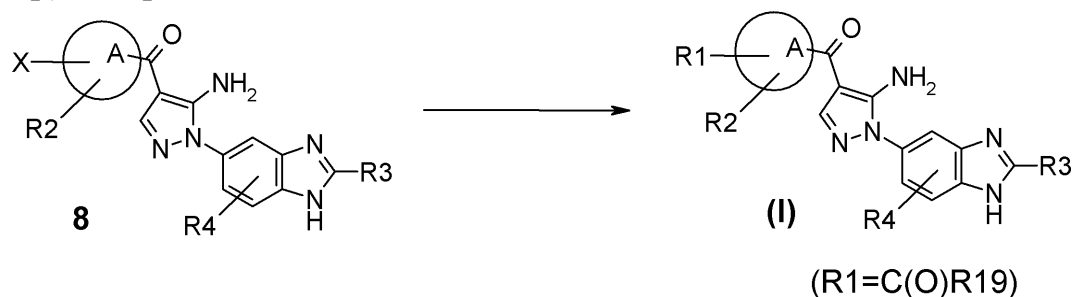
【0203】

一般に、アミノ基のアシル化反応は、アミン化合物とアシルハライド又は、無水カルボン酸を塩基 (例えば、トリエチルアミンなど) 存在下、溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ピリジンなど) 中、反応させることにより行われる。又は、アミン化合物とカルボン酸を塩基 (例えば、トリエチルアミンなど)、縮合剤 (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドなど) 存在下、溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなど) 中、反応することにより、行われる。

30

【0204】

【化 2 3】



40

【0205】

方法 (s)

R_1 が、アルデヒド ($C(O)R_{19}$ 、 $R_{19}=H$)、又はケトン ($C(O)R_{19}$ 、 $R_{19}=H$ 以外) である、式 (I) は、ハロゲンを含む、式 (8) の化合物のカルボニル源の導入反応により、調製することができる。

【0206】

一般に、カルボニル源の導入反応は、アルデヒド合成の場合は、ハロゲン化合物を、常圧から加圧一酸化炭素雰囲気下、触媒 (例えば、酢酸パラジウム、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムなど)、塩基 (例えば、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン

50

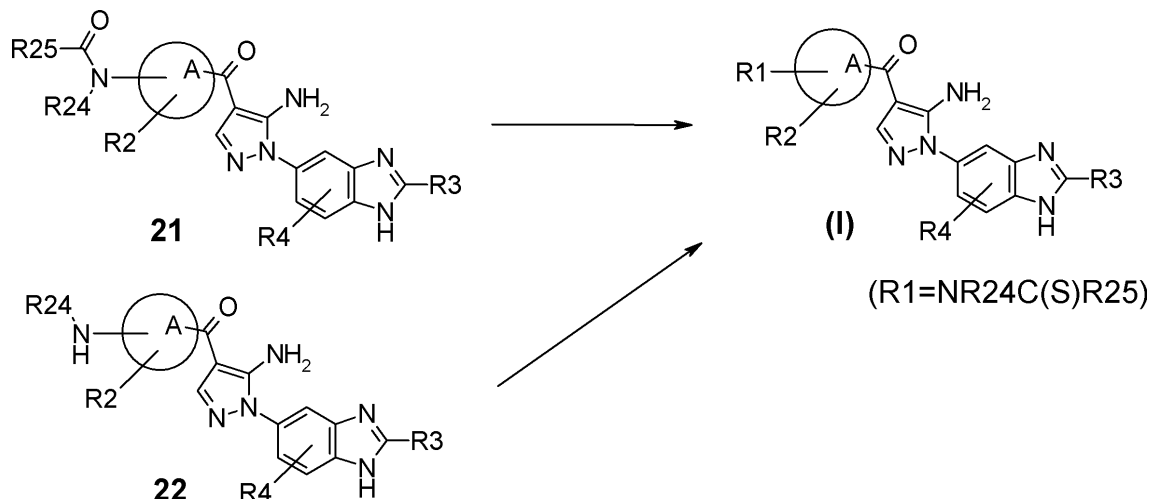
など)、還元剤(例えば、トリエチルシランなど)存在下、溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなど)中、加熱することで行われる。一方、ケトン合成の場合は、一酸化炭素の代わりに、カルボニル源として、アルデヒド、エノールエーテル誘導体、ヒドラゾン誘導体などを用いて、行われる。

【0207】

又は、ハロゲン化合物を、塩基(例えば、tert-ブチリチウムなど)により、ハロゲン-金属交換を行った後、カルボニル源(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアルキルアミド、カルボン酸エステルなど)を作用させることで、行われる。

【0208】

【化24】



【0209】

方法(t)

R₁が、チオアミド(-NR₂₄C(S)R₂₅)である、式(I)の化合物は、アミド(-NR₂₄C(O)R₂₅)を有する、式(21)の化合物と硫黄化剤(例えば、ローソン試薬など)で処理することで、調製することができる。又は、アミノ基(NHR₂₄)を有する、式(22)の化合物とチオカルボン酸エステルとの反応により、調製することができる。

【0210】

一般に、チオカルボニル化の反応は、カルボアミド化合物と硫黄化剤(例えば、ローソン試薬など)を、溶媒(例えば、トルエンなど)中、加熱下反応することにより行われる。

【0211】

アミノ基(NHR₂₄)を有する、式(22)の化合物とチオカルボン酸エステルとの反応は、アミン化合物とチオカルボン酸エステルを、溶媒(例えば、メタノールなど)中、加熱下反応することにより、調製することができる。

【0212】

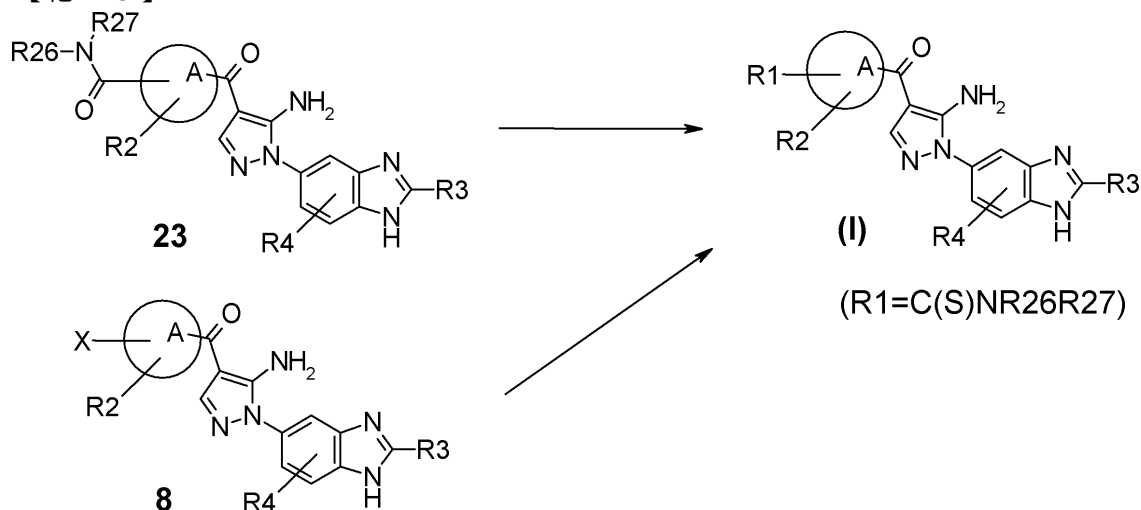
10

20

30

40

【化 2 5】



10

【0 2 1 3】

方法 (u)

R_1 が、チオアミド ($-C(S)NR_{26}R_{27}$) である、式 (I) の化合物は、アミド ($-C(O)NR_{26}R_{27}$) を有する、式 (23) の化合物と硫黄化剤 (例えば、ローソン試薬など) で処理することで、調製することができる。又は、ハロゲンを含む、式 (8) の化合物とチオイソシアネート誘導体との反応により、調製することができる。

20

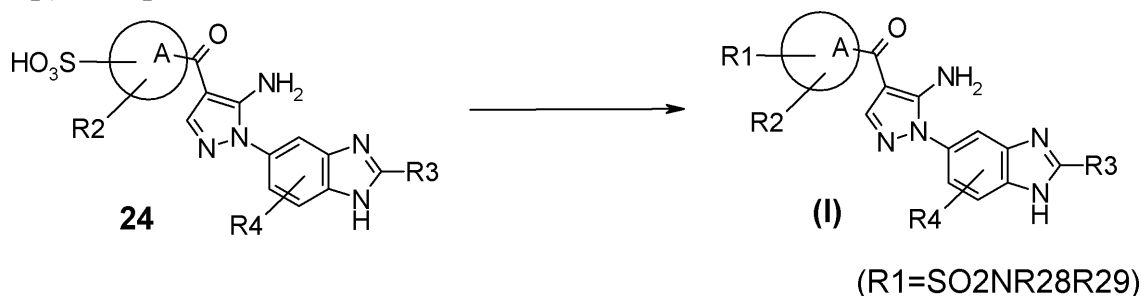
【0 2 1 4】

一般に、チオカルボニル化の反応は、カルボアミド化合物と硫黄化剤 (例えば、ローソン試薬など) を、溶媒 (例えば、トルエンなど) 中、加熱下反応することで行われる。

チオイソシアネート誘導体との反応は、一般に、ハロゲン化合物を低温 (例えば、 -80 度から 0 度) で、溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなど)、塩基 (例えば、*t*-ブチルリチウムなど) で処理した後、チオイソシアネート誘導体を作用させることにより、行われる。

【0 2 1 5】

【化 2 6】



30

【0 2 1 6】

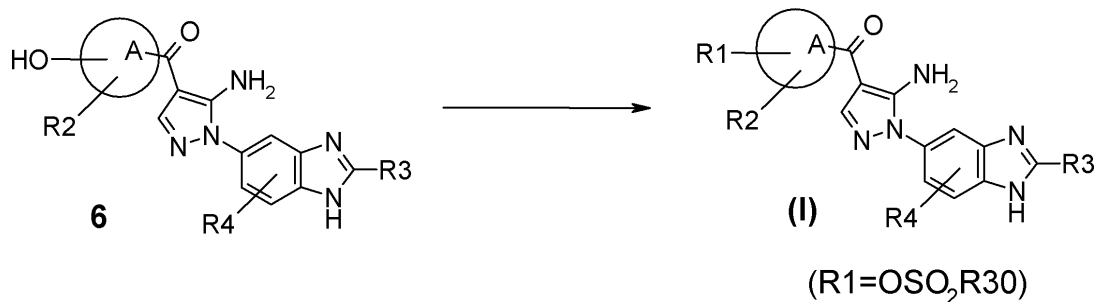
方法 (v)

R_1 が、スルホンアミド ($-SO_2NR_{28}R_{29}$) である、式 (I) の化合物は、スルホン酸を有する、式 (24) をハロゲン化剤 (例えば、チオニルクロリド、オキシ塩化リンなど) によりスルホニルハライドに変換し、引き続きアミン ($NHR_{28}R_{29}$) を塩基 (例えば、トリエチルアミンなど) 存在下、溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ピリジンなど) 中で、作用させることで、調製することができる。

40

【0 2 1 7】

【化 2 7】



【 0 2 1 8 】

10

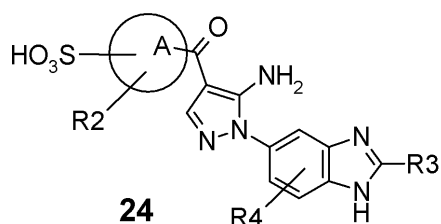
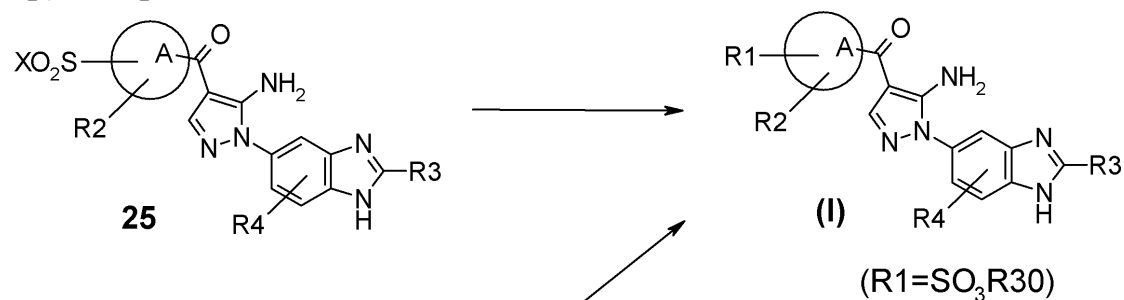
方法 (w)

R₁ が、スルホン酸エステル (—OSO₂R₃₀) である、式 (I) の化合物は、ヒドロキシル基を有する、式 (6) を、塩基 (例えば、トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウムなど) 存在下、溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドなど) 中、スルホンルハイド (R₃₀SO₂X) 又はスルホン酸無水物 ((R₃₀SO₂)₂O) と反応させることにより、調製することができる。

【 0 2 1 9 】

【化 2 8】

20



30

【 0 2 2 0 】

方法 (x)

R₁ が、スルホン酸エステル (—SO₃R₃₁) である、式 (I) の化合物は、R₁ がハロゲン化スルホニルである、式 (25) を、塩基 (例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなど) 存在下、溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジエチルエーテルなど) 中、アルコール (R₃₁OH) を反応させることにより調製することができる。

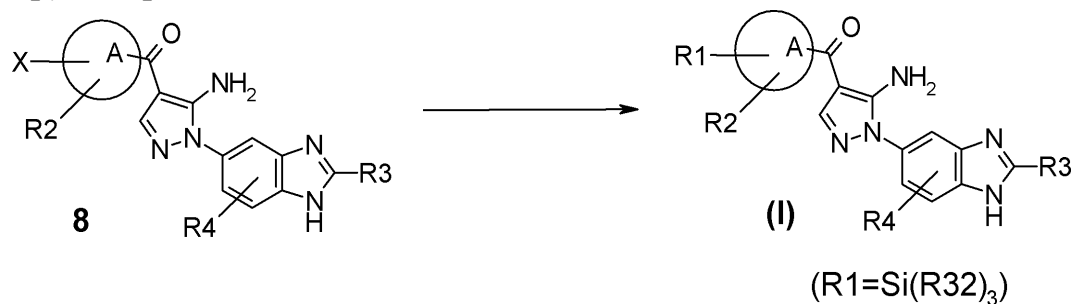
【 0 2 2 1 】

40

または、R₁ がスルホン酸である、式 (24) を、溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジエチルエーテルなど) 中、塩基 (例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウムなど)、もしくは、触媒 (例えば、塩化コバルトなど) 存在下、アルコール (R₃₁OH) を反応させることにより、調製することができる。または、R₁ がスルホン酸である、式 (24) を、溶媒 (例えば、アセトニトリルなど) 中、ハロゲン化合物 (R₃₁X) と反応することにより、調製することができる。

【 0 2 2 2 】

【化 29】



【0223】

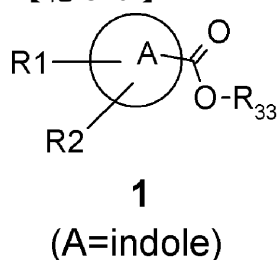
10

方法 (y)

R₁ が、トリアルキシルシリル基 (—Si(R₃₂)₃) である、式 (I) の化合物は、ハロゲンを含む、式 (8) に、溶媒 (例えば、テトラヒドロフランなど) 中、塩基 (例えば、n-ブチルリチウムなど) を低温下 (−80 度から 0 度)、処理し、トリアルキシルハライド (XSi(R₃₂)₃) を処理することにより、調製することができる。

【0224】

【化 30】



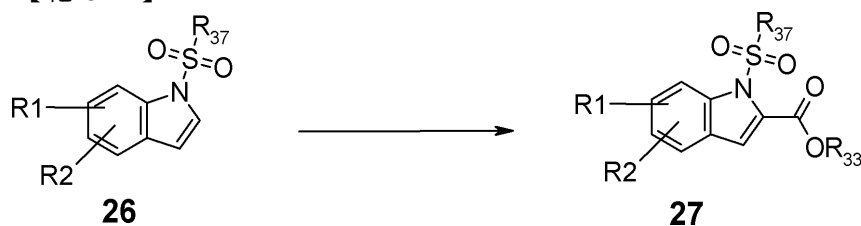
20

【0225】

A 環がインドールである、式 (1) のエステルは、市販されているか、又は当該分野で周知の方法により調製することができる。例えば、以下に記載される方法 (1) ~ (3) により調製することができる。

【0226】

【化 31】



30

【0227】

方法 (1)

アルコキシカルボニル基 (C(O)OR₃₃) を有する、式 (27) のインドールは、アルキルスルホニル基、又はアリールスルホニル基で保護したインドール化合物、式 (26) への、アルコキシカルボニル化反応により、調製することができる。

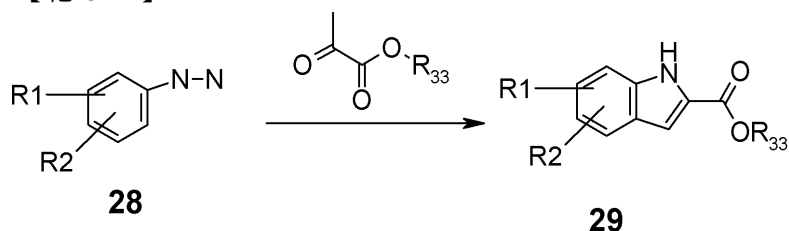
40

【0228】

一般に、アルコキシカルボニル化反応は、アルキルスルホニル基、又はアリールスルホニル基で保護したインドール化合物、式 (26) を、溶媒 (例えば、テトラヒドロフランなど) 中、塩基 (例えば、リチウムジイソプロピルアミドなど) を作用させ、その後、カルボニル源 (例えば、クロロギ酸エチルなど) と反応させることで、調製することができる。

【0229】

【化 3 2】



【0 2 3 0】

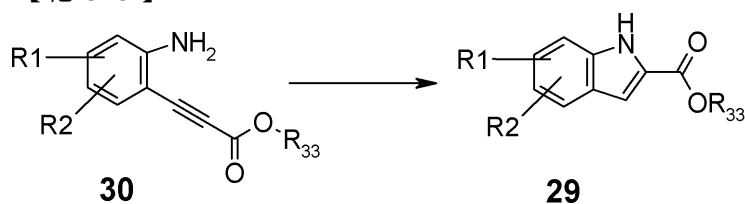
方法 (2)

アルコキシカルボニル基 ($\text{C}(\text{O})\text{OR}_{33}$) を有する、式 (29) のインドールは、ヒドラジン誘導体 (28) とピルビン酸エステルを、溶媒 (例えば、メタノール、エタノールなど) 中、酸性 (例えば、塩酸、酢酸など) 条件下、反応させることにより、ヒドラゾン誘導体を得、ここで得られたヒドラゾン誘導体を、溶媒 (例えば、エタノール、ジクロロメタン、トルエンなど) 中、酸性 (例えば、塩酸、メタンスルホン酸など) 条件下、反応させることにより、調製することができる。

10

【0 2 3 1】

【化 3 3】



20

【0 2 3 2】

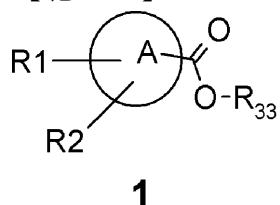
方法 (3)

アルコキシカルボニル基 ($\text{C}(\text{O})\text{OR}_{33}$) を有する、式 (29) のインドールは、 α -エチニルアニリン誘導体、式 (30) を用いて、Hiroya, K. ら, J. Org. Chem., 69, 1126, (2004)、又は、Hiroya, K. ら, Tetrahedron Letters, 43, 1277, (2002) に記載されるように、溶媒 (例えば、ジクロロエタンなど) 中、触媒 (例えば、酢酸銅など) 存在下、加熱することで、調製することができる。

30

【0 2 3 3】

【化 3 4】



(A=azaindole)

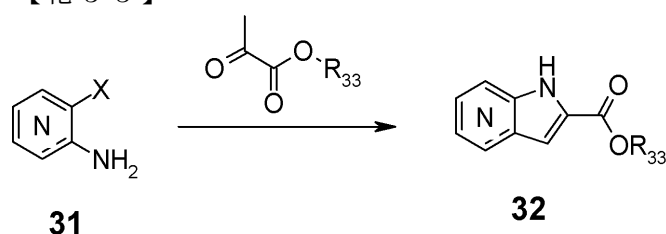
【0 2 3 4】

A 環がアザインドールである、式 (1) のエステルは、市販されているか、又は当該分野で周知の方法により調製することができる。例えば、以下に記載される方法 (4) ~ (7) により調製することができる。

40

【0 2 3 5】

【化 3 5】



50

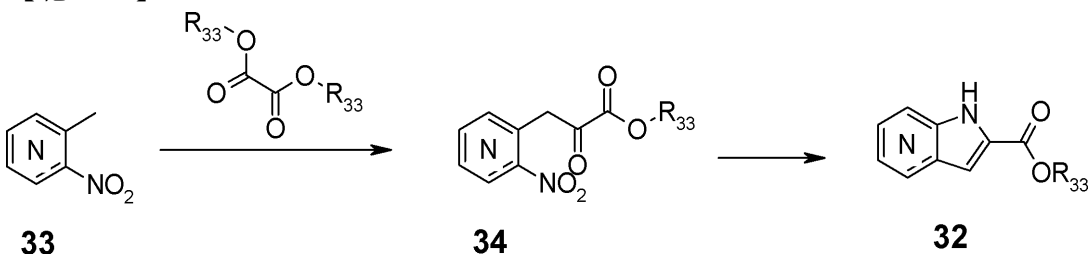
【0236】

方法(4)

アルコキシカルボニル基 ($\text{C}(\text{O})\text{OR}_{33}$) を有する、式(32)のアザインドールは、アミノ-ハロピリジン、式(31)とピルビン酸エステルを用いて、Lachance, N. ら, *Synthesis*, 15, 2571, (2005)に記載されるように、溶媒中(例えば、ピリジンなど)反応させ、エナミンを生成した後、パラジウム触媒(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなど)、塩基(例えば、ジシクロヘキシルメチルアミンなど)存在下、加熱することにより、調製することができる。

【0237】

【化36】



10

【0238】

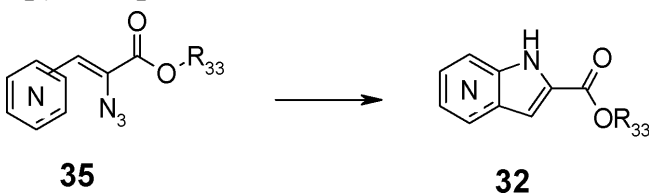
方法(5)

アルコキシカルボニル基 ($\text{C}(\text{O})\text{OR}_{33}$) を有する、式(32)のアザインドールは、Romanelli, M. N. ら, *Arkivoc*, 286, (2004)に記載されるように、メチルニトロピリジン、式(33)とシュウ酸エステルを塩基(ナトリウムエトキシドなど)存在下、溶媒(例えば、エタノールなど)中、反応することにより、中間体、式(34)を合成し、引き続き行う、水素雰囲気下での接触還元反応により、調製することができる。

20

【0239】

【化37】



30

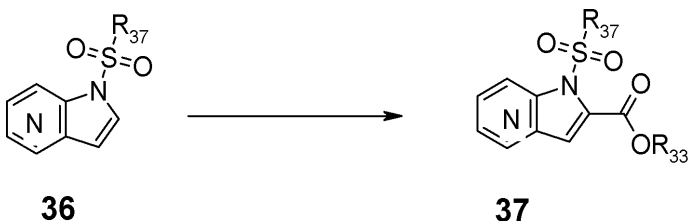
【0240】

方法(6)

アルコキシカルボニル基 ($\text{C}(\text{O})\text{OR}_{33}$) を有する、式(32)のアザインドールは、Roy, P. J. ら, *Synthesis*, 16, 2751, (2005)に記載されるように、2-アジド-3-ピリジンアクリル酸エステル、式(35)を溶媒(例えば、メシチレンなど)中、加熱により熱分解することにより、調製することができる。

【0241】

【化38】



40

【0242】

方法(7)

アルコキシカルボニル基 ($\text{C}(\text{O})\text{OR}_{33}$) を有する、式(37)のアザインドールは、アルキルスルホニル基、又はアリールスルホニル基で保護したアザインドール化合物、式(36)への、アルコキシカルボニル化反応により、調製することができる。

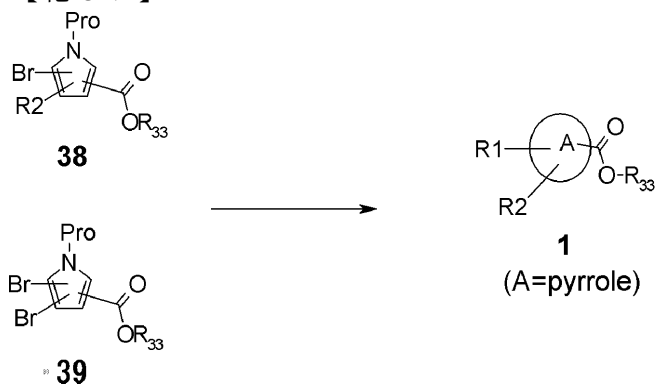
50

【0243】

一般に、アザインドールの2位へのアルコキシカルボニル化反応は、アルキルスルホニル基、又はアリールスルホニル基で保護したアザインドール化合物、式(36)を、溶媒(例えば、テトラヒドロフランなど)中、塩基(例えば、リチウムジイソプロピルアミドなど)を作用させ、その後、カルボニル源(例えば、クロロギ酸エチルなど)と反応させることで、調製することができる。

【0244】

【化39】



10

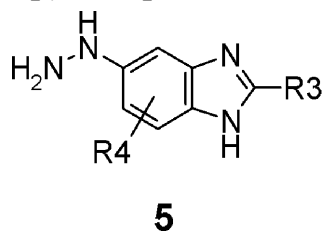
【0245】

Aがピロール環で、 R_1 、 R_2 のどちらか、又は両方がアリール基、又はヘテロアリール基である式(1)のエステルは、式(38)のモノプロモピロール、又は式(39)のジプロモピロールに対する、アリールボロン酸、ヘテロアリールボロン酸、又は、アリールボロン酸エステル、ヘテロアリールボロン酸エステルとの鈴木カップリング反応により、調製することができる。

20

【0246】

【化40】



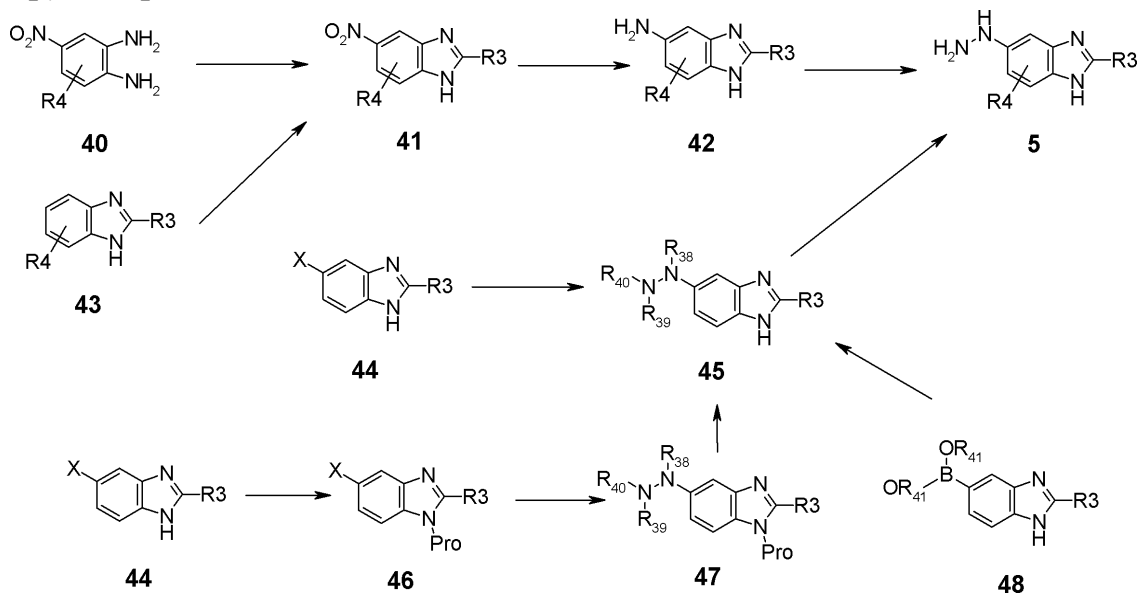
30

【0247】

式(5)のベンゾイミダゾリル-5-ヒドラジンは、市販されているか、又は当該分野で周知の方法により調製することができる。例えば、以下に記載される方法(8)から方法(11)のにより調製することができる。

【0248】

【化 4 1】



【0 2 4 9】

式(5)のベンゾイミダゾリル-5-ヒドラジンは、当該分野で周知の方法により調製することができる。

【0 2 5 0】

方法(8)

式(40)の4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミンとカルボン酸(R_3COOH)、アルデヒド(R_3CHO)、オルトカルボン酸トリエステル($R_3C(OR)_3$)又はハロゲン化アシル(R_3COX)を酸性(例えば、塩酸、硫酸など)条件下、又はルイス酸(例えば、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、ジクロロオキシジルコニウム(IV)など)存在下、溶媒(例えば、メタノール、キシレンなど)中、反応させることにより、式(41)の5-ニトロベンゾイミダゾールが得られる。

【0 2 5 1】

ここで得られた式(41)を、水素雰囲気下、触媒(例えば、パラジウム炭素、水酸化パラジウムなど)存在下、溶媒(例えば、メタノール、エタノールなど)中、接触還元反応を行い、式(42)のアニリン体が得られる。

【0 2 5 2】

引き続き、酸性(例えば、塩酸など)条件下でのジアゾ化、塩化スズ(II)等による還元反応(例えば、塩化スズ(II)など)により、式(5)の5-ベンゾイミダゾリル-5-ヒドラジンを調整することができる。又は、式(41)の5-ニトロベンゾイミダゾールは、式(43)のベンゾイミダゾールのニトロ化においても、調製することができる。

【0 2 5 3】

官能基修飾反応としては、例えば「Smith and March, "March's Advanced Organic Chemistry" (第5版, John Wiley & Sons 2001)」あるいは「Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers, Inc. 1989)」に記載の方法により実施することができる。製造に際して用いる原料化合物としては市販されているものを用いても、又は必要に応じて常法により製造してもよい。

(方法9)

又は、式(44)の5-ハロベンゾイミダゾールを反応系中でベンゾイミダゾールに保護を導入し、式(46)とした。ここで用いる保護基は、後の工程で容易にかつ選択的に脱保護が可能なのがよい。保護基の選択及び脱着操作は、例えば、「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第3版, John Wiley & Sons 1999)」に記載の方法を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。例として、ジメ

10

20

30

40

50

トキシメチル基、トリメチルシリル基、p-メトキシベンジル基、テトラヒドロピラニル基、ホルミル基、ベンゼンスルホニル基などを、酸性条件下、或いは塩基性条件下、保護基として導入することができる。保護基導入の際に用いる酸は1%程度から1等量程度用いるのがよく、酸の種類としては塩酸などの無機酸、硫酸やトルエンスルホン酸などのスルホン酸、酢酸、プロピオン酸や安息香酸などのカルボン酸、ピリジニウムトルエンスルホン酸などの強酸の塩、或いはトリメチルシリルクロリドのように系中で塩酸を発生させるようなものでもよい。また、上記のようなブレンステッド酸のほかに、塩化亜鉛、塩化マグネシウム、塩化リチウムのような金属ハロゲン化物に代表されるルイス酸も保護基導入反応に有効である。保護基導入の際に塩基を用いる場合には1等量から場合によっては3等量付近の過剰量用いるのがよく、ここで用いる塩基は、水素化ナトリウムや水素化カリウムのような金属水素化物や、炭酸カリウム、炭酸セシウムのような金属の炭酸塩、カリウムtブトキシドやナトリウムtブトキシドのような金属アルコラートが適している。

次いで、ハロゲン-金属交換反応を行う目的で、塩基を加え、式(46)のハロゲン基が金属で置換した中間体に導いた。ここで用いる塩基は、アルキルリチウム、アルキルマグネシウムハライドが好ましい。さらに好ましくはイソプロピルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムブロミド、sec-ブチルマグネシウムクロリド、シクロヘキシルマグネシウムクロリドに代表される低級アルキルマグネシウムハライドがあげられる。ハロゲン-金属交換反応を行う溶媒は金属試薬が安定に反応系中に存在できるような溶媒が好ましい。例えばジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒がよい。また、反応の温度は金属試薬が安定に反応系中に存在できるような温度が好ましく、文献既知のハロゲン-金属交換反応を参考にし、-80℃から室温付近、好ましくは-78℃から15℃程度の温度がよい。ここで用いる塩基は市販の溶液やアルキルハライドと金属リチウムや金属マグネシウムから調整されるものを用いることができる。式(46)のハロゲン基が金属で置換した中間体をアゾジカルボン酸誘導体(例えば、アゾジカルボン酸ジtert-ブチルエステル、アゾジカルボン酸ジエチルエステルなど)で処理することで、式(47)が得られる。その後ベンズイミダゾールの保護基を脱保護することで、式(45)の保護ヒドラジンを得ることができる。式(45)の保護ヒドラジンは反応液からフリー体、或いは適当な酸の塩として精製、取り出すことができる。ここでいう、適当な酸とは塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機塩のみならず、結晶化と精製効果に優れている酸であればよく、例えばメタンスルホン酸、トルエンスルホン酸などのスルホン酸や酢酸、安息香酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸などのカルボン酸を用いることができる。最後に、ヒドラジンの保護基を脱保護することで、式(5)のベンゾイミダゾリルヒドラジンを調製することができる。脱保護反応は文献既知の酸性条件下、或いは塩基性条件下で行うことができる。脱保護反応を行う酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機塩のみならずトリフルオロ酢酸、ペンタフルオロプロピオン酸などのカルボン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸などのスルホン酸などの強酸を用いることができ、必要に応じて適当な溶媒で希釈して脱保護反応を行うことが可能である。ここで用いる溶媒は、好ましくはDMF、DMA、NMPなどのアミド系の溶媒中、氷冷~溶媒の沸点付近の温度で処理することで、目的とする式(5)のベンゾイミダゾリルヒドラジンに導くことが可能である。また、脱保護反応に用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルキル金属の水酸化物や、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルキル金属の炭酸塩などが適しており、これらの塩基存在下メタノール、エタノールなどに代表されるアルコール中、氷冷~溶媒の沸点付近の温度で処理することで、目的とする式(5)のベンゾイミダゾリルヒドラジンに導くことが可能である。

(方法10)

又は、式(44)の5-ハロベンゾイミダゾールを反応系中でベンズイミダゾールを先述べたような保護基で保護して式(46)とした後、ヒドラジン誘導体(例えば、ジtert-ブチルオキシカルボニルヒドラジンなど)、塩基(例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウムなど)、遷移金属触媒(例えば酢酸パラジウム、ヨウ化銅、臭化銅など)、リガンド(例えば、トリフェニルホスフィン、N,N-ジメチルグリシン、N,N'-ジメチ

ルエチレンジアミンなど)存在下、溶媒(例えば、N,N-ジメチルアセトアミドなど)中、加熱下反応することで、式(47)が得られる。その後、ベンゾイミダゾールの保護基を脱保護することで、式(45)の保護ヒドラジンを得ることができる。最後に、先に述べた方法と同様にヒドラジンの保護基を脱保護することで、式(5)のベンゾイミダゾリルヒドラジンを調製することができる。

方法(11)

又は、式(48)のボロン酸誘導体とヒドラジン誘導体(例えば、ジtert-ブチルオキシカルボニルヒドラジン、アゾジカルボン酸ジtert-ブチルエステルなど)を、窒素または空気雰囲気下、塩基(例えば、テトラメチルエチレンジアミンなど)、銅触媒(例えば、ヨウ化銅、フッ化銅、酢酸銅など)存在下、溶媒(例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなど)中、室温付近から溶媒の沸点付近の温度にて攪拌することで、式(45)の保護ヒドラジンを得ることができる。最後に、先の述べた方法と同様にヒドラジンの保護基を脱保護することで、式(5)のベンゾイミダゾリルヒドラジンを調製することができる。

なお本明細書において引用された全ての先行技術文献は、参照として本明細書に組み入れられる。

【実施例】

【0254】

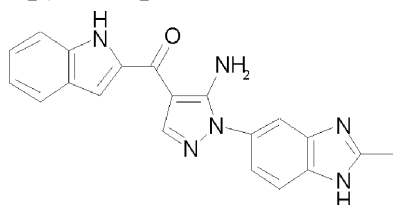
本発明の内容を以下の実施例及び試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。全ての出発物質および試薬は、商業的供給業者から入手、もしくは公知の方法を用いて合成した。¹H-NMRスペクトルは、通常は、内部標準としてMe₄Siを用いて、または用いずに、EX270(JEOL製)、Mercury300(varian製)、ECP-400(JEOL製)、または400-MR(varian製)を用いて測定した(s=シングレット、d=ダブレット、t=トリプレット、brs=ブロードシングレット、m=マルチプル)。質量分析は、質量分析装置LCQ Classic(Thermo Electron製)、ZQ2000(Waters製)、ZMD4000(Waters製)を用いて測定した。マイクロ波は、InitiatorTM(Biotage製)を用いた。

【0255】

実施例1

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-2-イル)-メタノンの合成

【化42】



【0256】

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-2-イル)-メタノン(87mg)のエタノール溶液(17mL)に4M水酸化ナトリウム水溶液(1.67mL)を加え、室温下2時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、得られた固体をろ取、水で洗浄、および乾燥し、[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-2-イル)-メタノン(40mg、63%)を得た。

【0257】

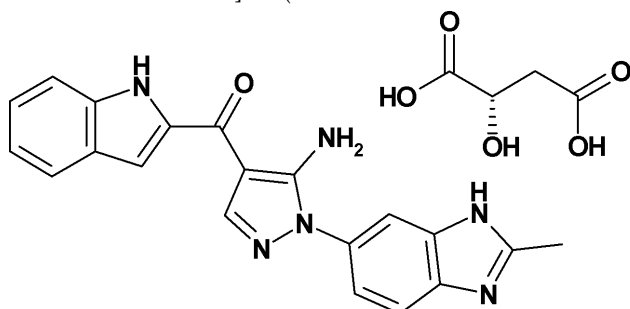
¹H-NMR(DMSO-D₆) δ: 12.47(1H, s), 11.70(1H, s), 8.32(1H, s), 7.70(1H, d, J=8.0Hz), 7.66-7.55

(2H, m), 7.50–7.45 (2H, m), 7.31–7.23 (2H, m), 7.10–7.06 (1H, m), 7.01 (2H, brs), 2.53 (3H, s)
 ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 357 [(M+H)⁺]

【0258】

実施例 1 A

[5-アミノ-1-(2-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-2-イル)-メタノン L-リンゴ酸塩の合成



10

[5-アミノ-1-(2-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-2-イル)-メタノン 水和物 (190 g、0.507 mol) と L-リンゴ酸 (68 g、0.507 mol) を秤量し、シメチルスホキシド (0.418 L、2.2 v/w)、アセトン (0.418 L、2.2 v/w) に溶解した後に桐山ロート (No 4 ろ紙) にてろ過を行い、10 L ジャケット付きセパラブルフラスコに投入後、50 度にて反応液を溶解した。

20

【0259】

L-リンゴ酸 (544.4 g、4.06 mol) を秤量し、アセトン (1.25 L、6.6 v/w)、酢酸 (0.418 L、2.2 v/w) に溶解した後、桐山ロート (No 4 ろ紙) にてろ過し、10 L ジャケット付きセパラブルフラスコに内温が 45 度を下回らないように投入し、種晶 (0.95 g、0.5%) をアセトン (7.5 mL) に懸濁後、10 L ジャケット付きセパラブルフラスコに投入した。

【0260】

7 時間後、懸濁液を 25 度に冷却し、桐山ロートにて結晶をろ過後、結晶をアセトン (0.85 L、5 v/w) にて 2 回洗浄し、得られた湿性末を 10 L ジャケット付きセパラブルフラスコに投入した。アセトン (2.85 L、15 v/w) を投入し、懸濁液を 50 度にて 3 時間攪拌し、桐山ロートにて結晶をろ過後、結晶をアセトン (0.85 L、5 v/w) にて 2 回洗浄した。湿性末を外温 40 度にて 3 時間減圧乾燥し、[5-アミノ-1-(2-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-2-イル)-メタノン L-リンゴ酸塩 (556.9 g、73%) を得た。

30

【0261】

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.69 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.25–7.00 (10H, m), 4.25–4.22 (1H, m), 3.33 (2H, brs), 2.69–2.32 (9H, m)

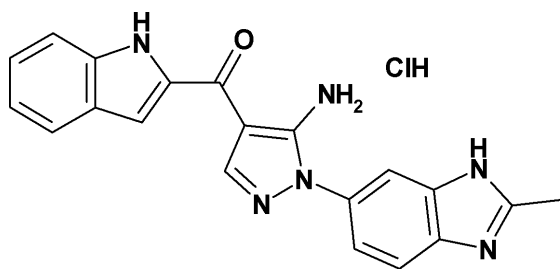
40

FAB ポジティブモード m/z 157.1、232.1、289.2、357.2 [(M+H)⁺]

【0262】

実施例 1 B

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-2-イル)-メタノン 塩酸塩の合成



〔5-アミノ-1-（2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル）-1H-ピラゾール-4-イル〕-（1H-インドール-2-イル）-メタノン（194mg）をジメチルホルムアミド（1.94mL）に溶解し、2M塩酸水溶液（300μL）を25度にて5回に分けて滴下した。反応液に2-プロパノール（4mL）を5分ごとに3分割で加えた。沈殿を濾取、2-プロパノール（1mL）で洗浄後、粉末を40℃にて減圧乾燥し、乳白色粉末（188mg、88%）を得た。

10

【0263】

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- D_6 ） δ ：11.72（1H, s）, 8.39（1H, s）, 7.96（1H, d, $J=2.1\text{Hz}$ ）, 7.92（1H, d, $J=8.7\text{Hz}$ ）, 7.71（1H, t, $J=2.1\text{Hz}$ ）, 7.68（1H, t, $J=2.1\text{Hz}$ ）, 7.51（1H, s）, 7.48（1H, d, $J=2.1\text{Hz}$ ）, 7.28（1H, d, $J=7.6\text{Hz}$ ）, 7.23（3H, s）, 7.09（1H, t, $J=7.6\text{Hz}$ ）, 2.82（3H, s）.

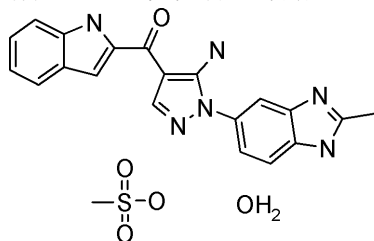
20

ESI（LC-MSポジティブモード） m/z 357〔（M+H） $^+$ 〕

【0264】

実施例1C

〔5-アミノ-1-（2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル）-1H-ピラゾール-4-イル〕-（1H-インドール-2-イル）-メタノン-1-メタンスルホン酸塩-1水和物の合成



30

〔5-アミノ-1-（2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル）-1H-ピラゾール-4-イル〕-（1H-インドール-2-イル）-メタノン（42g）のジメチルホルムアミド溶液（420mL）に2Mメタンスルホン酸水溶液（64.9mL）を加え、室温下20分攪拌した。この反応液にメチル-*t*-ブチルエーテル（105mL）を加え、種晶を3.0mg加え室温下攪拌した。結晶の析出を確認後、メチル-*t*-ブチルエーテル（105mL）を15分ごとに4回反応液に加えた。反応液を1.5時間室温下攪拌した後、得られた結晶を桐山ロートでろ取した。ろ取した固体を、メチル-*t*-ブチルエーテル（210mL）で3回洗浄、乾燥し、〔5-アミノ-1-（2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル）-1H-ピラゾール-4-イル〕-（1H-インドール-2-イル）-メタノン-1-メタンスルホン酸塩-1水和物（42.68g、84%）を得た。

40

【0265】

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- D_6 ） δ ：11.70（1H, s）, 8.39（1H, s）, 7.99（1H, d, $J=1.6\text{Hz}$ ）, 7.94（1H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ）, 7.74-7.68（2H, m）, 7.51-7.46（2H, m）, 7.29-7.18（3H, m）, 7.11-7.06（1H, m）, 2.84（3H, s）, 2.37（3H, s）.

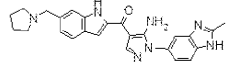
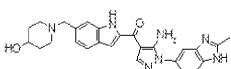
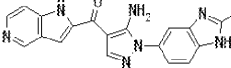
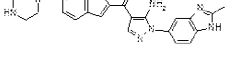
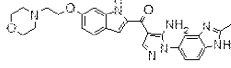
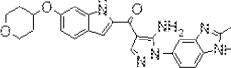
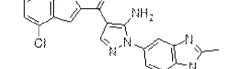
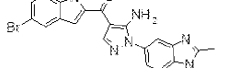
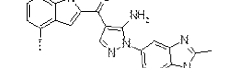
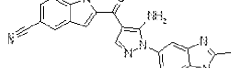
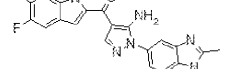
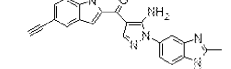
50

ESI（LC-MSポジティブモード） m/z 357〔（M+H） $^+$ 〕

【0266】

実施例1と同様にして、表1の実施例2から実施例35の化合物を合成した。

【表1】

実施例	構造	化合物名	m/z	¹ H-NMR
2		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[6-エチル-1Hインドール-2-イル]メタノール	440	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1.0H, d, J = 3.9 Hz), 11.62 (1.0H, s), 8.30 (1.0H, d, J = 4.9 Hz), 7.61 (3.0H, m), 7.41 (2.0H, m), 7.29 (1.0H, t, J = 7.3 Hz), 7.10-6.90 (3.0H, m), 3.66 (2.0H, s), 2.54 (3H, s), 2.48-2.42 (2.0H, m), 1.71 (4.0H, m).
3		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[6-(4ヒドロキシフェリル)-1Hインドール-2-イル]メタノール	470	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8.27 (1.0H, s), 7.70-7.60 (3.0H, m), 7.44 (1.0H, s), 7.40-7.30 (2.0H, m), 7.11 (1.0H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 3.64 (3.0H, m), 2.90-2.80 (2H, m), 2.61 (3.0H, s), 2.30-2.20 (2.0H, m), 1.90-1.80 (2.0H, m), 1.65-1.50 (2.0H, m).
4		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[1Hピリド-3,2-c]ピリジン-2-イル]メタノール	358	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 9.02-8.98 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.70-7.65 (2H, m), 7.59-7.56 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 2.62 (3H, s).
5		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[6-(2ピリジル)-1Hインドール-2-イル]メタノール	455	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8.27 (1.0H, s), 7.74-7.68 (3.0H, m), 7.48-7.20 (2.0H, m), 7.36 (1.0H, d, J = 1.0 Hz), 7.13 (1.0H, m), 3.74 (2.0H, m), 3.25-3.20 (4.0H, m), 2.77-2.70 (4.0H, m), 2.66 (3.0H, s).
6		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[6-(2モルホリン-4-イル-エトキシ)-1Hインドール-2-イル]メタノール	486	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.45 (1.0H, br s), 11.50 (1.0H, br s), 8.27 (1.0H, s), 7.60-7.55 (3.0H, m), 7.40 (1.0H, br s), 7.32-7.28 (1.0H, m), 6.93 (3.0H, br s), 6.75 (1.0H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 4.11 (2.0H, t, J = 5.9 Hz), 3.60 (4.0H, t, J = 4.6 Hz), 3.34-3.28 (4.0H, m), 2.73 (2.0H, t, J = 5.9 Hz), 2.53 (3.0H, s).
7		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-1Hインドール-2-イル]メタノール	457	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1.0H, br s), 11.44 (1.0H, br s), 8.27 (1.0H, s), 7.61-7.57 (3.0H, m), 7.39 (1.0H, br s), 7.29 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 6.98-6.95 (3.0H, m), 6.79 (1.0H, d, J = 8.8 Hz), 4.59-4.53 (1.0H, m), 3.90-3.85 (2.0H, m), 3.53-3.43 (2.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 2.02-1.99 (2.0H, m), 1.68-1.69 (2.0H, m).
8		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[4-クロロ-1Hインドール-2-イル]メタノール	391, 393	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.49 (1H, s), 12.10 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 4.9, 3.3 Hz), 7.58 (1H, t, J = 4.0 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.32-7.31 (3H, m), 7.26 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.19 (1H, s), 7.16 (1H, s), 2.54 (3H, s).
9		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[6-(3ブロモ-1Hインドール-2-イル)メタノール	435, 437	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1H, s), 11.93 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.63-7.59 (2H, m), 7.47-7.44 (2H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.6, 1.9 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.6, 1.9 Hz), 7.04 (2H, s), 2.54 (3H, s).
10		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[4-ヨード-1Hインドール-2-イル]メタノール	483	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.23 (1.0H, s), 8.22 (1.0H, s), 7.64-7.57 (2.0H, m), 7.54-7.48 (2.0H, m), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.10-6.95 (3.0H, m), 3.16 (2H, s), 2.53 (3H, s).
11		2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-5-カルボニトリル	382	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1.0H, s), 12.26 (1.0H, s), 8.30-8.23 (2.0H, m), 7.60 (5.0H, m), 7.28 (1.0H, d, J = 8.4 Hz), 7.05 (2.0H, m), 2.52 (3.0H, s).
12		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[6-(3ブロモ-5フルオロ-1Hインドール-2-イル)メタノール	453, 455	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.16 (1.0H, s), 8.28 (1.0H, s), 7.73 (1.0H, m), 7.63-7.60 (3H, m), 7.44 (1.0H, s), 7.27 (1.0H, m), 7.05 (2.0H, br s), 2.53 (3H, s).
13		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[5-エチニル-1Hインドール-2-イル]メタノール	381	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.45 (1.0H, s), 11.91 (1.0H, s), 8.29 (1.1H, s), 7.85 (1.0H, s), 7.61 (2.0H, m), 7.48 (2.0H, m), 7.34-7.28 (2.0H, m), 7.01-6.90 (2H, m), 3.99 (1.0H, s), 2.54 (3.0H, s).

10

20

30

40

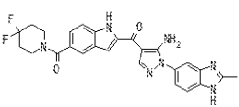
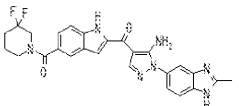
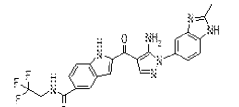
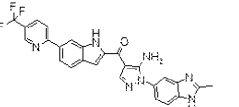
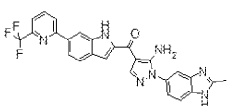
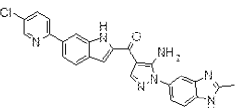
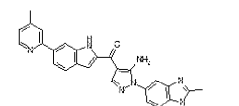
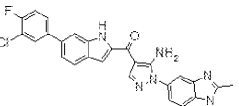
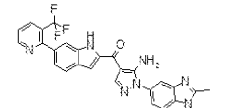
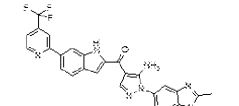
14		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-フルオロ-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	451	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.35 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.63-7.58 (6H, m), 7.52 (1H, s), 7.42-7.26 (3H, m), 7.05 (2H, br s), 2.54 (3H, s).
15		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-フルオロ-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	451	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.48 (1H, s), 11.86 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (2H, br s), 7.65-7.42 (25H, m), 7.30 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.02 (2H, br s), 2.54 (3H, s).
16		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-フルオロ-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	451	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.50 (1H, s), 11.82 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.81-7.65 (5H, m), 7.50 (1H, br s), 7.43-7.27 (5H, m), 7.03 (2H, br s), 2.54 (3H, s).
17		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-クロロ-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	467, 469	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.49 (1H, s), 11.84 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.66 (1H, t, J = 4.2 Hz), 7.59-7.57 (3H, m), 7.53-7.50 (2H, brs), 7.49-7.39 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.3 Hz), 7.04 (2H, d, J = 14.5 Hz), 2.54 (3H, s).
18		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-クロロ-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	467, 469	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.49 (1H, s), 11.86 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (3H, m), 7.68-7.66 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.30 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 1.8 Hz), 7.05 (2H, d, J = 14.0 Hz), 2.54 (3H, s).
19		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-クロロ-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	467, 469	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.49 (1H, s), 11.85 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.75-7.71 (2H, m), 7.72-7.68 (1H, m), 7.64-7.60 (1H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.7, 1.5 Hz), 7.05 (2H, br s), 2.54 (3H, s).
20		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	501	1H-NMR (CD3OD) δ: 8.32 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.77 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.68-7.62 (5H, m), 7.42 (1H, dt, J = 13.3, 5.4 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.7 Hz), 2.65 (3H, s).
21		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	501	1H-NMR (CD3OD) δ: 8.29 (1H, s), 7.94 (2H, br s), 7.83 (1H, dd, J = 8.4, 0.7 Hz), 7.76-7.75 (1H, m), 7.67 (1H, br s), 7.65-7.62 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.40-7.39 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 2.0 Hz), 2.61 (3H, s).
22		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	501	1H-NMR (CD3OD) δ: 8.31 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 8.3, 0.7 Hz), 7.81-7.80 (1H, m), 7.75 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.69-7.65 (2H, m), 7.46 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.43 (2H, d, J = 0.8 Hz), 7.39 (2H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 2.62 (3H, s).
23		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-プロモ-1H-インドール-2-イル]-メタン	435, 437	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 13.0-11.5 (1H, s), 11.2-10.5 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.60 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.29-7.25 (2H, m), 7.14 (2H, t, J = 9.1 Hz), 3.17 (2H, s), 2.53 (3H, s).
24		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	452	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.49 (1H, s), 11.94 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.57 (1H, td, J = 3.0, 1.5 Hz), 8.36 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.87-7.81 (2H, m), 7.73 (1H, dt, J = 8.6, 1.5 Hz), 7.64-7.62 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.49-7.45 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.6, 1.9 Hz), 7.06 (2H, s), 2.54 (3H, s).
25		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-メチル-1H-インドール-2-イル]-メタン	371	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.44 (1.0H, d, J = 3.7 Hz), 11.53 (1.0H, d, J = 1.6 Hz), 8.28 (1.0H, d, J = 4.7 Hz), 7.67-7.62 (1.0H, m), 7.59-7.54 (2.0H, m), 7.39 (1.1H, s), 7.32-7.24 (2.0H, m), 7.03-6.84 (3.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 2.41 (3.0H, s).

10

20

30

40

26		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[5-(4,4-ジフルオロフェニル)-2-イル]-メタノン	504	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.42 (1.0H, s), 11.88 (1.0H, s), 8.28 (1.0H, s), 7.80 (1.0H, d, J = 1.2 Hz), 7.65-7.45 (4.0H, m), 7.32 (1.0H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.26 (1.0H, m), 7.06-6.90 (2.0H, m), 3.70-3.55 (4.0H, m), 2.51 (3H, s), 2.10-1.95 (4.0H, m).
27		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[5-(3,3-ジフルオロフェニル)-2-イル]-メタノン	504	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.42 (1.0H, s), 11.90 (1.0H, s), 8.28 (1.0H, s), 7.74 (1.0H, d, J = 0.8 Hz), 7.65-7.45 (4.0H, m), 7.30-7.23 (2.0H, m), 6.99 (2.0H, m), 3.84 (2.0H, m), 3.51 (2.0H, m), 2.51 (3.0H, s), 2.20-2.00 (2.0, m), 1.74-1.60 (2.0H, s).
28		2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-1H-インドール-5-カルボキシ-2,2,2-トリフルオロエチル炭酸アミド	482	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.43 (1.0H, s), 11.96 (1.0H, s), 8.98 (1.0H, d, J = 6.5 Hz), 8.31 (2.0H, m), 7.79 (1.0H, dd, J = 8.7, 1.7 Hz), 7.70-7.50 (4.0H, m), 7.28 (1.0H, m), 7.05-6.90 (2.0H, m), 4.15-4.00 (2.0H, m), 2.52 (3.0H, s).
29		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	502	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.49 (1H, s), 12.02 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.06 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.35 (2H, s), 8.28 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.64-7.62 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.07 (2H, s), 2.54 (3H, s).
30		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[6-(6-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	502	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1H, s), 11.94 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.34-8.31 (3H, m), 8.18 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.88-7.84 (3H, m), 7.66-7.58 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.31-7.30 (1H, m), 7.06 (2H, d, J = 22.0 Hz), 2.54 (3H, s).
31		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[6-(5-クロロピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	468, 470	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1H, s), 11.95 (1H, s), 8.72 (1H, dd, J = 2.2, 1.1 Hz), 8.34 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.04-7.99 (2H, m), 7.82-7.80 (2H, m), 7.63 (2H, s), 7.51 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.05 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.54 (3H, s).
32		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[6-(4-メチルピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	448	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8.46 (1H, dd, J = 5.2, 0.4 Hz), 8.31 (1H, s), 8.05-8.04 (1H, m), 7.93 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.4, 0.7 Hz), 7.77-7.76 (1H, m), 7.69-7.67 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.22-7.13 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.48 (3H, s).
33		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	484, 486	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1H, s), 11.85 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.87 (1H, dd, J = 7.1, 2.2 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.74-7.66 (2H, m), 7.65-7.58 (2H, m), 7.57-7.49 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.04 (2H, s), 2.54 (3H, s).
34		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[6-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	502	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1H, s), 11.96 (1H, s), 8.95 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.35-8.34 (2H, m), 8.26 (1H, s), 7.93 (1H, dd, J = 8.5, 1.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.70 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.62-7.60 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.06 (2H, s), 2.54 (3H, s).
35		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	502	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1H, s), 11.90 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.92 (1H, d, J = 3.8 Hz), 8.35-8.31 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.67-7.60 (4H, m), 7.53 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.04 (2H, d, J = 10.4 Hz), 2.54 (3H, s).

10

20

30

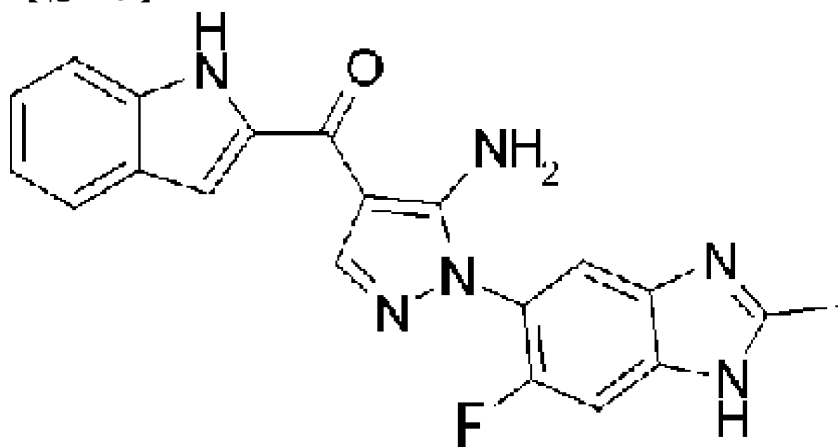
【0267】

実施例 36

[5-アミノ-1-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1H-インドール-2-イル]-メタノンの合成

40

【化 4 3】



10

〔5-アミノ-1-（6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル）-1H-ピラゾール-4-イル〕-（1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-2-イル）-メタノン（114mg、0.22mmol）をイソプロパノール（2.2mL）に溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液（2.2mL）を加え、窒素雰囲気下、90℃で2時間加熱撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、飽和リン酸二水素ナトリウム水溶液、水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（アミノシリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝100／5）で精製し、黄色固体の〔5-アミノ-1-（6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル）-1H-ピラゾール-4-イル〕-（1H-インドール-2-イル）-メタノン（75mg、89.8%）を得た。

20

【0268】

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：12.60（1.0H, brs），11.70（1.0H, brs），8.31（1.0H, s），7.69（1.0H, d, $J=7.6\text{Hz}$ ），7.62（1.0H, d, $J=6.8\text{Hz}$ ），7.55（1.0H, d, $J=10.7\text{Hz}$ ），7.50-7.45（2.0H, m），7.25（1.0H, dd, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$ ），7.08（1.0H, dd, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$ ），7.02（2.0H, brs），2.53（3.0H, s）

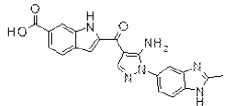
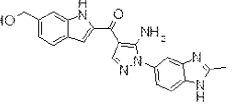
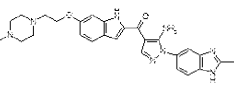
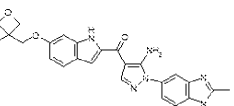
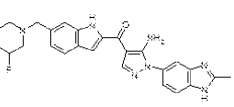
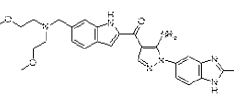
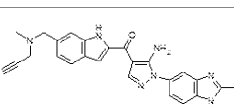
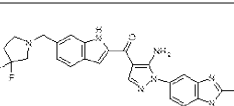
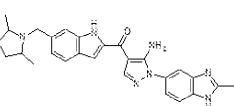
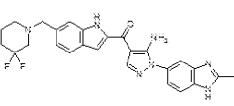
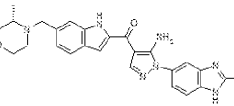
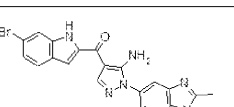
30

ESI（LC-MSポジティブモード） m/z 375〔 $(M+H)^+$ 〕

【0269】

実施例36と同様にして、表2の実施例37から63の化合物を合成した。

【表 2】

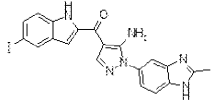
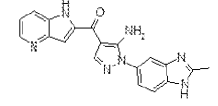
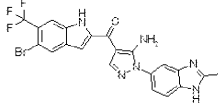
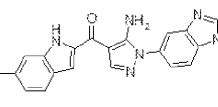
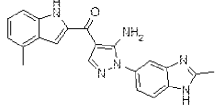
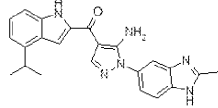
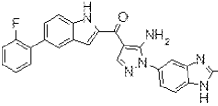
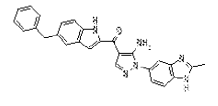
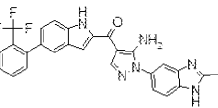
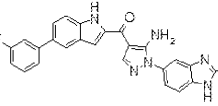
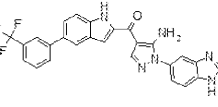
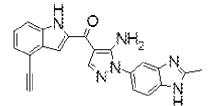
実施例	構造	化合物名	m/z	¹ H-NMR
37		2-[[5-アミノ-1-(2-メチル-3H-ベンゾトリアジン-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-1Hインドール-3-イル]プロパノ酸	401	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.74 (1H, br s), 12.06 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.78-7.76 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.4, 1.4 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 2.2, 0.8 Hz), 7.49 (1H, br s), 7.17 (2H, br s), 2.67 (3H, s).
38		[[5-アミノ-1-(2-メチル-3H-ベンゾトリアジン-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-1Hインドール-2-イル]メタノール	387	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8.32 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.70-7.69 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 8.2, 1.1 Hz), 4.72 (2H, s), 2.83 (3H, s).
39		[[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾトリアジン-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-1Hインドール-2-イル]メタノール	499	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.51 (1.0H, br s), 11.49 (1.0H, br s), 8.27 (1.0H, s), 7.61-7.55 (3.0H, m), 7.40 (1.0H, br s), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 6.94-6.93 (3.0H, m), 6.74 (1.0H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 4.09 (2.0H, t, J = 5.8 Hz), 3.32-3.30 (4.0H, m), 2.72 (2.0H, t, J = 5.8 Hz), 2.53 (3.0H, s), 2.34-2.32 (4.0H, br m), 2.15 (3.0H, s).
40		[[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾトリアジン-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-1Hインドール-2-イル]メタノール	457	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.54 (1.0H, br s), 11.55 (1.0H, br s), 8.28 (1.0H, s), 7.61-7.57 (3.0H, m), 7.41 (1.0H, br s), 7.28 (1.0H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 6.97-6.95 (3.0H, m), 6.79 (1.0H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 4.55 (2.0H, d, J = 5.9 Hz), 4.33 (2.0H, d, J = 5.9 Hz), 4.08 (2.0H, s), 2.53 (3.0H, s), 1.40 (3.0H, s).
41		[[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾトリアジン-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-1Hインドール-2-イル]メタノール	472	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1.0H, br s), 11.65 (1.0H, br s), 8.30 (1.0H, s), 7.64-7.62 (3.0H, m), 7.43 (1.0H, br s), 7.40 (1.0H, br s), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.3, 1.0 Hz), 7.04-7.02 (3.0H, m), 4.69-4.57 (1.0H, m), 3.59 (2.0H, s), 2.74-2.67 (1.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 2.51-2.49 (1.0H, m), 2.46-2.33 (1.0H, m), 2.28-2.23 (1.0H, m), 1.83-1.72 (2.0H, m), 1.55-1.43 (2.0H, m).
42		[[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾトリアジン-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-1Hインドール-2-イル]メタノール	502	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.49 (1.0H, br s), 11.62 (1.0H, br s), 8.30 (1.0H, s), 7.62-7.60 (3.0H, m), 7.41 (1.0H, br s), 7.41 (1.0H, br s), 7.29 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 7.05 (1.0H, d, J = 7.8 Hz), 6.99 (1.0H, br s), 6.97 (1.0H, br s), 3.73 (2.0H, s), 3.42 (4.0H, t, J = 6.1 Hz), 3.22 (3.0H, s), 3.22 (3.0H, s), 2.66 (4.0H, t, J = 6.1 Hz), 2.53 (3.0H, s).
43		[[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾトリアジン-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-1Hインドール-2-イル]メタノール	438	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8.27 (1.0H, s), 7.71-7.65 (3.0H, m), 7.47 (1.0H, s), 7.40-7.36 (2.0H, m), 7.13 (1.0H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 3.73 (2.0H, s), 3.32-3.30 (2.0H, m), 2.73 (1.0H, t, J = 2.4 Hz), 2.62 (3.0H, s), 2.38 (3.0H, s).
44		[[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾトリアジン-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-1Hインドール-2-イル]メタノール	476	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1.0H, br s), 11.67 (1.0H, br s), 8.30 (1.0H, s), 7.65-7.63 (3.0H, m), 7.43 (1.0H, br s), 7.42 (1.0H, br s), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.06-6.99 (3.0H, m), 3.71 (2.0H, s), 2.87 (2.0H, t, J = 13.4 Hz), 2.71 (2.0H, t, J = 7.1 Hz), 2.53 (3.0H, s), 2.33-2.20 (2.0H, m).
45		[[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾトリアジン-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-1Hインドール-2-イル]メタノール	468	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1.0H, br s), 11.56 (1.0H, br s), 8.29 (1.0H, s), 7.67-7.59 (3.0H, m), 7.46-7.41 (2.0H, m), 7.30 (1.0H, d, J = 8.8 Hz), 7.11-6.97 (3.0H, m), 3.93-3.51 (2.0H, m), 3.02-2.94 (1.0H, m), 2.63-2.57 (1.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 2.00-1.93 (1.0H, m), 1.81-1.76 (1.0H, m), 1.36-1.28 (2.0H, m), 0.97 (3.0H, d, J = 6.1 Hz), 0.96 (3.0H, d, J = 6.1 Hz).
46		[[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾトリアジン-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-1Hインドール-2-イル]メタノール	490	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1.0H, br s), 11.67 (1.0H, br s), 8.30 (1.0H, s), 7.65-7.62 (3.0H, m), 7.43 (1.0H, br s), 7.41 (1.0H, br s), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.05-7.00 (3.0H, m), 3.66 (2.0H, s), 2.64 (2.0H, t, J = 12.2 Hz), 2.53 (3.0H, s), 2.44-2.42 (2.0H, m), 1.93-1.83 (2.0H, m), 1.69-1.63 (2.0H, m).
47		[[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾトリアジン-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-1Hインドール-2-イル]メタノール	470	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1.0H, br s), 11.62 (1.0H, br s), 8.30 (1.0H, s), 7.64-7.58 (3.0H, m), 7.42 (1.0H, br s), 7.42 (1.0H, br s), 7.29 (1.0H, d, J = 8.8 Hz), 7.07-6.98 (3.0H, m), 4.12-4.09 (1.0H, br m), 3.66-3.60 (2.0H, m), 3.46-3.40 (1.0H, m), 3.20-3.14 (3.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 2.44-2.40 (1.0H, m), 2.14-2.07 (1.0H, m), 1.05-1.04 (3.0H, br m).
48		[[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾトリアジン-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-1Hインドール-2-イル]メタノール	435, 437	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1H, s), 11.86 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.65 (2H, br s), 7.58-7.56 (1H, m), 7.50 (1H, br s), 7.30-7.28 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J = 8.6, 1.6 Hz), 7.05 (2H, d, J = 14.2 Hz), 2.53 (3H, s).

10

20

30

40

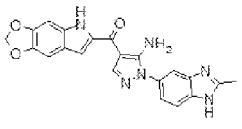
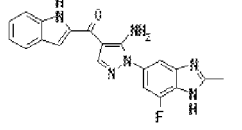
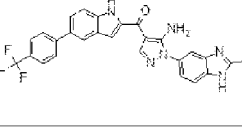
49		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-ヨード-1H-インドール-2-イル]-メタノール	483	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.45 (1.0H, s), 11.87 (1.0H, s), 8.26 (1.1H, d, J = 4.7 Hz), 8.06 (1.0H, d, J = 1.8 Hz), 7.65 (1.0H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1.0H, t, J = 4.1 Hz), 7.50 (1.0H, dd, J = 8.6, 1.6 Hz), 7.39 (1.0H, s), 7.33 (1.0H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1.0H, m), 7.01 (2.0H, m), 2.53 (3.0H, d, J = 1.0 Hz).
50		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-イル]-メタノール	358	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 9.02-8.98 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.70-7.65 (2H, m), 7.59-7.56 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 2.62 (3H, s).
51		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-ブロモ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル]-メタノール	503, 505	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.49 (1.0H, br s), 12.33 (1.0H, br s), 8.30 (1.0H, s), 8.17 (1.0H, s), 7.94 (1.0H, s), 7.62-7.52 (3.0H, m), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.12 (2.0H, br s), 2.53 (3.0H, s).
52		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-ヨード-1H-インドール-2-イル]-メタノール	483	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.43 (1.0H, s), 11.77 (1.0H, s), 8.30 (1.0H, s), 7.86 (1.0H, s), 7.58 (3.0H, m), 7.46 (1.0H, s), 7.36 (1.0H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.29 (1.0H, m), 7.05-6.90 (2.0H, m), 2.53 (3.0H, s).
53		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-メチル-1H-インドール-2-イル]-メタノール	371	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1.0H, br s), 11.66 (1.0H, br s), 8.40 (1.0H, s), 7.62-7.60 (2.0H, m), 7.46 (1.0H, s), 7.30-7.28 (2.0H, m), 7.14 (1.0H, dd, J = 7.3, 7.3 Hz), 6.99 (2.0H, br s), 6.86 (1.0H, d, J = 7.3 Hz), 2.57 (3.0H, s), 2.53 (3.0H, s).
54		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]-メタノール	399	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1.0H, br s), 11.69 (1.0H, br s), 6.23 (1.0H, s), 7.64-7.59 (2.0H, m), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.25 (1.0H, br s), 7.15 (1.0H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.04-6.97 (3.0H, m), 6.55 (1.0H, d, J = 8.0 Hz), 4.79-4.73 (1.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 1.38 (6.0H, d, J = 5.9 Hz).
55		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(2-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	451	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.45 (1H, br s), 11.82 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.85 (1H, s), 7.65-7.63 (1H, m), 7.58-7.52 (4H, m), 7.44-7.42 (1H, m), 7.39-7.35 (1H, m), 7.31-7.28 (3H, m), 7.04 (1H, br s), 6.99 (1H, br s), 2.52 (3H, s).
56		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-ベンジル-1H-インドール-2-イル]-メタノール	447	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1H, br s), 11.62 (1H, br s), 8.29 (1H, s), 7.69-7.53 (2H, m), 7.52-7.48 (1H, m), 7.42-7.36 (2H, m), 7.32-7.23 (5H, m), 7.20-7.12 (2H, m), 7.06-6.93 (2H, m), 4.02 (2H, s), 2.53 (3H, s).
57		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	501	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1H, br s), 11.82 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.83-7.81 (1H, m), 7.72-7.70 (1H, m), 7.60-7.57 (4H, m), 7.52-7.50 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.19-7.17 (1H, m), 7.01 (2H, br s), 2.52 (3H, s).
58		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	451	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1H, s), 11.81 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.61-7.46 (8H, m), 7.28 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.15-7.12 (1H, m), 7.01 (2H, br s), 2.52 (3H, s).
59		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	501	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1H, br s), 11.84 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.02-8.00 (1H, m), 7.97 (1H, s), 7.72-7.68 (6H, m), 7.51 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.02 (2H, s), 2.52 (3H, s).
60		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-エチニル-1H-インドール-2-イル]-メタノール	381	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1.0H, br s), 12.01 (1.0H, br s), 8.24 (1.0H, s), 7.82-7.60 (2.0H, m), 7.57-7.53 (1.0H, m), 7.31-7.24 (4.0H, m), 7.03 (2.0H, br s), 4.44 (1.0H, s), 2.53 (3.0H, s).

10

20

30

40

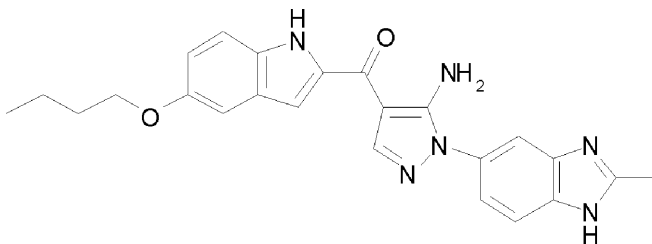
61		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5H-[1,3]ジオキソノ[4,5-f]インドール-2-イル)-メタノール	401	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.52 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.69-7.68 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.07 (1H, s), 6.92 (2H, br s), 6.90 (1H, s), 6.99 (2H, s), 2.52 (3H, s).
62		[5-アミノ-1-(7-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-2-イル)-メタノール	375	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.81 (1.0H, s), 11.68 (1.0H, s), 8.33 (1.0H, s), 7.70 (1.0H, d, J = 8.0 Hz), 7.60-7.40 (3.0H, m), 7.30-7.22 (1.0H, m), 7.18 (1.0H, d, J = 11.2 Hz), 7.09 (3.0H, m), 2.55 (3.0H, s).
63		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-インドール-2-イル)-メタノール	501	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, d, J = 5.3 Hz), 11.86 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.05 (1H, s), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.63-7.57 (4H, m), 7.53 (1H, s), 7.30-7.27 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.00 (1H, s), 2.52 (3H, s).

10

【0270】

実施例64

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ブトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノールの合成
【化44】



20

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ブトキシ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル)-メタノール (70 mg)、ジオキササン (3 mL)、および 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (300 μL) の混合液を、還流下 2 時間攪拌した。反応混合物を氷浴で冷却し、5 M 塩酸水溶液で酸性とし、減圧下溶媒を留去した。減圧濃縮して得られた残渣に水を加え、固体をろ取、水で洗浄、乾燥し、[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ブトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノール (35 mg、65%) を得た。

30

【0271】

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.45 (1H, s), 11.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.25 (1H, s), 7.65-7.63 (1H, br m), 7.57-7.55 (1H, br m), 7.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.30-7.28 (1H, br m), 7.12 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.01 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 6.90 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 3.98 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.53 (3H, s), 1.76-1.69 (2H, m), 1.51-1.44 (2H, m), 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz)

40

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 429 [(M+H)⁺]

【0272】

実施例64と同様にして、表3の実施例65から89、204から239の化合物を合成した。

【表 3】

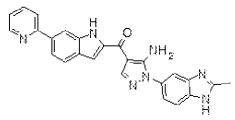
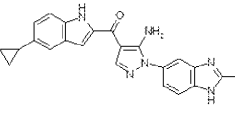
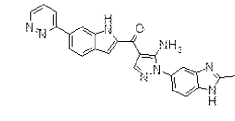
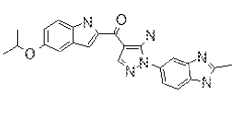
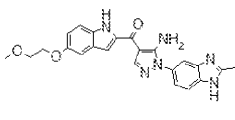
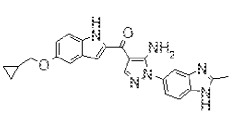
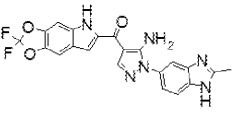
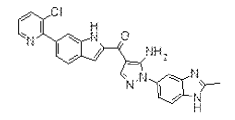
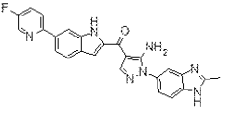
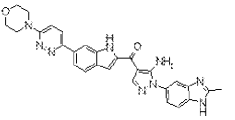
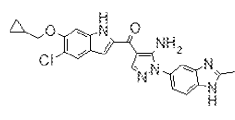
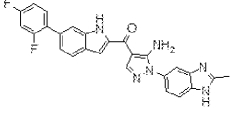
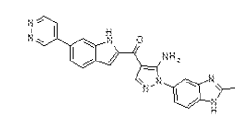
実施例	構造	化合物名	m/z	¹ H-NMR
65		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(1-メチル-2-エチル-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	454	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.45 (1H, s), 11.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.28 (1H, s), 7.66-7.62 (1H, br m), 7.60-7.55 (1H, br m), 7.50 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.00 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 2.89-2.87 (2H, m), 2.55-2.51 (1H, br m), 2.53 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.01-1.95 (2H, m), 1.82-1.65 (4H, m).
66		N-[2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-6-イル]-メタンスルホホナミド	450	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.45 (1H, s), 11.65 (1H, s), 9.67 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.67-7.54 (3H, m), 7.42 (2H, s), 7.29 (1H, s), 7.02-6.93 (3H, m), 2.95 (3H, s), 2.53 (3H, s).
67		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	519	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1H, s), 11.73 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.33 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.65-7.58 (3H, m), 7.48 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.01 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.78-3.70 (4H, m), 3.54-3.47 (4H, m), 2.54 (3H, s).
68		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-ブチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン]	413	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.54 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.59-7.57 (3H, m), 7.38 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.25 (1H, s), 6.96 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 2.68-2.65 (2H, m), 2.52 (3H, s), 1.62-1.55 (2H, m), 1.34-1.30 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
69		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	437	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.49 (1H, s), 11.68 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.62-7.56 (3H, m), 7.43 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 6.95 (2H, s), 3.89 (3H, s), 2.54 (3H, s).
70		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	464	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.87 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.38 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.79-7.72 (3H, m), 7.64 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.49-7.45 (2H, m), 7.14 (2H, s), 3.94 (3H, s), 2.65 (3H, s).
71		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	464	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.87 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.38 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.79-7.72 (3H, m), 7.64 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.49-7.45 (2H, m), 7.14 (2H, s), 3.94 (3H, s), 2.65 (3H, s).
72		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(シクロプロピル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	397	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.49 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.69 (1H, br s), 7.56 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.16 (1H, s), 6.95 (2H, br s), 6.80 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 2.52 (3H, s), 2.04-1.97 (1H, m), 0.96 (2H, ddd, J = 9.5, 5.2, 3.0 Hz), 0.69-0.65 (2H, m).
73		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-メトキシ-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	463	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.49 (1H, s), 11.71 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.75-7.55 (4H, m), 7.48 (1H, s), 7.40-7.28 (3H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.09-6.98 (3H, m), 3.78 (3H, s), 2.54 (3H, s).
74		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	433	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.49 (1H, s), 11.80 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.73-7.60 (5H, s), 7.52-7.47 (3H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.04 (2H, s), 2.54 (3H, s).
75		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(5-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	512	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1H, s), 11.97 (1H, s), 9.26 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.93-7.84 (2H, m), 7.70-7.51 (4H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.09 (1H, s), 7.03 (1H, s), 3.44 (3H, s), 2.54 (3H, s).
76		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(イソプロピル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	399	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.54 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.60-7.58 (3H, m), 7.38 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.29-7.26 (2H, m), 7.00 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 6.96 (2H, br s), 3.01-2.94 (1H, m), 2.52 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.24 (3H, s).

10

20

30

40

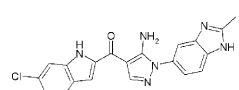
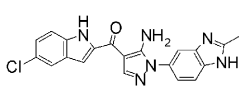
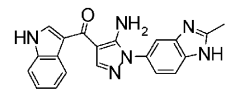
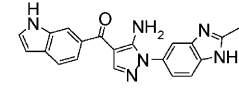
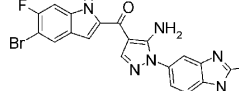
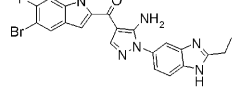
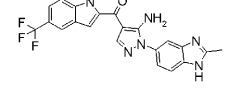
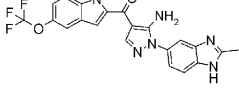
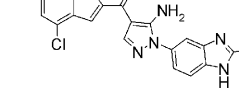
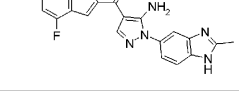
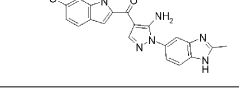
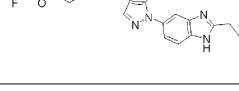
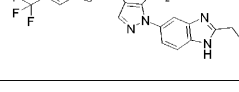
77		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[(6-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	434	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.49 (1H, s), 11.91 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.34 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.91-7.87 (1H, m), 7.81 (2H, q, J = 8.5 Hz), 7.63 (2H, s), 7.50 (1H, s), 7.36-7.28 (2H, m), 7.04 (2H, s), 2.54 (3H, s).
78		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[(5-シクロプロピル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	397	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.56 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.64-7.57 (2H, br m), 7.37 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 6.99 (2H, br s), 2.53 (3H, s), 2.03-1.97 (1H, m), 0.95-0.90 (2H, m), 0.68-0.64 (2H, m).
79		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[(6-ピリダジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	435	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.49 (1H, s), 12.03 (1H, s), 9.20 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.87 (2H, s), 7.78 (1H, dd, J = 8.5, 4.9 Hz), 7.63 (1H, s), 7.54 (2H, s), 7.31 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.06 (2H, s), 2.54 (3H, s).
80		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[(5-イソプロポキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	415	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.26 (1H, s), 7.65-7.55 (2H, br m), 7.36 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.98 (2H, br s), 6.89 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 4.58-4.52 (1H, m), 2.53 (3H, s), 1.29 (6H, d, J = 6.1 Hz).
81		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[(5-(2-メトキシエトキシ)-1H-インドール-2-イル)-メタノール	431	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.56 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.27 (1H, s), 7.64-7.57 (2H, br m), 7.37 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.99 (2H, br s), 6.92 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 4.11-4.08 (2H, m), 3.70-3.68 (2H, m), 3.33 (3H, s), 2.53 (3H, s).
82		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[(5-シクロプロピル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	427	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.54 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.65-7.55 (2H, br m), 7.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.98 (2H, s), 6.92 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 3.82 (2H, d, J = 7.1 Hz), 2.53 (3H, s), 1.28-1.20 (1H, m), 0.60-0.55 (2H, m), 0.37-0.31 (2H, m).
83		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[(2,2-ジフルオロ-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]インドール-6-イル)-メタノール	437	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.96 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.65-7.55 (2H, br m), 7.60 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.36 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.01 (2H, br s), 2.53 (3H, s).
84		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[(5-(3-クロロフェニル)-1H-インドール-2-イル)-メタノール	468, 470	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1H, s), 11.90 (1H, s), 8.66 (1H, dd, J = 4.7, 1.4 Hz), 8.36 (1H, s), 8.07 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.84 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (2H, s), 7.53 (1H, s), 7.46-7.41 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.05 (2H, s), 2.53 (3H, t, J = 5.5 Hz).
85		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[(5-(5-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-イル)-メタノール	452	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1H, s), 11.92 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.35 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.8, 4.4 Hz), 7.85-7.79 (3H, m), 7.63 (2H, s), 7.50 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.05 (2H, s), 2.56 (3H, s).
86		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[(5-(6-モルホリン-4-イル)-1H-インドール-2-イル)-メタノール	520	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1H, d, J = 5.5 Hz), 11.90 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.34 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.17 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.82-7.74 (2H, m), 7.68-7.64 (1H, m), 7.60-7.58 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.33-7.28 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.01 (1H, s), 3.80-3.74 (4H, m), 3.65-3.60 (4H, m), 2.53 (3H, s).
87		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[(5-クロロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	461, 463	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.45 (1H, s), 11.66 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.62-7.58 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.2, 1.3 Hz), 7.02 (1H, s), 6.97 (2H, s), 3.92 (2H, d, J = 7.1 Hz), 2.53 (3H, s), 1.35-1.25 (1H, m), 0.64-0.59 (2H, m), 0.44-0.39 (2H, m).
88		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[(5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-インドール-2-イル)-メタノール	469	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.51 (1H, s), 11.86 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.62 (4H, s), 7.52 (1H, s), 7.46-7.16 (4H, m), 7.05 (2H, s), 2.54 (3H, s).
89		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[(6-ピリダジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル)-メタノール	435	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1H, s), 12.04 (1H, s), 9.67 - 9.64 (1H, m), 9.27 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.35 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 5.5, 2.7 Hz), 7.95 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67-7.55 (4H, m), 7.30 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.10 (1H, s), 7.04 (1H, s), 2.54 (3H, s).

10

20

30

40

204		[5-アミノ-1-(2-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン	391	11.8 (1H, br s), 8.28 (1H, m), 7.70-7.68 (1H, m), 7.60 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.29-7.27 (1H, m), 7.01 (2H, m), 2.52 (3H, s)
205		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン	391	11.91 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.45 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 7.09 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).
206		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-3-イル)-メタノン	357	11.92 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.25 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.97 (s, 2H), 2.67 (s, 3H).
207		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-6-イル)-メタノン	357	12.42 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.66 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.48 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.29 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.95 (br s, 2H), 6.54 (s, 1H), 2.53 (s, 3H).
208		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ブロモ-6-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン	453	12.48 9 (s, 1H), 11.97 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (d, J= 7 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.36 (d, J= 9.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H). 2.54 (s, 3H)
209		[5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ブロモ-6-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン	467	12.48 (s, 1H), 11.98 (s, 1H), 8.27(d, J= 4.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 7.29 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 1.34 (m, 3H)
210		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン	425	12.15 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.67 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 2.65 (s, 3H)
211		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン	441	12.48 (s, 1H), 11.99 (s, 1H), 8.29 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 2.53 (s, 3H)
212		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン	425	12.47 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 8.33 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.65 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 2.53 (s, 3H)
213		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ブロモ-4-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン	453	12.16 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.50 (d, J= 5.3 Hz, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.13(m, 1H), 7.09 (m, 2H), 2.57 (s, 3H)
214		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン	441	12.5 (s, 1H), 11.93 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.80 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.06 (m, 3H), 2.53 (s, 3H).
215		[5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン	455	12.50 (s, 1H), 11.98 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.57 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.29 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 2.87 (m, 2H), 1.48 (m, 3H)
216		[5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン	439	12.16 (s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.67(d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.12 (br s, 3H), 2.96 (m, 2H), 1.37 (m, 3H)

10

20

30

40

217		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[(5,6-ジクロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノール]	425	11.98 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 2.67 (s, 3H)
218		[5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[(6-ブロモ-5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノール]	467	11.91 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.74 (d, J= 6 Hz, 1H), 7.64 (d, J= 9 Hz, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.06 (br s, 2H), 2.89 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 1.35 (t, J= 7.2 Hz, 3H).
219		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[(4,5-ジクロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノール]	425	12.46 (s, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.57 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.43 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.30 (t, J= 6.6 Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 2.53 (s, 3H)
220		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノール]	393	12.40 (m, 1H), 12.12 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.07 (m, 3H), 6.94 (m, 1H), 2.54 (s, 3H).
221		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-クロロピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール]	468	11.95 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J = 4 Hz), 8.41 (bs, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.82 (d, 1H, J = 12 Hz), 7.66 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.8 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)
222		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール]	448	8.73 (1H, m), 8.30 (1H, m), 8.07-8.04 (1H, m), 7.86-7.84 (2H, m), 7.75 (1H, m), 7.68 (2H, m), 7.42-7.39 (4H, m), 2.62 (3H, s), 2.59 (3H, s)
223		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール]	452	11.95 (s, 1H), 8.009 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, J = 12 Hz), 7.17 (bs, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.55 (s, 3H)
224		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2,2,2-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール]	502	8.30 (s, 2H), 8.17 (m, 1H), 8.06 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.86 (q, 2H, J = 12 Hz), 7.67 (d, 3H, J = 8 Hz), 7.40 (m, 2 H), 2.61 (m, 3H),
225		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール]	498	8.30 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.78 (2H, m), 7.69 (3H, m), 7.42 (2H, m), 7.28 (1H, m), 5.78 (2H, m), 3.96 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.02 (3H, m)
226		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(5-クロロピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール]	468	12.55 (bs, 1H), 11.95 (bs, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.62 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.34 (s, 1H), 8.23 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.82 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7.78 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.47(d, 1H, J=8 Hz), 7.28 (m, 1H), 7.05 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H)
227		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-チオフエン-3-イル-1H-インドール-2-イル)-メタノール]	439	12.55 (bs, 1H), 11.74 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.3 (m, 1H), 2.54 (s, 3H)
228		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-クロロピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル)-メタノール]	468	11.87 (s, 1H), 8.61 (m, 2 H), 8.51 (m, 2 H), 8.36 (bs, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.66 (m, 1H), 7.51 (m, 3 H), 7.15 (m, 3 H), 3.04 (s, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 1.47(bs, 1 H), 1.16 (m, 6 H)
229		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-チオフエン-2-イル-1H-インドール-2-イル)-メタノール]	439	11.75 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.48 (m, 5H), 7.14 (m, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.65 (s, 3H),

10

20

30

40

230		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	452	12.59 (s, 1H), 11.96 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.51 (d, 1H, J = 4 Hz), 8.34 (m, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.02(m,2H), 2.67(3, 3H)
231		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2,2,2-トリフルオロエチル-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	502	12.69 (bs, 1H), 11.98 (s, 1H), 8.83 (d, 1H, J = 4 Hz), 8.31 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.05 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.62 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.31 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.07 (bs, 2H), 2.55 (s,3H)
232		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	490	8.33 (bs, 1H), 8.03 (bs, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 4.24 (t, 4 H, J = 12 Hz), 2.66 (s, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.39 (m, 3H), 1.28 (m, 4H)
233		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	498	12.46 (d, 1H, J = 4 Hz), 11.91 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.56 (m, 1 H), 7.51 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 3.55 (bs, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.23 (m, 5H), 1.07(bs,3H)
234		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-([1,4]ピペリジニル-1'-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	551	8.28 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (d, 2H, 7.05 (s, 1H, J = 8 Hz), 2.60 (m, 8H), 1.88 (m, 2H), 1.62 (m, 4H)
235		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-[4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	551	8.28 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 8.68 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.35 (t, 1H, J = 8 Hz), 3.67 (bs, 4H), 3.17 (t, 2H, J = 8 Hz), 2.74 (m, 4H), 2.36 (s, 3H),
236		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	513	8.28 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.55 (d, 1H, J= 8 Hz), 7.46 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 3.69 (m, 6H), 6.82 (m, 3H), 3.33 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.56 (m, 6 H)
237		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3,3,4,4-テトラフルオロ-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	526	8.289 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.39 (d, 1H, J = 8 Hz), 3.95 (t, 2H, J = 12 Hz), 3.87 (t, 2H, J = 8 Hz), 2.61(s,3H), 2.45(bs, 2H)
238		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-((R)-3-フルオロ-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	472	8.29 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, J=12 Hz), 7.67 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.37 (d, 2H, J=8 Hz), 5.3 (m, 1H), 3.84 (m, 6H), 2.61 (s, 3H)
239		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-((S)-3-フルオロ-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	472	8.29 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, J = 8 Hz), 5.3 (m, 1 H), 3.77 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.2 (bs, 2H)

10

20

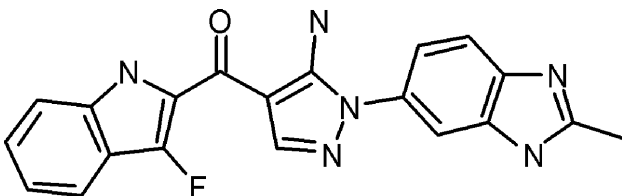
30

【 0 2 7 3 】

実施例 9 0

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[3-フルオロ-1H-インドール-2-イル]-メタノンの合成

【 化 4 5 】



[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[3-フルオロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン (25.0 mg、0.041 mmol) をメタンスルホン酸 (0.25 mL) に溶解し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を1 M水酸化ナトリウム水溶液で pH = 6 に調整し、酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ

40

50

トグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝60／1～40／1）で精製し、薄黄色固体の〔5-アミノ-1-（2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル）-1H-ピラゾール-4-イル〕-（3-フルオロ-1H-インドール-2-イル）-メタノン（8.7 g、55%収率）を得た。

【0274】

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- D_6 ） δ ：12.48（1H, s）, 11.50（1H, s）, 8.03（1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$ ）, 7.69（1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$ ）, 7.62（2H, s）, 7.45（1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$ ）, 7.25-7.35（2H, m）, 7.15（1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$ ）, 7.05（2H, s）, 2.53（3H, s）

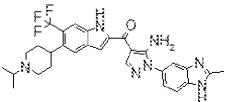
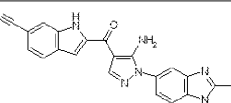
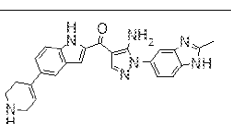
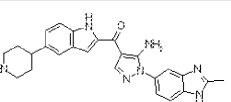
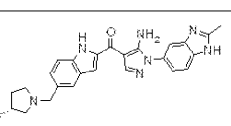
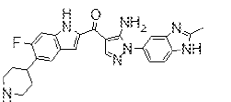
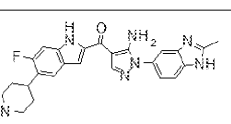
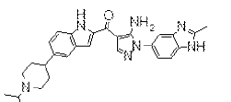
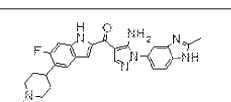
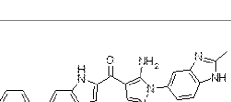
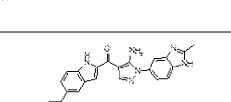
10

ESI（LC-MS ポジティブモード） m/z 375〔 $(\text{M}+\text{H})^+$ 〕

【0275】

実施例90と同様にして、表4の実施例91から131の化合物を合成した。

【表 4】

実施例	構造	化合物名	m/z	¹ H-NMR
91		5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(1-イソプロピル-6-フェニル-2-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタンオン	550	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1H, s), 11.99 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.66-7.55 (2H, br m), 7.45 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.06 (2H, br s), 2.96-2.89 (2H, m), 2.84-2.70 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.26-2.18 (2H, m), 1.81-1.71 (4H, m), 1.01 (6H, d, J = 6.7 Hz).
92		2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H-インドール-6-カルボキシル	382	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1H, s), 12.24 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.93-7.86 (2H, m), 7.67-7.55 (3H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.10 (2H, s), 2.54 (3H, s).
93		5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタンオン	438	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.45 (1H, s), 11.65 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.67-7.54 (3H, m), 7.44-7.39 (3H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.99 (2H, br s), 6.16 (1H, s), 3.41-3.38 (2H, m), 2.95 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.63 (3H, s), 2.43-2.41 (2H, m).
94		5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(4-フェニル-1H-インドール-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタンオン	440	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.44 (1H, s), 11.55 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.66-7.55 (2H, br m), 7.48 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 6.97 (2H, br s), 3.05-3.02 (2H, m), 2.67-2.58 (3H, m), 2.53 (3H, s), 1.75-1.72 (2H, m), 1.61-1.50 (2H, m).
95		5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(R)-3-フルオロ-2-ピリジン-1-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタンオン	458	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, d, J = 4.9 Hz), 11.65 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.30 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 5.2, 3.4 Hz), 7.59-7.57 (2H, m), 7.44-7.42 (2H, m), 7.32-7.27 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 6.99 (2H, d, J = 22.0 Hz), 5.20 (1H, dt, J = 56.9, 5.6 Hz), 3.67 (2H, s), 2.81-2.75 (2H, m), 2.65-2.58 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.34-2.32 (1H, m), 2.18-2.13 (1H, m), 1.90-1.84 (1H, m).
96		5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-フルオロ-5-フェニル-1H-インドール-2-イル]-メタンオン	458	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.45 (1H, s), 11.63 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.62-7.59 (2H, br m), 7.55 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.43 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.14 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.97 (2H, br s), 3.06-3.03 (2H, m), 2.91-2.85 (1H, m), 2.66-2.59 (2H, m), 2.53 (3H, s), 1.75-1.72 (2H, m), 1.63-1.53 (2H, m).
97		5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-フルオロ-5-(1-メチル-2-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタンオン	472	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.45 (1H, s), 11.64 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.27 (1H, s), 7.66-7.62 (1H, br m), 7.59-7.53 (1H, br m), 7.57 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.28 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.97 (2H, br s), 2.92-2.87 (2H, m), 2.79-2.72 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.04-1.97 (2H, m), 1.78-1.69 (4H, m).
98		5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(1-イソプロピル-6-フェニル-2-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタンオン	482	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.45 (1H, s), 11.55 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.28 (1H, s), 7.65-7.63 (1H, br m), 7.59-7.56 (1H, br m), 7.49 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.00 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 2.92-2.87 (2H, m), 2.76-2.68 (1H, m), 2.55-2.52 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.27-2.20 (2H, m), 1.83-1.77 (2H, m), 1.71-1.60 (2H, m), 1.00 (6H, d, J = 6.7 Hz).
99		5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-フルオロ-5-(1-イソプロピル-6-フェニル-2-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタンオン	500	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.45 (1H, s), 11.64 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.27 (1H, s), 7.66-7.61 (1H, br m), 7.59-7.55 (1H, br m), 7.57 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.00 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 2.93-2.88 (2H, m), 2.77-2.69 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.30-2.22 (2H, m), 1.84-1.78 (2H, m), 1.75-1.65 (2H, m), 1.01 (6H, d, J = 6.7 Hz).
100		5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタンオン	434	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1H, s), 11.86 (1H, s), 8.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.56 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.34 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.73 (1H, s), 7.62 (2H, s), 7.53-7.43 (3H, m), 7.30 (2H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.03 (3H, s), 2.54 (3H, s).
101		5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(6-メチル-4-フェニル-2-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタンオン	519	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1H, s), 11.74 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.32 (1H, s), 7.91-7.90 (2H, m), 7.66-7.47 (5H, m), 7.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (2H, d, J = 19.5 Hz), 6.94 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.73 (4H, dd, J = 4.6, 2.3 Hz), 3.49 (4H, dd, J = 4.9, 2.4 Hz), 2.54 (3H, s).

10

20

30

40

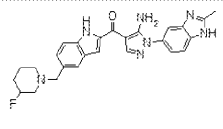
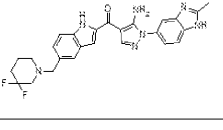
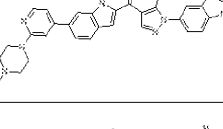
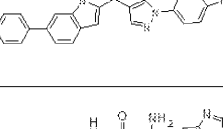
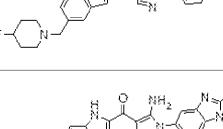
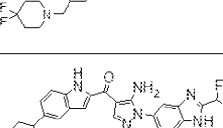
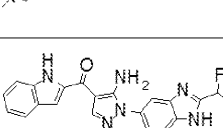
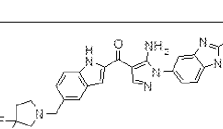
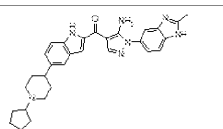
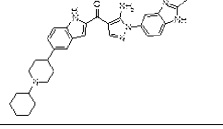
102		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(6-ヒドロキシ-1H-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	434	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1H, s), 11.85 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.93 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.54 (1H, dd, J = 4.9, 1.2 Hz), 8.33 (1H, s), 8.10 (1H, dt, J = 8.1, 1.8 Hz), 8.03 (1H, s), 7.64-7.69 (4H, m), 7.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 7.6, 4.6 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.03 (2H, d, J = 20.1 Hz), 2.54 (3H, s).
103		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(6-ヒドロキシ-1H-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	518	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1H, s), 11.74 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.32 (1H, s), 7.87-7.85 (2H, m), 7.69-7.49 (5H, m), 7.47 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.02 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.44 (4H, t, J = 5.1 Hz), 2.80 (4H, t, J = 5.1 Hz), 2.54 (3H, s).
104		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(6-ヒドロキシ-1H-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	450	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.89 (1H, s), 11.76 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 9.7, 2.5 Hz), 7.82 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.52-7.48 (4H, m), 7.25 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.7 Hz), 2.84 (3H, s).
105		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-フルオロ-5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-2-イル]-メタン	487	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1H, s), 11.71 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.62-7.57 (2H, br m), 7.46 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.99 (2H, br s), 3.56 (2H, s), 2.53 (3H, s), 2.47-2.38 (4H, br m), 2.35-2.28 (4H, br m), 2.14 (3H, s).
106		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-フルオロ-5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-2-イル]-メタン	458	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1H, s), 11.69 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.62-7.58 (2H, br m), 7.45 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.99 (2H, br s), 3.68 (2H, s), 2.53 (3H, s), 2.52-2.45 (4H, m), 1.72-1.67 (4H, m).
107		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(1-メチル-ピペラジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	454	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1H, s), 11.56 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.63-7.57 (2H, br m), 7.60 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.30 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 6.98 (2H, br s), 2.91-2.86 (2H, br m), 2.55-2.51 (1H, br m), 2.53 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.02-1.96 (2H, m), 1.79-1.64 (4H, m).
108		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	518	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1H, s), 11.69 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.64-7.56 (5H, m), 7.46 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.09-6.97 (4H, m), 3.80-3.73 (4H, m), 3.19-3.14 (4H, m), 2.53 (3H, s).
109		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(4,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,2'-ビピリジン-5'-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	517	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.70 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.33 (1H, s), 7.83 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.64-7.59 (4H, d, J = 8.5 Hz), 7.47 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.01 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.58 (4H, t, J = 5.2 Hz), 2.54 (3H, s), 1.64-1.57 (6H, m).
110		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(6-ヒドロキシ-1H-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	518	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1H, s), 11.71 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.33 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.65-7.58 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.01 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.46 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.80 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.54 (3H, s).
111		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(6-メトキシ-1H-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	464	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1H, s), 11.79 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.32 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.93 (1H, s), 7.62-7.54 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.02 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.91 (3H, s), 2.54 (3H, s).
112		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(S)-3-メチル-モルホリン-4-イルメチル]-1H-インドール-2-イル]-メタン	470	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.65 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.60-7.58 (3H, m), 7.44-7.42 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.99 (2H, s), 4.08 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.64-3.61 (2H, m), 3.43-3.40 (2H, m), 3.17-3.14 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.42-2.40 (1H, m), 2.12-2.08 (1H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz).
113		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(R)-3-フルオロ-1H-ピリジン-1-イルメチル]-1H-インドール-2-イル]-メタン	458	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1H, s), 11.64 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.61-7.58 (3H, m), 7.42-7.40 (2H, m), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 8.2, 1.2 Hz), 6.98 (2H, br s), 5.28-5.11 (1H, m), 3.88 (2H, s), 2.82-2.75 (2H, m), 2.67-2.65 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.32-2.30 (1H, m), 2.20-2.08 (1H, m), 1.94-1.78 (1H, m).
114		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(2,5-ジメチル-1H-ピリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	468	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.44 (1H, d, J = 4.3 Hz), 11.60 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.65-7.55 (3H, m), 7.41-7.40 (2H, m), 7.28-7.21 (2H, m), 6.98 (2H, d, J = 22.0 Hz), 3.90-3.52 (2H, m), 2.97-2.95 (1H, m), 2.81 (1H, dd, J = 11.0, 5.5 Hz), 2.63 (3H, s), 1.99-1.93 (1H, m), 1.80-1.74 (1H, m), 1.32-1.27 (2H, m), 0.97 (6H, t, J = 6.1 Hz).

10

20

30

40

115		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3-フルオロフェリジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	472	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.45 (1H, s), 11.64 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.63-7.56 (3H, m), 7.44-7.41 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.98 (2H, s), 4.62 (1H, d, J = 48.2 Hz), 3.57 (2H, s), 2.75-2.21 (4H, m), 2.53 (3H, s), 1.80-1.74 (2H, m), 1.52-1.43 (2H, m).
116		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	490	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.66 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.61-7.58 (3H, m), 7.45-7.42 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.99 (2H, s), 3.64 (2H, s), 2.59-2.51 (4H, m), 2.53 (3H, s), 1.88-1.86 (2H, m), 1.66-1.64 (2H, m).
117		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-4-イル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	532	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1H, s), 11.72 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.46 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.33 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.68-7.55 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.07-6.93 (3H, dd, m), 3.57-3.52 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.44-2.39 (4H, m), 2.23 (3H, s).
118		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(6-ヒンジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	434	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.65 (2H, dd, J = 4.6, 1.5 Hz), 8.34 (1H, s), 7.84 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.72 (2H, dd, J = 4.6, 1.5 Hz), 7.61 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.55-7.50 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.06 (2H, s), 2.55 (3H, s).
119		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(4-フルオロフェリジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	472	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, d, J = 4.9 Hz), 11.66 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.30 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 5.2, 3.4 Hz), 7.58-7.56 (2H, m), 7.44-7.42 (2H, m), 7.32-7.27 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.00 (2H, d, J = 22.6 Hz), 4.72-4.65 (1H, m), 3.54 (2H, s), 2.53 (3H, s), 2.51-2.48 (2H, m), 2.32-2.31 (2H, m), 1.89-1.83 (2H, m), 1.73-1.71 (2H, m).
120		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	490	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.45 (1H, s), 11.66 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.61-7.58 (3H, m), 7.43-7.42 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 6.99 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.34-3.30 (4H, m), 2.53 (3H, s), 1.99-1.90 (4H, m).
121		[5-アミノ-1-(2-ジフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	490	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.60 (1H, br s), 11.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.31 (1H, s), 7.83-7.80 (2H, m), 7.51-7.46 (2H, m), 7.45-7.38 (2H, m), 7.32-7.14 (2H, br m), 7.08 (2H, br s), 2.93-2.85 (2H, m), 2.56-2.50 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.04-1.96 (2H, m), 1.81-1.65 (4H, br m).
122		[5-アミノ-1-(2-ジフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1H-インドール-2-イル]-メタノン	393	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.60 (1H, br s), 11.69 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.84-7.80 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.51-7.45 (3H, m), 7.32-7.19 (2H, m), 7.12-7.06 (3H, m).
123		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	476	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1H, s), 11.68 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 5.0, 3.4 Hz), 7.61-7.55 (2H, m), 7.47-7.41 (2H, m), 7.30 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.00 (2H, d, J = 21.4 Hz), 3.69 (2H, s), 2.86 (2H, t, J = 13.5 Hz), 2.66-2.42 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.29-2.22 (2H, m).
124		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(1-シクロペンチル-フェリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	508	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1H, s), 11.57 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.29 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.66-7.56 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.43-7.37 (2H, m), 7.29 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 6.99 (2H, d, J = 22.0 Hz), 3.06 (2H, d, J = 11.0 Hz), 2.54 (3H, s), 2.02 (2H, t, J = 10.7 Hz), 1.64-1.48 (14H, m).
125		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(1-シクロヘキシル-フェリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	522	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.57 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.29 (1H, s), 7.62-7.58 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.40-7.37 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 6.98 (2H, d, J = 20.8 Hz), 2.93 (2H, d, J = 11.6 Hz), 2.53 (3H, s), 2.36-2.31 (3H, m), 1.80-1.57 (9H, m), 1.22-1.14 (6H, m).

10

20

30

126		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-ブロモ-1H-ピロール-2-イル]メタン	385, 387	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1H, s), 12.04 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.61-7.57 (1H, m), 7.27 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.19-7.18 (2H, m), 6.93-6.90 (3H, m), 2.53 (3H, s).
127		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1H-ピロール-2-イル]メタン	307	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.71 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.59 (2H, dd, J = 23.6, 7.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.85 (2H, d, J = 14.8 Hz), 6.24-6.22 (2H, m), 2.53 (3H, s).
128		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-フェニル-1H-ピロール-2-イル]メタン	383	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8.54 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.91 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.67-7.63 (2H, m), 7.44-7.31 (5H, m), 2.61 (3H, s).
129		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(3-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]メタン	417	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8.30-8.26 (1H, m), 7.66 (2H, dt, J = 5.4, 2.4 Hz), 7.58 (1H, dq, J = 7.8, 0.9 Hz), 7.48 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.17 (1H, dq, J = 8.0, 1.0 Hz), 2.61 (3H, s).
130		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]メタン	401	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8.26 (1H, s), 7.66-7.63 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J = 3.7, 1.7 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 3.0, 1.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.08 (2H, t, J = 2.1 Hz), 7.05 (1H, d, J = 2.1 Hz), 2.61 (3H, s).
131		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(3-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]メタン	401	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8.27 (1H, s), 7.66-7.65 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.45 (1H, t, J = 1.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.39-7.35 (2H, m), 7.33-7.31 (1H, m), 6.94-6.86 (1H, m), 2.61 (3H, s).

10

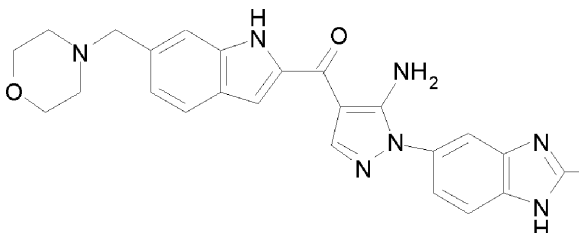
20

【0276】

実施例132

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノンの合成

【化46】



30

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1-ベンゼンスルホニル-6-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン (132 mg、0.22 mmol) をテトラヒドロフラン (THF) (1.0 mL) に溶解し、1 M フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン (THF) 溶液 (0.46 mL、0.46 mmol) を加え、65℃で22時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=100/10) で精製し、黄色固体の [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン (74 mg、75%) を得た。

40

【0277】

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.48 (1.0H, brs), 11.64 (1.0H, brs), 8.30 (1.0H, s), 7.64-7.60 (3.0H, m), 7.42-7.41 (2.0H, m), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.06 (1.0H, dd, J = 8.3, 1.0 Hz), 6.99 (2.0H, brs), 3.58 (4.0H, t, J = 4.4 Hz), 3.55 (2.0H, s), 2

50

5.3 (3.0H, s), 2.39-2.37 (4.0H, br m)
 ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 456 [(M+H)⁺]
 【0278】

実施例 132 と同様にして、表 5 の実施例 133 から 143 の化合物を合成した。
 【表 5】

実施例	構造	化合物名	m/z	¹ H-NMR
133		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(2-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	485	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8.32 (1.0H, s), 7.73-7.61 (2.0H, s), 7.58 (1.0H, d, J = 1.0 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.11 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.21 (1H, d, J = 7.3 Hz), 3.77-3.72 (4H, m), 3.45 (2H, q, J = 6.0 Hz), 2.76 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.61 (3H, s), 2.55-2.63 (4H, m).
134		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(4-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	483	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1.0H, s), 11.91 (1.0H, s), 8.31 (1.0H, d, J = 4.4 Hz), 7.75 (1.0H, s), 7.66 (1.0H, m), 7.57 (1.0H, m), 7.52 (2.0H, m), 7.29 (2.0H, m), 7.10-7.00 (2.0H, m), 3.56-3.51 (4.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 2.40-2.25 (4.0H, m), 2.21 (3.0H, s).
135		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	485	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.45 (1.0H, br s), 11.50 (1.0H, br s), 8.27 (1.0H, s), 7.60-7.55 (3.0H, m), 7.40 (1.0H, br s), 7.32-7.28 (1.0H, m), 6.93 (3.0H, br s), 6.75 (1.0H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 4.11 (2.0H, t, J = 5.9 Hz), 3.60 (4.0H, t, J = 4.6 Hz), 3.34-3.28 (4.0H, m), 2.73 (2.0H, t, J = 5.9 Hz), 2.53 (3.0H, s).
136		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	469	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8.28 (1.0H, s), 7.88 (1.0H, s), 7.68-7.64 (2.0H, m), 7.58 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (1.0H, m), 7.40-7.35 (2.0H, m), 3.75 (4.0H, m), 3.01 (4.0H, m), 2.61 (3.0H, s).
137		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(2-メトキシ-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	430	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8.33 (1H, s), 7.66-7.59 (3H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.21 (1H, d, J = 7.3 Hz), 3.70 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.46 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.60 (3.0H, s).
138		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(2-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	446	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8.35 (1H, s), 7.72-7.61 (3H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.10 (1H, t, J = 8.1 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.29 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.85-3.71 (5H, m), 2.61 (3H, s).
139		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(2-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	477	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8.43 (2H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz), 8.30 (1H, s), 7.74-7.61 (2H, s), 7.57 (1H, s), 7.40-7.35 (3H, m), 7.13 (1H, t, J = 8.1 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.26 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.61 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.09 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.62 (3H, s).
140		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-メトキシ-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	430	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8.23 (1.0H, s), 7.67 (2.0H, br s), 7.46-7.44 (1.0H, m), 7.38 (1.0H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.27 (1.0H, s), 6.63-6.60 (2.0H, m), 3.65 (2.0H, t, J = 5.4 Hz), 3.41 (3.0H, s), 3.34 (2.0H, t, J = 5.4 Hz), 2.62 (3.0H, s).
141		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	442	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1.0H, br s), 11.39 (1.0H, br s), 8.27 (1.0H, s), 7.61 (2.0H, br s), 7.54 (1.0H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (1.0H, d, J = 2.0 Hz), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 6.93-6.91 (3.0H, m), 6.84 (1.0H, br s), 3.78 (4.0H, t, J = 4.8 Hz), 3.12 (4.0H, t, J = 4.8 Hz), 2.53 (3.0H, s).
142		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	442	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8.23 (1H, s), 7.67 (2H, s), 7.38 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.29 (1H, s), 7.23-7.14 (2H, m), 6.63-6.60 (1H, m), 3.99-3.94 (4H, m), 3.27-3.22 (4H, m), 2.61 (3H, s).
143		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(2-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	456	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8.31 (1H, s), 7.75-7.62 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.45-7.37 (2H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.10-7.06 (1H, m), 3.88 (2H, s), 3.75-3.69 (4H, m), 2.62 (3H, s), 2.60-2.53 (4H, m).

【0279】

実施例 144

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラ

10

20

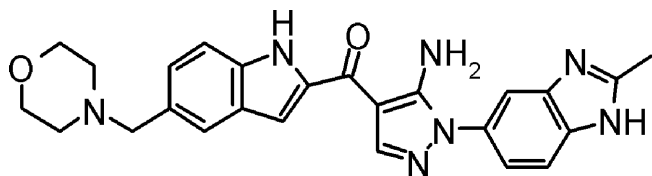
30

40

50

ゾール-4-イル]-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノンの合成

【化47】



[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1-ベンゼンスルホニル-5-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン(110mg)のメタノール溶液(20mL)に炭酸セシウム(1.29g)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に水(5mL)、アンモニア水(3mL)を加え、3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン=0/100から20/100)で精製し、[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン(33mg)を得た。

10

【0280】

20

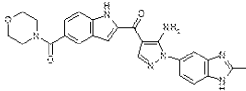
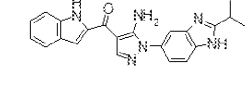
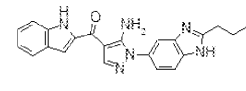
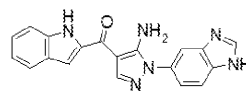
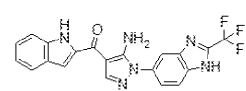
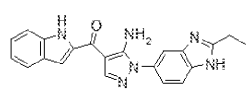
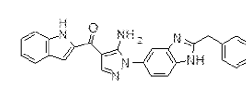
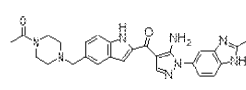
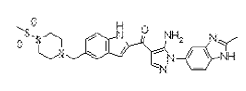
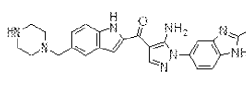
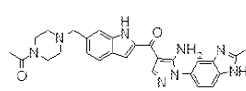
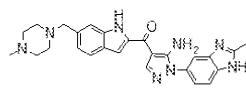
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12.47 (1.0H, s), 11.67 (1.0H, s), 8.30 (1.0H, s), 7.60 (3.0H, m), 7.44 (2.0H, m), 7.30 (1.0H, dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.23 (1.0H, dd, $J=8.4, 1.5\text{Hz}$), 7.01 (2.0H, m), 3.58 (4.0H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.54 (2.0H, s), 2.55 (3.0H, s), 2.38 (4.0H, m)

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 456 [(M+H) $^+$]

【0281】

実施例144と同様にして、表6の実施例145から164の化合物を合成した。

【表 6】

実施例	構造	化合物名	m/z	¹ H-NMR
145		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]メタノール	470	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1.0H, s), 11.92 (1.0H, s), 8.31 (1.0H, s), 7.79 (1.0H, s), 7.61 (2.0H, m), 7.53 (2.0H, m), 7.32-7.29 (1.0H, m), 7.32 (1.0H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 7.10-6.95 (2.0H, m), 3.62-3.51 (8.0H, m), 2.54 (3.0H, s).
146		[5-アミノ-1-(2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[1H-インドール-2-イル]メタノール	385	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.28 (1H, s), 7.73-7.67 (3H, m), 7.50-7.47 (1H, m), 7.40-7.37 (2H, m), 7.29-7.24 (1H, m), 7.12-7.07 (1H, m), 3.30-3.247 (2H, m), 1.45 (6H, d, J = 7.6 Hz).
147		[5-アミノ-1-(2-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[1H-インドール-2-イル]メタノール	385	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.70 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.71-7.66 (2H, m), 7.59-7.57 (1H, m), 7.50-7.45 (2H, m), 7.32-7.23 (2H, m), 7.10-6.98 (3H, m), 2.83 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.85-1.79 (2H, m), 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz).
148		[5-アミノ-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[1H-インドール-2-イル]メタノール	343	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.32 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.83-7.80 (2H, m), 7.72 (1H, d, d=8.1 Hz), 7.50-7.46 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.27 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.09 (1H, t, J = 7.2 Hz).
149		[5-アミノ-1-(2-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[1H-インドール-2-イル]メタノール	411	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.58 (1H, s), 11.71 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.89-7.81 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.50-7.46 (3H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 7.10-7.06 (3H, m).
150		[5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[1H-インドール-2-イル]メタノール	371	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.40 (1H, s), 11.68 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.66-7.64 (1H, m), 7.61-7.52 (2H, m), 7.45-7.40 (2H, m), 7.26-7.18 (2H, m), 7.05-7.01 (1H, m), 6.90 (1.1H, s), 2.83 (2H, d, J = 7.6 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz).
151		[5-アミノ-1-(2-ベンジル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[1H-インドール-2-イル]メタノール	433	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.60 (1H, s), 11.70 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.67-7.59 (2H, m), 7.49-7.45 (2H, m), 7.37-7.23 (7H, m), 7.10-7.06 (1H, m), 7.03-6.97 (2H, m), 4.22 (2H, s).
152		1-(4-{2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-1H-インドール-5-イル}メチル)-1H-ピラゾール-2-イル]エタノール	497	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.27 (1.0H, s), 7.66 (3.0H, m), 7.46 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 7.38 (1.0H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.35 (1.0H, s), 7.30 (1.0H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 3.64 (2.0H, s), 3.56 (4.2H, dt, J = 21.6, 4.9 Hz), 2.61 (3.0H, s), 2.49 (4.0H, td, J = 10.5, 5.5 Hz), 2.07 (3.0H, s).
153		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[5-(4-メタンスルホニルメチル)-1H-ピラゾール-2-イル]メタノール	533	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.27 (1.0H, s), 7.67 (3.0H, m), 7.46 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 7.38 (1.0H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.35 (1.0H, s), 7.30 (1.0H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 3.67 (2.0H, s), 3.23 (4.0H, s), 2.83 (3.0H, s), 2.65-2.55 (4.0H, m), 2.61 (3.0H, s).
154		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[5-(4-メチル-1H-ピラゾール-2-イル)-1H-インドール-2-イル]メタノール	455	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.28 (1.0H, s), 7.70-7.62 (3.0H, m), 7.47 (1.1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1.0H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.36 (1.0H, d, J = 1.0 Hz), 7.30 (1.0H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 3.67-3.60 (2.0H, m), 2.95-2.85 (4.0H, m), 2.62 (3.0H, s), 2.60-2.50 (2.0H, s).
155		1-(4-{2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-1H-インドール-6-イル}メチル)-1H-ピラゾール-2-イル]エタノール	497	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.49 (1.0H, br s), 11.66 (1.0H, br s), 8.30 (1.0H, s), 7.65-7.60 (3.0H, m), 7.43-7.41 (2.0H, m), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.06 (1.0H, dd, J = 8.3, 1.0 Hz), 6.99 (2.0H, br s), 3.58 (2.0H, s), 3.45-3.41 (4.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 2.39 (2.0H, t, J = 4.6 Hz), 2.33 (2.0H, t, J = 4.9 Hz), 1.98 (3.0H, s).
156		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[6-(4-メチル-1H-ピラゾール-2-イル)-1H-インドール-2-イル]メタノール	469	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1.0H, br s), 11.63 (1.0H, br s), 8.30 (1.0H, s), 7.65-7.56 (3.0H, m), 7.42-7.40 (2.0H, m), 7.30-7.28 (1.0H, m), 7.04-6.97 (3.0H, m), 3.53 (2.0H, s), 3.36-3.30 (4.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 2.46-2.33 (4.0H, m), 2.15 (3.0H, s).

10

20

30

40

157		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[5-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	469	¹ H-NMR (CD3OD) δ: 8.27 (1.0H, s), 7.66 (3.0H, m), 7.45 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 7.40-7.33 (2.0H, m), 7.31-7.25 (1.0H, m), 3.64 (2.0H, s), 2.70-2.40 (8H, m), 2.61 (3.0H, s), 2.28 (3.0H, s).
158		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[5-ピリジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-イル]-メタノール	440	¹ H-NMR (CD3OD) δ: 8.27 (1.0H, s), 7.66 (3.0H, m), 7.46 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 7.38 (1.0H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.35 (1.0H, s), 7.30 (1.0H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.25 (2.0H, s), 2.65-2.55 (4.0H, m), 2.61 (3.0H, s), 1.82 (4.0H, s).
159		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[4-フルオロ-1H-インドール-2-イル]-メタノール	375	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 12.04 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.68-7.55 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.34-7.20 (3H, m), 7.09-6.97 (2H, m), 6.88-6.84 (1H, m), 2.53 (3H, s).
160		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[5-フルオロ-1H-インドール-2-イル]-メタノール	375	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1H, s), 11.81 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.69-7.53 (2H, m), 7.50-7.47 (1H, m), 7.44-7.41 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.15-7.10 (1H, m), 7.07-6.97 (2H, s), 2.53 (3H, s).
161		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[5-フルオロ-1H-インドール-2-イル]-メタノール	375	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1H, s), 11.78 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.73-7.70 (1H, m), 7.64-7.56 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.30-7.27 (1H, m), 7.20-7.17 (1H, m), 7.00-6.94 (3H, m), 2.53 (3H, s).
162		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[1Hピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-メタノール	358	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1H, s), 12.23 (1H, s), 8.40 (1H, dd, J = 4.6, 1.7 Hz), 8.27 (1H, s), 8.13 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.61 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.18-7.15 (1H, m), 7.04 (2H, s), 2.53 (3.6H, s).
163		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[5-フルオロ-6-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-イル]-メタノール	474	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, m), 11.74 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.67-7.63 (1H, m), 7.58-7.56 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.42-7.39 (2H, m), 7.31-7.27 (1H, m), 7.05-6.99 (2H, m), 3.62-3.55 (6H, m), 2.53 (3H, s), 2.47-2.39 (4H, m).
164		2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-1H-インドール-5-カルボン酸	401	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.57 (1.0H, s), 12.47 (1.0H, d, J = 5.4 Hz), 12.04 (1.0H, s), 8.40 (1.0H, s), 8.34 (1.0H, t, J = 4.6 Hz), 7.84 (1.0H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.68-7.62 (2.0H, m), 7.57 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (1.0H, m), 7.10-6.95 (2.0H, m), 2.54 (3.0H, s).

10

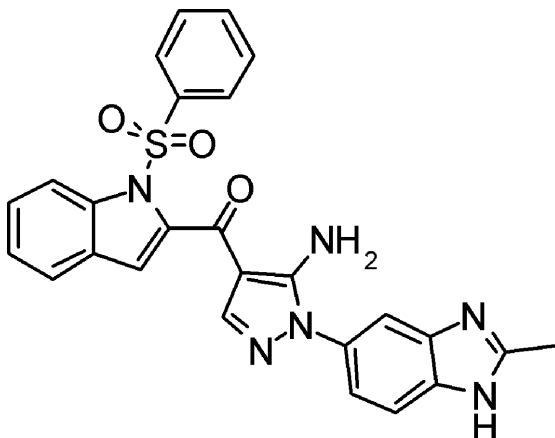
20

【0282】

工程 1

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-2-イル]-メタノール (1001) の合成

【化48】



30

40

粗 2-(1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル (1.17 g) のエタノール溶液 (15 mL) に、(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ヒドラジン二塩酸塩 (830 mg) を加

50

え、加熱還流下4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、一晚室温で放置し、析出した固体をろ取、エタノールで洗浄し、黄色固体の〔5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル〕-(1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-2-イル)-メタノン(1.5g、91%、2工程収率)を得た。

【0283】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.15-8.13 (2H, m), 8.02 (1H, dd, $J=8.4, 0.8\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.87 (1H, s), 7.76-7.62 (5H, m), 7.49-7.45 (1H, m), 7.36-7.26 (4H, m), 2.82 (3H, m)

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 497 [(M+H) $^+$]

【0284】

工程1と同様にして、表7の化合物番号1002から1082、1511から1527を合成した。

【表 7】

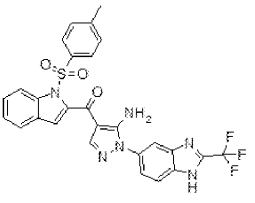
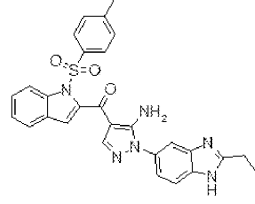
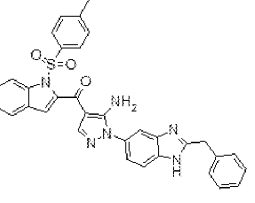
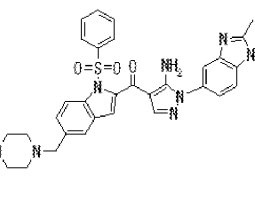
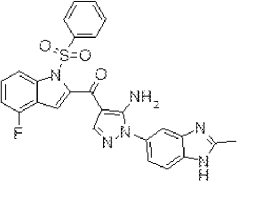
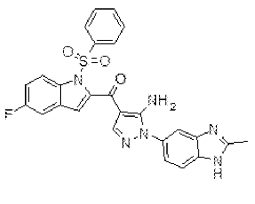
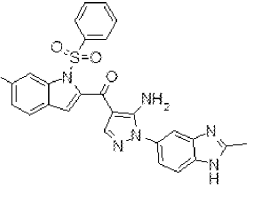
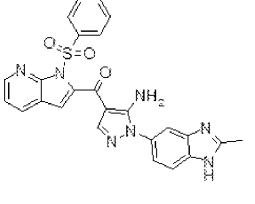
化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1002		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル][1-(1-ベンゼンスルホニル-6-モルホリン-4-イル)メチル-1H-インドール-2-イル]-メタノン	596
1003		2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1-(1-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-5-カルボン酸	555
1004		[5-アミノ-1-(2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル][1-(1-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	539
1005		[5-アミノ-1-(2-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル][1-(1-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	539
1006		[5-アミノ-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル][1-(1-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	497
1007		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル][1-(1-ベンゼンスルホニル-6-モルホリン-4-イル)メチル-1H-インドール-2-イル]-メタノン	596
1008		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル][1-(1-ベンゼンスルホニル-4-モルホリン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	582
1009		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル][1-(1-ベンゼンスルホニル-6-モルホリン-4-イル)メチル-1H-インドール-2-イル]-メタノン	596

10

20

30

40

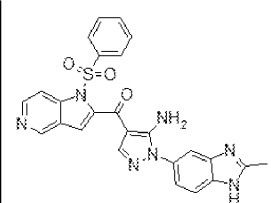
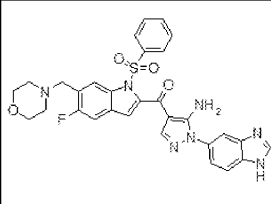
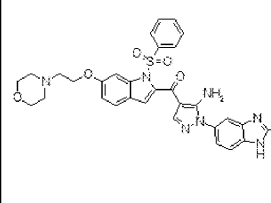
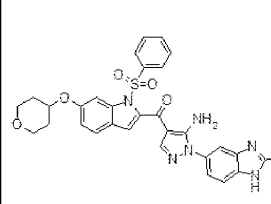
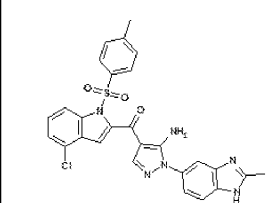
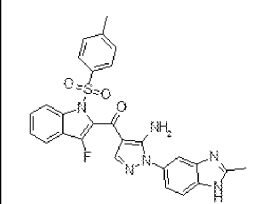
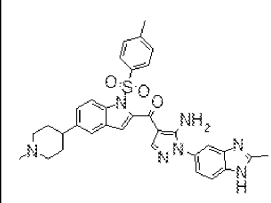
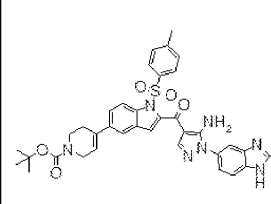
1010		[5-アミノ-1-(2-(4-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)]-[1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	565
1011		[5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	525
1012		[5-アミノ-1-(2-ベンジル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	587
1013		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(1-ベンゼンスルホニル-5-デヒドロ-1-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン	595
1014		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(1-ベンゼンスルホニル-4-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン	515
1015		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(1-ベンゼンスルホニル-5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン	515
1016		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(1-ベンゼンスルホニル-6-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン	515
1017		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(1-ベンゼンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)-メタノン	498

10

20

30

40

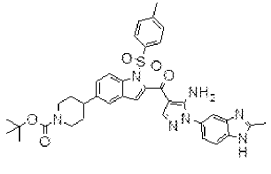
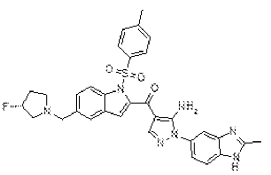
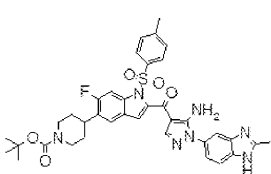
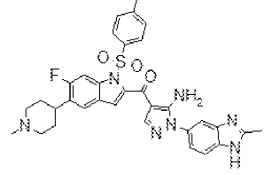
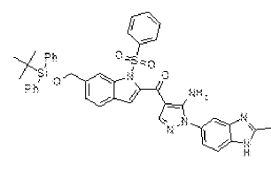
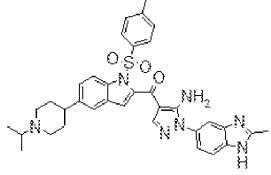
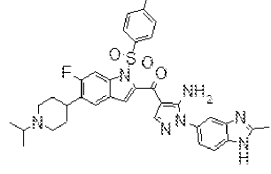
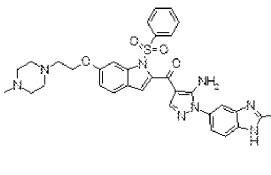
1018		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-ベンゼンスルホニル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]-メタン	498
1019		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-ベンゼンスルホニル-5-フルオロ-6-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-イル]-メタン	614
1020		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-ベンゼンスルホニル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタン	626
1021		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-ベンゼンスルホニル-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタン	597
1022		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-クロロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	545, 547
1023		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[3-フルオロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	529
1024		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタン	608
1025		4-[2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル]-1H-インドール-5-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル]-カルボン酸 tert-ブチル エステル	692

10

20

30

40

1026		4-[2-[5-アミノ-1-[2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-5-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル	694
1027		[5-アミノ-1-[2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イルメチル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	612
1028		4-[2-[5-アミノ-1-[2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-6-フルオロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-5-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル	712
1029		[5-アミノ-1-[2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-フルオロ-5-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	626
1030		[5-アミノ-1-[2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-ベンゼンスルホニル-6-(tert-ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	765
1031		[5-アミノ-1-[2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	636
1032		[5-アミノ-1-[2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-フルオロ-5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	654
1033		[5-アミノ-1-[2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-ベンゼンスルホニル-6-[2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-エトキシ]-1H-インドール-2-イル]-メタノ	639

10

20

30

40

1034		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-フルオロ-5-(4-メチルピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	641
1035		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-フルオロ-5-(4-メチルピロリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	612
1036		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	608
1037		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(4-フルオロピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	626
1038		[5-アミノ-1-(2-ジフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	644
1039		[5-アミノ-1-(2-ジフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1H-インドール-2-イル]-メタノ	547
1040		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	662
1041		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(1-シクロヘキシルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	676

10

20

30

40

1042		[5-アミノ-1-(2-メチル-4-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-プロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン	539, 541
1043		[5-アミノ-1-(2-メチル-4-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン	461
1044		[5-アミノ-1-(2-メチル-4-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-ブチル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	567
1045		[5-アミノ-1-(2-メチル-4-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル]-メタノン	704
1046		[5-アミノ-1-(2-メチル-4-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-プロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	589, 591
1047		[5-アミノ-1-(2-メチル-4-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-シクロプロピル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	551
1048		[5-アミノ-1-(2-メチル-4-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-プロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	589, 591
1049		[5-アミノ-1-(2-メチル-4-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-ヨード-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	637

10

20

30

40

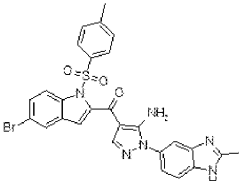
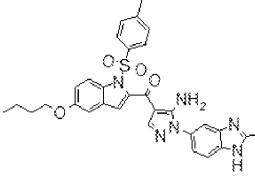
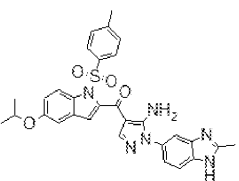
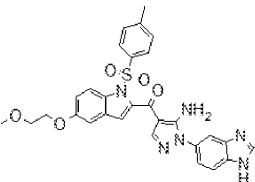
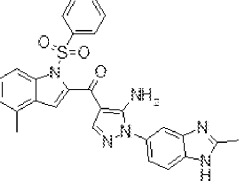
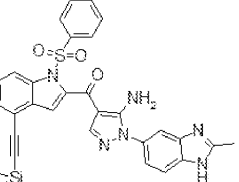
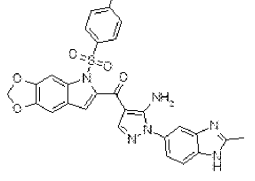
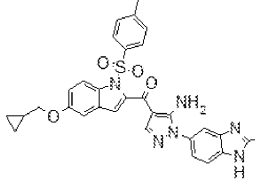
1050		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-イソプロピル-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	553
1051		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-ベンゼンスルホニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-イル]-メタノン	498
1052		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-ブロモ-1-トルエン-4-スルホニル]-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル]-メタノン	657, 659
1053		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-ブロモ-5-フルオロ-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	607, 609
1054		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-ピリジン-2-イル-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	588
1055		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-シクロプロピル-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	551
1056		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-ピリダジン-3-イル-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	589
1057		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-メチルスルファニル-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	557

10

20

30

40

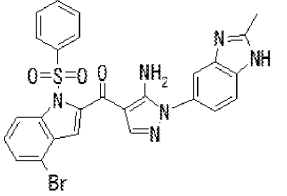
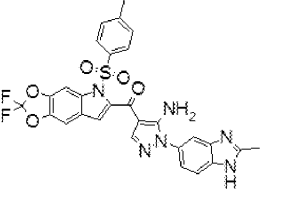
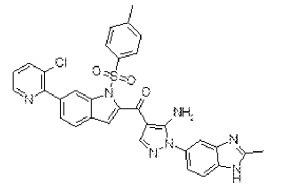
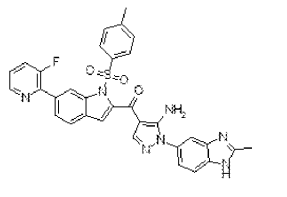
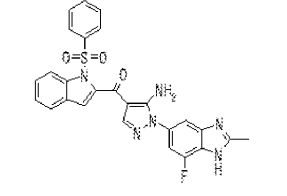
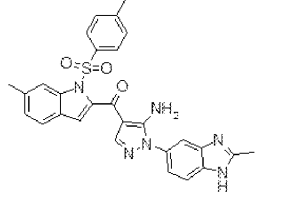
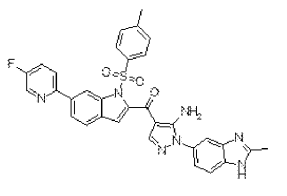
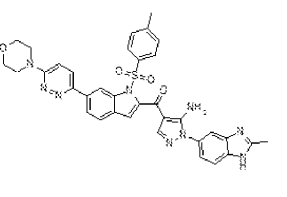
1058		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-プロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	589, 591
1059		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-ブトキシ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	583
1060		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-イソプロポキシ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	569
1061		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(2-メトキシエトキシ)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	585
1062		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-ベンゼンスルホニル-4-メチル-1H-インドール-2-イル]-メタノ	511
1063		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-ベンゼンスルホニル-4-トリメチルシリルエチニル-1H-インドール-2-イル]-メタノ	593
1064		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(トルエン-4-スルホニル)-6H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]インドール-6-イル]-メタノ	555
1065		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-シクロプロピルメトキシ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	581

10

20

30

40

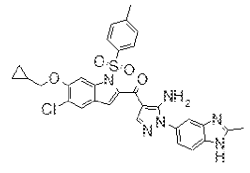
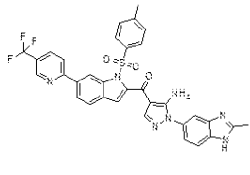
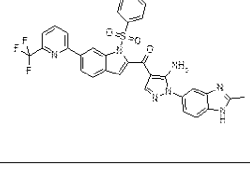
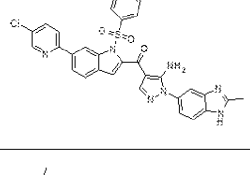
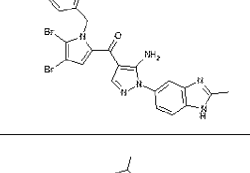
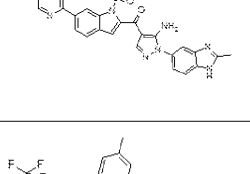
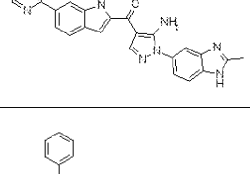
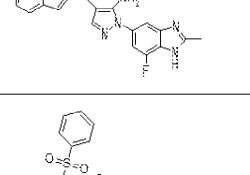
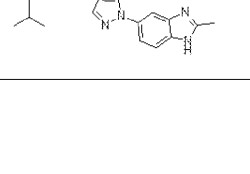
1066		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(1-ベンゼンスルホニル-4-ブロモ-1H-インドール-2-イル)-メタノ	575, 577
1067		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[2,2-ジフルオロ-5-(4-トルエン-4-スルホニル)-6H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]インドール-6-イル]-メタノ	591
1068		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-クロロピリジン-2-イル)-4-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノ	622
1069		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-フルオロピリジン-2-イル)-4-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノ	606
1070		[5-アミノ-1-(7-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-2-イル]-メタノ	515
1071		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-メチル-4-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノ	525
1072		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-4-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノ	606
1073		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(6-モルホリン-4-イルピリダジン-3-イル)-4-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノ	674

10

20

30

40

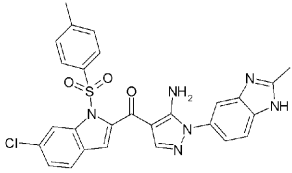
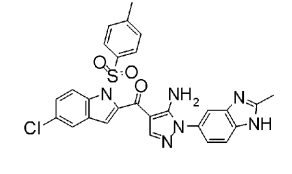
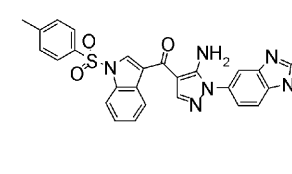
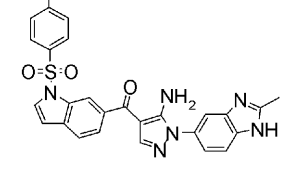
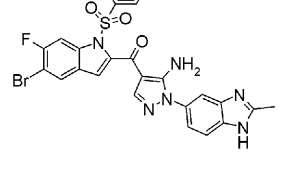
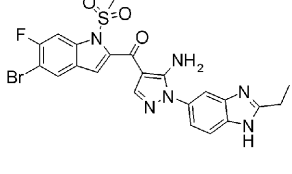
1074		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-[5-クロロ-6-メトキシ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	615, 617
1075		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-[1-(トルエン-4-スルホニル)-6-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	656
1076		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-[1-(トルエン-4-スルホニル)-6-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	656
1077		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-[6-(5-クロロピリジン-2-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	621, 623
1078		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-[4,5-ジブromo-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン	583, 585, 587
1079		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-[1-(トルエン-4-スルホニル)-6-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	656
1080		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-[1-(トルエン-4-スルホニル)-6-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	656
1081		{5-アミノ-1-(7-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-[1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-2-イル]-メタノン	515
1082		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-[4-ベンゼンスルホニル-4-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]-メタノン	539

10

20

30

40

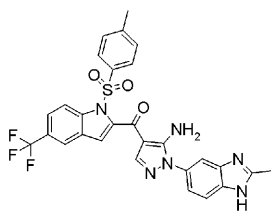
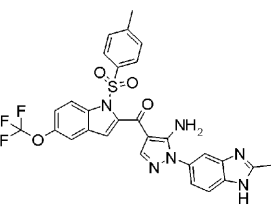
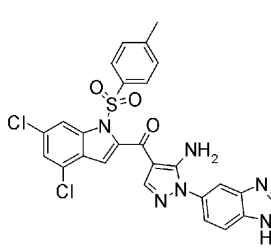
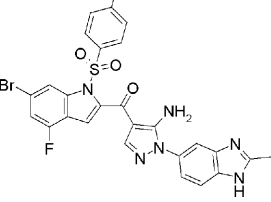
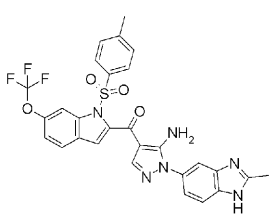
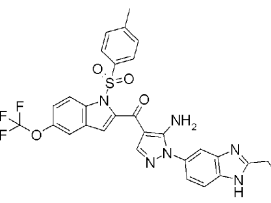
1511		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-クロロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	545
1512		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-クロロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	545
1513		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン	511
1514		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-6-イル]-メタノン	511
1515		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-ブromo-6-フルオロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	607
1516		[5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-ブromo-6-フルオロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	621

10

20

30

40

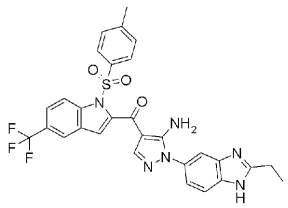
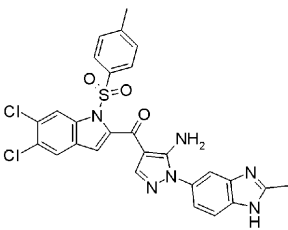
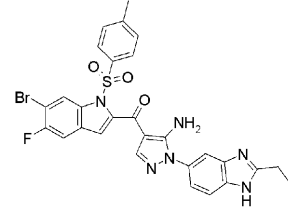
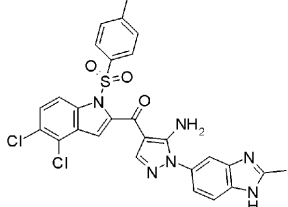
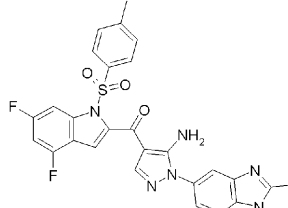
1517		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(トリエン-4-スルホニル)-5-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル]-メタノン	579
1518		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(トリエン-4-スルホニル)-5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-イル]-メタノン	595
1519		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4,6-ジクロロ-1-(トリエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	579
1520		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-ブロモ-4-フルオロ-1-(トリエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	607
1521		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(トリエン-4-スルホニル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-イル]-メタノン	595
1522		[5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(トリエン-4-スルホニル)-5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-イル]-メタノン	609

10

20

30

40

1523		[5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(トリエン-4-スルホニル)-5-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル]-メタノン	593
1524		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5,6-ジクロロ-1-(トリエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	579
1525		[5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-ブromo-5-フルオロ-1-(トリエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	621
1526		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4,5-ジクロロ-1-(トリエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	579
1527		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4,6-ジフルオロ-1-(トリエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	547

10

20

30

【 0 2 8 5 】

実施例 1 6 5 から 1 9 5、2 4 7 から 2 5 4

インドール環の窒素原子を保護していない化合物を用い、工程 1 と同様に、表 8 の実施例 1 6 5 から 1 9 5、2 4 7 から 2 5 4 の化合物を合成した。

40

【表 8】

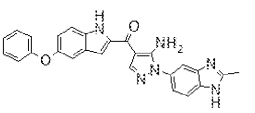
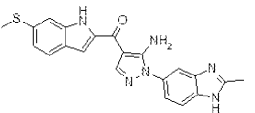
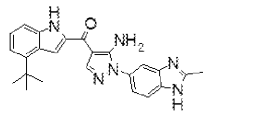
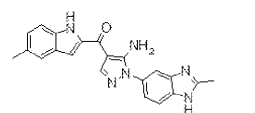
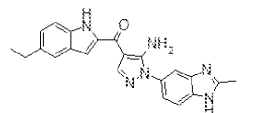
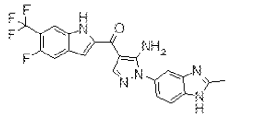
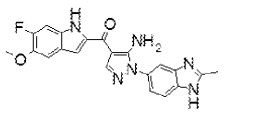
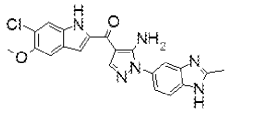
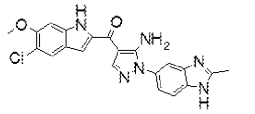
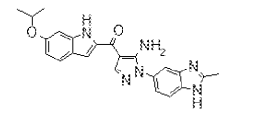
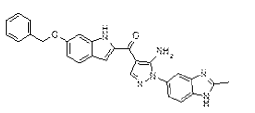
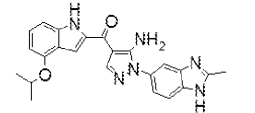
実施例	構造	化合物名	m/z	¹ H-NMR
165		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)メタノール	387	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1H, s), 11.56 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.62 (2H, s), 7.39-7.35 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.99 (2H, s), 6.91 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 3.78 (3H, s), 2.53 (3H, s).
166		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,6-ジメトキシ-1H-インドール-2-イル)メタノール	417	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.22 (1H, s), 7.62-7.57 (2H, m), 7.31-7.28 (1H, m), 7.25 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.92 (2H, d, J = 22.0 Hz), 6.53 (1H, s), 6.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 3.88 (3H, s), 3.79 (3H, s), 2.53 (3H, s).
167		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)メタノール	387	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1H, s), 11.73 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.62-7.60 (2H, m), 7.32-7.28 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J = 7.9, 4.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.98 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 7.3 Hz), 3.92 (3H, s), 2.53 (3H, s).
168		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)メタノール	387	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.53 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.60-7.57 (3H, m), 7.41 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 6.95-6.93 (3H, m), 6.75 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 3.80 (3H, s), 2.53 (3H, s).
169		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,6-ジメチル-1H-インドール-2-イル)メタノール	385	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.51 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.65-7.57 (2H, br m), 7.40 (1H, br s), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.07 (1H, br s), 6.96 (2H, br s), 6.70 (1H, br s), 2.53 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.37 (3H, s).
170		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-tert-ブチル-1H-インドール-2-イル)メタノール	413	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.55 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.64-7.58 (2H, br m), 7.63 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.40 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 6.99 (2H, br s), 2.53 (3H, d, J = 4.3 Hz), 1.35 (9H, s).
171		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-イソプロピル-1H-インドール-2-イル)メタノール	399	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.56 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.64-7.56 (2H, br m), 7.50 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 6.98 (2H, br s), 3.01-2.94 (1H, m), 2.53 (3H, s), 1.26 (6H, d, J = 6.7 Hz).
172		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-イル)メタノール	463	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.27 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.65-7.56 (2H, m), 7.49-7.47 (2H, m), 7.42-7.38 (3H, m), 7.33-7.29 (3H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.01-6.98 (3H, m), 5.12 (2H, s), 2.53 (3H, s).
173		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-イル)メタノール	463	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.75 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.27 (1H, s), 7.62-7.58 (4H, m), 7.42 (2H, t, J = 10.4 Hz), 7.35-7.30 (3H, m), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 4.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.97 (2H, d, J = 19.5 Hz), 6.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.29 (2H, s), 2.53 (3H, s).
174		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5,6-ジメトキシ-1H-インドール-2-イル)メタノール	417	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.45 (1H, s), 11.43 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.66-7.55 (2H, m), 7.32-7.27 (2H, m), 7.12 (1H, s), 6.94-6.91 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 2.53 (3H, s).
175		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-tert-ブチル-1H-インドール-2-イル)メタノール	413	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.45 (1H, s), 11.53 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.62-7.58 (2H, br m), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.44 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 6.98 (2H, br s), 2.53 (3H, s), 1.35 (9H, s).
176		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-フルオロ-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)メタノール	443	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1.0H, br s), 12.38 (1.0H, br s), 8.22 (1.0H, s), 7.82 (1.0H, dd, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.64-7.59 (2.0H, m), 7.38-7.28 (3.0H, m), 7.10-7.07 (2.0H, br m), 2.54 (3.0H, s).

10

20

30

40

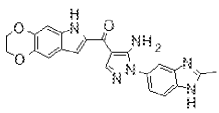
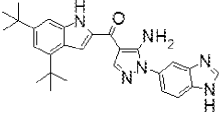
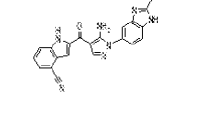
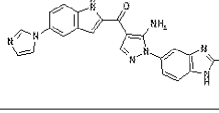
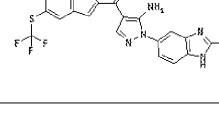
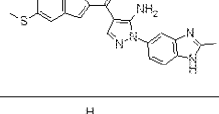
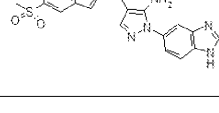
177		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-フェノキシ-1H-インドール-2-イル]メタノール	449	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.77 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.68-7.55 (2H, br m), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, s), 7.37-7.33 (2H, m), 7.30-7.27 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.06-7.00 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.96 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.53 (3H, s).
178		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-メチルスルファニル-1H-インドール-2-イル]メタノール	403	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.45 (1H, s), 11.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.29 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.65-7.61 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.43 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.30-7.26 (1H, m), 7.02-7.00 (2H, m), 6.97 (1H, s), 2.53 (3H, d, J = 1.8 Hz), 2.52 (3H, s).
179		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-tert-ブチル-1H-インドール-2-イル]メタノール	413	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, br s), 11.76 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.63-7.58 (2H, br m), 7.42 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.97 (2H, br s), 6.95 (1H, d, J = 7.9 Hz), 2.54 (3H, s), 1.51 (9H, s).
180		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-メチル-1H-インドール-2-イル]メタノール	371	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, br s), 11.55 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.60-7.58 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 6.96 (2H, br s), 2.52 (3H, s), 2.38 (3H, s).
181		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-エチル-1H-インドール-2-イル]メタノール	385	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.56 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.60-7.58 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.35-7.35 (1H, m), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 6.96 (2H, s), 2.69-2.66 (2H, m), 2.52 (3H, s), 1.22 (3H, t, J = 7.5 Hz).
182		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-フルオロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル]メタノール	443	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1.0H, br s), 12.24 (1.0H, br s), 8.31 (1.0H, s), 7.82 (1.0H, d, J = 5.9 Hz), 7.73 (1.0H, d, J = 11.2 Hz), 7.65-7.54 (3.0H, m), 7.29 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 7.13-7.09 (2.0H, br m), 2.54 (3.0H, s).
183		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-イル]メタノール	405	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.64 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.64-7.57 (2H, br m), 7.38 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.23 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.98 (2H, br s), 3.86 (3H, s), 2.53 (3H, s).
184		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-クロロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-イル]メタノール	421, 423	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, s), 11.65 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.65-7.55 (2H, br m), 7.51 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.01 (2H, br s), 3.87 (3H, s), 2.53 (3H, s).
185		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-クロロ-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル]メタノール	421, 423	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.45 (1H, s), 11.70 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.64-7.55 (2H, br m), 7.38 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.06 (1H, s), 6.97 (2H, br s), 3.89 (3H, s), 2.53 (3H, s).
186		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-イソプロポキシ-1H-インドール-2-イル]メタノール	415	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.43 (1.0H, s), 11.41 (2.0H, s), 8.27 (1.0H, s), 7.7-7.50 (3.0H, m), 7.38 (1.0H, s), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 6.95-6.90 (2.0H, m), 6.72 (1.0H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 4.62-4.56 (1.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 1.31 (6.0H, d, J = 6.1 Hz).
187		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-イル]メタノール	463	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.45 (1H, s), 11.52 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 4.9, 3.3 Hz), 7.57 (2H, dd, J = 8.5, 4.3 Hz), 7.50-7.49 (2H, m), 7.42-7.39 (3H, m), 7.35-7.26 (2H, m), 7.00-6.94 (3H, m), 6.82 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 5.14 (2H, s), 2.53 (3H, s).
188		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-イソプロポキシ-1H-インドール-2-イル]メタノール	415	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1.0H, br s), 11.69 (1.0H, br s), 8.23 (1.0H, s), 7.64-7.59 (2.0H, m), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.25-7.25 (1.0H, br m), 7.15 (1.0H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.04-6.97 (3.0H, m), 6.55 (1.0H, d, J = 8.0 Hz), 4.79-4.73 (1.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 1.38 (6.0H, d, J = 5.9 Hz).

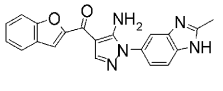
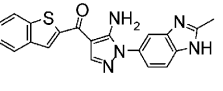
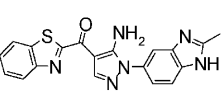
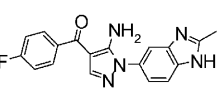
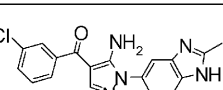
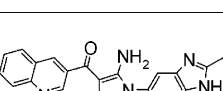
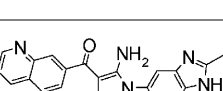
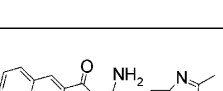
10

20

30

40

189		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(2,3-ジヒドロ-6H-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]インドール-7-イル)-メタノン	415	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.44 (1H, s), 11.27 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.24 (1H, s), 7.64-7.62 (1H, br m), 7.58-7.54 (1H, br m), 7.30-7.26 (1H, br m), 7.28 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.08 (1H, s), 6.97 (1H, br s), 6.91 (1H, br s), 6.87 (1H, s), 4.27-4.22 (4H, m), 2.53 (3H, s).
190		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,6-ジ-tert-ブチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン	469	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1.0H, br s), 11.61 (1.0H, br s), 8.19 (1.0H, s), 7.62 (2.0H, br s), 7.37 (1.0H, s), 7.32-7.28 (2.0H, m), 7.05 (1.0H, s), 6.96 (2.0H, br s), 2.53 (3.0H, s), 1.51 (9.0H, s), 1.34 (9.0H, s).
191		2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-4-カルボニトリル	382	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.44 (1.0H, s), 12.33 (1.0H, s), 8.36 (1.0H, s), 7.84 (1.0H, d, J = 8.2 Hz), 7.70-7.60 (3.0H, m), 7.45-7.35 (2.0H, m), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.6, 1.9 Hz), 7.06 (1.0H, m), 2.53 (3.0H, s).
192		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-メチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン	423	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.31 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.70 (1H, s), 7.60-7.59 (3H, m), 7.50-7.47 (2H, m), 7.27 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.11 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.09 (2H, br s), 2.53 (3H, s).
193		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン	467	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.31 (1H, br s), 8.32 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.61-7.59 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.14 (2H, br s), 2.53 (3H, s).
194		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-メチルスルファニル-1H-インドール-2-イル)-メタノン	403	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.48 (1H, s), 11.76 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.62-7.62 (3H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.02 (2H, br s), 3.34 (3H, s), 2.54 (3H, s).
195		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-メタンスルホニル-1H-インドール-2-イル)-メタノン	435	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1H, br s), 12.30 (1H, br s), 8.34-8.30 (1H, m), 8.33 (1H, s), 7.76 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.72-7.68 (2H, m), 7.68-7.65 (1H, m), 7.62-7.60 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.08 (2H, br s), 3.34 (3H, s), 2.54 (3H, s).

247		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンゾフラン-2-イル-メタノール	358	9.21 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.73 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (t, J= 8Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.32 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 6.17 (m, 2H), 2.66 (s, 3H)
248		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-メタノール	374	12.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 2.54 (s, 3H).
249		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンゾチアゾール-2-イル-メタノール	375	8.83 (s, 1H), 8.27 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 2.73 (s, 3H).
250		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-フルオロフェニル)-メタノール	336	7.85 (m, 4H), 7.55 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J= 8.7 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 2.73 (s, 3H).
251		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(3-クロロフェニル)-メタノール	352	7.77 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.24 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 7.03 (br s, 2H), 2.51 (m, 3H).
252		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-キノリン-3-イル-メタノール	369	9.21 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.23 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.73 (t, J= 6.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 2.74 (s, 3H).
253		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-キノリン-7-イル-メタノール	369	9.05 (m, 1H), 8.52 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.93 (m, 4H), 7.69 (m, 2H), 7.32 (s, 2H), 2.79 (s, 3H).
254		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-キノリン-6-イル-メタノール	369	9.02 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.92 (m, 4H), 7.66 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 2.74 (s, 3H).

10

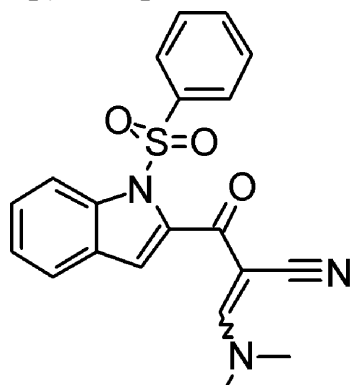
20

【 0 2 8 6 】

工程 2

2-（1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-2-カルボニル）-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル（1083）の合成

【化49】



40

3-（1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-2-イル）-3-オキシプロピオニトリル（1.0 g、3.08 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）溶液（8.5 mL）に、室温で、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（620 μL）を加え、10分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、黄色アモルファス状の粗2-（1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-2-カルボニル）-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリルを得た。ここで得られた粗生成物は、精製することなく次の反応に用いた。

50

【0287】

E S I (L C - M S ポジティブモード) m/z 380 [(M + H) ⁺]

【0288】

工程2と同様にして、表9の化合物番号1084から1184、1528から1549を合成した。

【表 9】

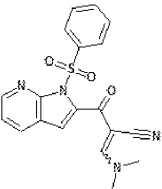
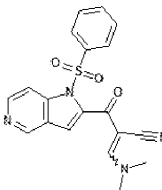
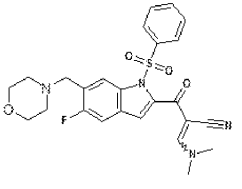
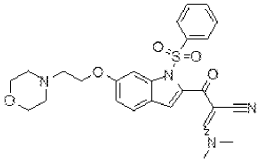
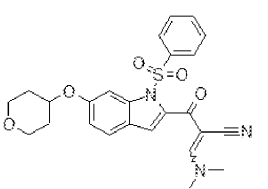
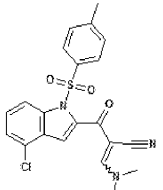
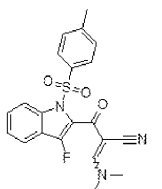
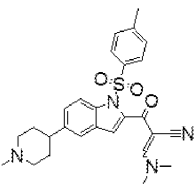
化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1084		2-(1-ベンゼンスルホニル-6-モルホリン-4-イルメ チル-1H-インドール-2-カルボニル)-3-ジメチル アミノ-アクリロニトリル	479
1085		2-(1-ベンゼンスルホニル-5-モルホリン-4-イルメ チル-1H-インドール-2-カルボニル)-3-ジメチル アミノ-アクリロニトリル	479
1086		2-(1-ベンゼンスルホニル-4-モルホリン-4-イル- 1H-インドール-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ- アクリロニトリル	465
1087		2-(1-ベンゼンスルホニル-4-モルホリン-4-イルメ チル-1H-インドール-2-カルボニル)-3-ジメチル アミノ-アクリロニトリル	479
1088		4-(1-ベンゼンスルホニル-2-(2-シアノ-3-ジメチ ルアミノ-アクリロイル)-1H-インドール-5-イルメ チル}ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エス テル	578
1089		2-(1-ベンゼンスルホニル-4-フルオロ-1H-イン ドール-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ-アクリロ ニトリル	398
1090		2-(1-ベンゼンスルホニル-5-フルオロ-1H-イン ドール-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ-アクリロ ニトリル	398
1091		2-(1-ベンゼンスルホニル-6-フルオロ-1H-イン ドール-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ-アクリロ ニトリル	398

10

20

30

40

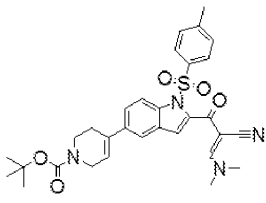
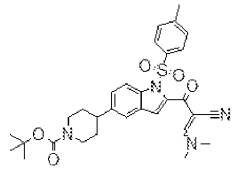
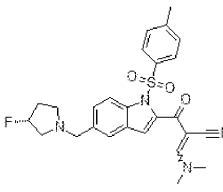
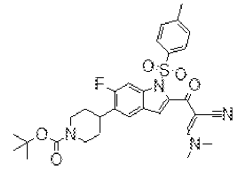
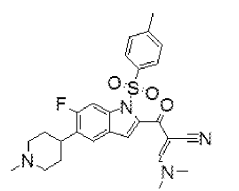
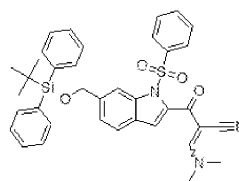
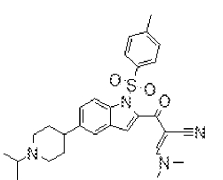
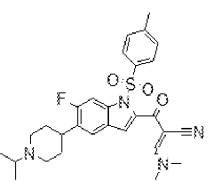
1092		2-(1-ベンゼンスルホニル-1Hピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノアクリロニトリル	381
1093		2-(1-ベンゼンスルホニル-1Hピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノアクリロニトリル	381
1094		2-(1-ベンゼンスルホニル-5-フルオロ-6-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノアクリロニトリル	497
1095		2-[1-ベンゼンスルホニル-6-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノアクリロニトリル	509
1096		2-[1-ベンゼンスルホニル-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノアクリロニトリル	480
1097		2-[4-クロロ-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノアクリロニトリル	428, 430
1098		3-ジメチルアミノ-2-[3-フルオロ-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	412
1099		3-ジメチルアミノ-2-[5-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	491

10

20

30

40

1100		4-[2-(2シアノ-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-5-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル	575
1101		4-[2-(2シアノ-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル	577
1102		3-ジメチルアミノ-2-[5-[(R)-3-フルオロピロリジン-1-イルメチル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	495
1103		4-[2-(2シアノ-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-6-フルオロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル	595
1104		3-ジメチルアミノ-2-[6-フルオロ-5-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	509
1105		2-[1-ベンゼンスルホニル-6-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	648
1106		3-ジメチルアミノ-2-[5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	519
1107		3-ジメチルアミノ-2-[6-フルオロ-5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	537

10

20

30

40

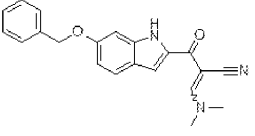
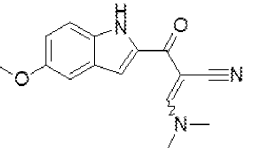
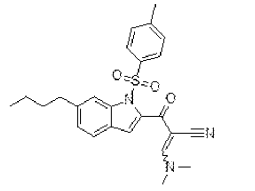
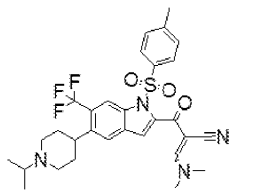
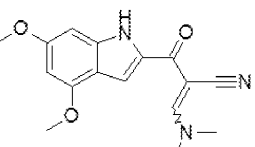
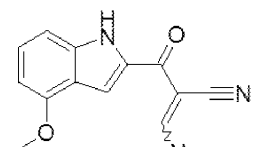
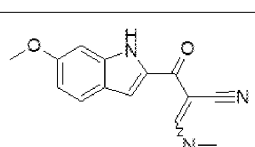
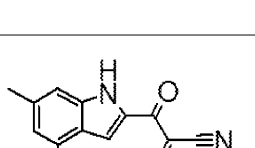
1108		2-[1-ベンゼンスルホニル-6-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	522
1109		3-ジメチルアミノ-2-[6-フルオロ-5-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	524
1110		3-ジメチルアミノ-2-[6-フルオロ-5-ピロリジン-1-イルメチル-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	495
1111		3-ジメチルアミノ-2-[6-(1-メチルピペラジン-4-イル)-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	491
1112		2-[5-(1-シクロペンチルピペラジン-4-イル)-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	545
1113		2-[5-(1-シクロヘキシルピペラジン-4-イル)-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	559
1114		2-[4-ブromo-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-ピロール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	422, 424
1115		3-ジメチルアミノ-2-[1-トルエン-4-スルホニル]-1H-ピロール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	344

10

20

30

40

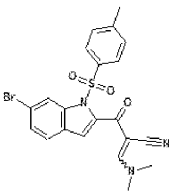
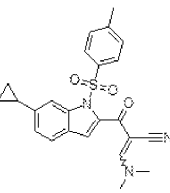
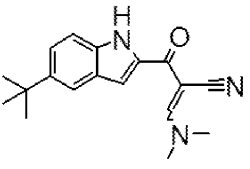
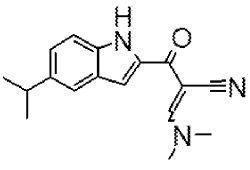
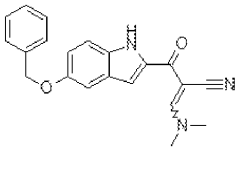
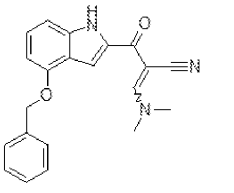
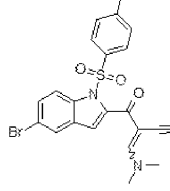
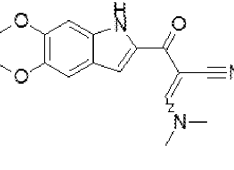
1116		2-(6-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	346
1117		3-ジメチルアミノ-2-(5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	270
1118		2-[6-プロチル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	450
1119		3-ジメチルアミノ-2-[5-(4-イソプロピルフェリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	587
1120		2-(4,6-ジメトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	300
1121		3-ジメチルアミノ-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	270
1122		3-ジメチルアミノ-2-(6-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	270
1123		3-ジメチルアミノ-2-(4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	268

10

20

30

40

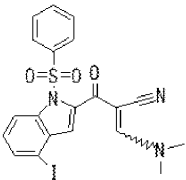
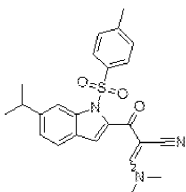
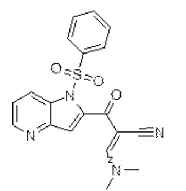
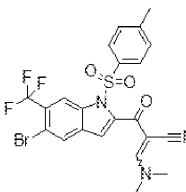
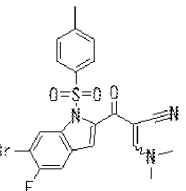
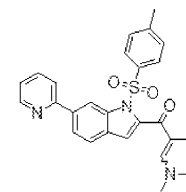
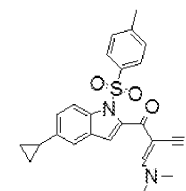
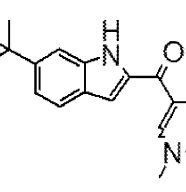
1124		2-({6-ブロモ-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル}-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	472, 474
1125		2-({6-シクロプロピル-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル}-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	434
1126		2-({5-tert-ブチル-1H-インドール-2-カルボニル}-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	296
1127		3-ジメチルアミノ-2-({5-イソプロピル-1H-インドール-2-カルボニル}-アクリロニトリル	282
1128		2-({5-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-カルボニル}-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	346
1129		2-({4-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-カルボニル}-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	346
1130		2-({5-ブロモ-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル}-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	472, 474
1131		2-({5,6-ジメトキシ-1H-インドール-2-カルボニル}-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	300

10

20

30

40

1132		2-(1-ベンゼンスルホニル-4-シド-1H-インドール-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	506
1133		3-ジメチルアミノ-2-[6-イソプロピル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	436
1134		2-(1-ベンゼンスルホニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	381
1135		2-[5-ブロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	542, 542
1136		2-[6-ブロモ-5-フルオロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	490, 492
1137		3-ジメチルアミノ-2-[6-ピリジン-2-イル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	471
1138		2-[5-シクロプロピル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	434
1139		2-(6-tert-ブチル-1H-インドール-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	296

10

20

30

40

1140		3-(ジメチルアミノ-2-((6-ピリダジン-3-イル-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	472
1141		3-(ジメチルアミノ-2-((5-フルオロ-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	324 [M-H]
1142		3-(ジメチルアミノ-2-((5-フェノキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	332
1143		3-(ジメチルアミノ-2-((6-メチルスルファニル-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	440
1144		3-(ジメチルアミノ-2-((5-イミダゾール-1-イル)-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	306
1145		3-(ジメチルアミノ-2-((5-トリフルオロメチルスルファニル-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	340
1146		3-(ジメチルアミノ-2-((6-ヨード-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	M not detected
1147		2-((4-tert-ブチル-1H-インドール-2-カルボニル)-3-(ジメチルアミノ)-アクリロニトリル	296

10

20

30

40

1148		3-ジメチルアミノ-2-(5-メチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	254
1149		3-ジメチルアミノ-2-(5-エチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	268
1150		2-[5-ブトキシ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	466
1151		3-ジメチルアミノ-2-[5-(2-イソプロポキシ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	452
1152		3-ジメチルアミノ-2-[5-(2-(2-メトキシ-エトキシ)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	467.99
1153		2-(1-ベンゼンスルホニル-4-メチル-1H-インドール-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	394
1154		3-ジメチルアミノ-2-(5-フルオロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	324 [M-H]
1155		3-ジメチルアミノ-2-(6-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	288

10

20

30

40

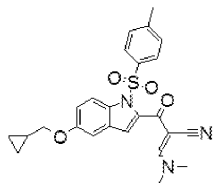
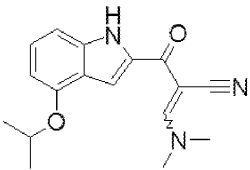
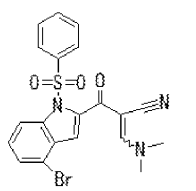
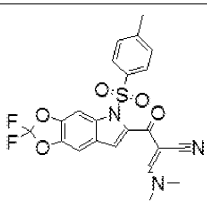
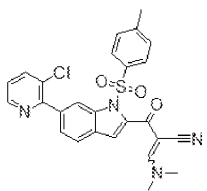
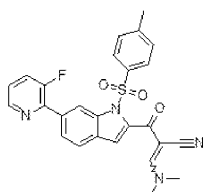
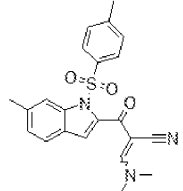
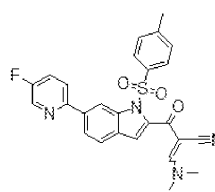
1156		2-((5-(ベンジル・4-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	484
1157		2-((6-クロロ-5-メキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	304, 306
1158		2-((5-クロロ-6-メキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	304, 306
1159		3-ジメチルアミノ-2-((6-イソプロポキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	298
1160		2-((1-ベンゼンスルホニル-4-トリメチルシリルエチル)-1H-インドール-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	476
1161		2-((5-ブロモ-6-メキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	502, 504
1162		3-ジメチルアミノ-2-((5-(トルエン-4-スルホニル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]インドール-6-カルボニル)-アクリロニトリル	438
1163		2-((6-ベンジロキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	346

10

20

30

40

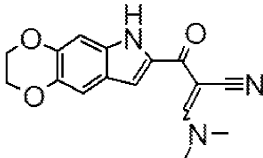
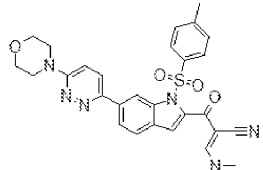
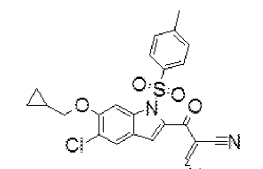
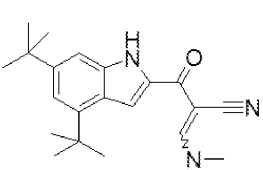
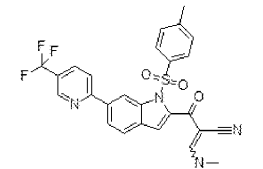
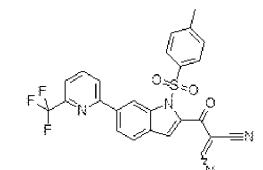
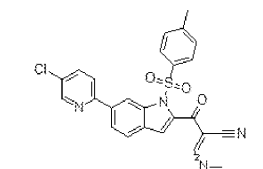
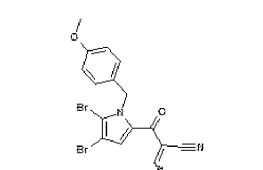
1164		2-[(5-シクロプロピルメチル-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	464
1165		3-ジメチルアミノ-2-(4-イソプロポキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	298
1166		2-[(1-ベンゼンスルホニル-4-ブロモ-1H-インドール-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	458, 460
1167		2-[(2,2-ジフルオロ-5-(4-トルエン-4-スルホニル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]インドール-6-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	474
1168		2-[(6-(3-クロロピリジン-2-イル)-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	505, 507
1169		3-ジメチルアミノ-2-[(6-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	489
1170		3-ジメチルアミノ-2-[(6-メチル-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	408
1171		3-ジメチルアミノ-2-[(6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	489

10

20

30

40

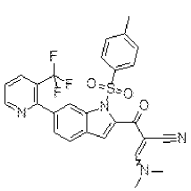
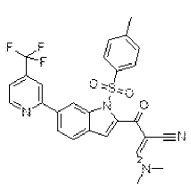
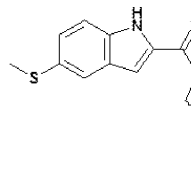
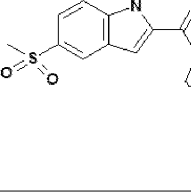
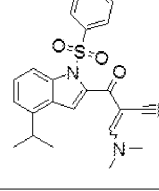
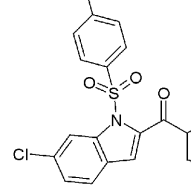
1172		2-{2,3-ジヒドロ-6H-[1,4]ジオキシノ[2,3-f]イン ドール-7-カルボニル}-3-ジメチルアミノ-アクリロ ニトリル	298
1173		3-ジメチルアミノ-2-[6-(6-モルホリン-4-イルピリ ダジン-3-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-イ ンドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	557
1174		2-[5-クロロ-6-シクロプロピルメキシ-1-(トルエ ン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]- 3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	498, 500
1175		2-[4,6-ジ-tert-ブチル-1H-インドール-2-カルボニ ル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	352
1176		3-ジメチルアミノ-2-[1-(トルエン-4-スルホニル)- 6-(6-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1H-イ ンドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	539
1177		3-ジメチルアミノ-2-[1-(トルエン-4-スルホニル)- 6-(6-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1H-イ ンドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	539
1178		2-[6-(5-クロロピリジン-2-イル)-1-(トルエン-4-ス ルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメ チルアミノ-アクリロニトリル	505, 507
1179		2-[4,5-ジプロモ-1-(4-メキシベンジル)-1H-ピ ロール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロ ニトリル	466, 468, 470

10

20

30

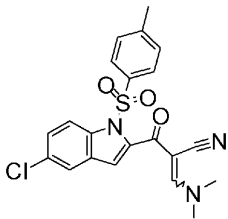
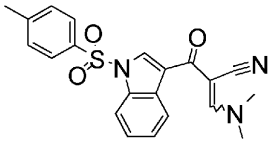
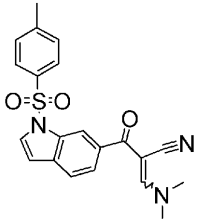
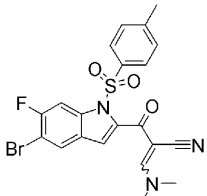
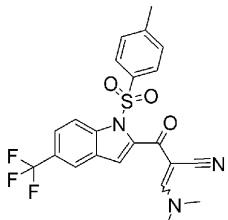
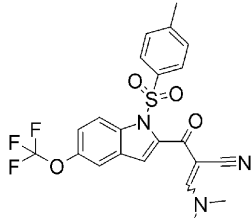
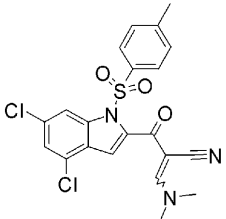
40

1180		3-ジメチルアミノ-2-((1-(トルエン-4-スルホニル)-6-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	539
1181		3-ジメチルアミノ-2-((1-(トルエン-4-スルホニル)-6-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	539
1182		3-ジメチルアミノ-2-(5-メチルスルファニル-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	286
1183		3-ジメチルアミノ-2-(5-メタンスルホニル-1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	318
1184		2-(1-ベンゼンスルホニル-4-イソプロピル-1H-インドール-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	422
1528		2-[6-クロロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	428

10

20

30

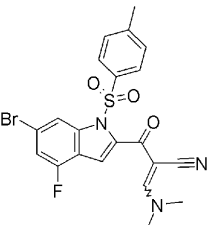
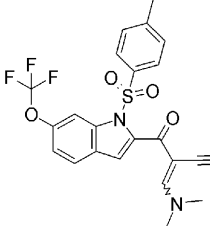
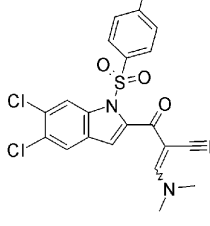
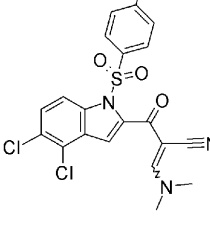
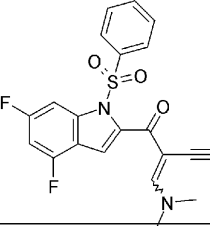
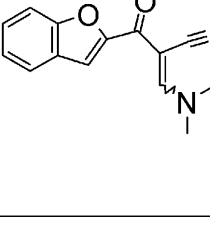
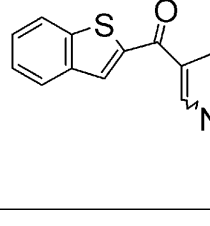
1529		2-[5-クロロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	428
1530		3-ジメチルアミノ-2-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-3-カルボニル]-アクリロニトリル	394
1531		3-ジメチルアミノ-2-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-6-カルボニル]-アクリロニトリル	394
1532		2-[5-ブロモ-6-フルオロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	490, 492
1533		3-ジメチルアミノ-2-[1-(トルエン-4-スルホニル)-5-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	462
1534		3-ジメチルアミノ-2-[1-(トルエン-4-スルホニル)-5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	478
1535		2-[4,6-ジクロロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	462

10

20

30

40

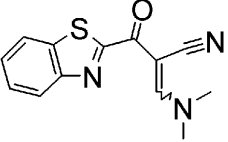
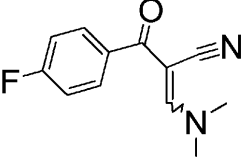
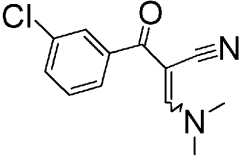
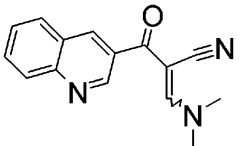
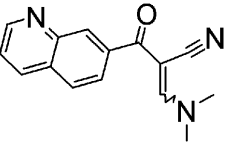
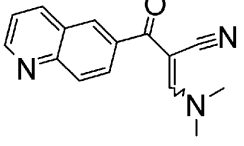
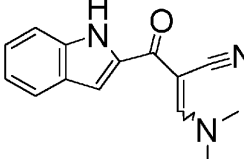
1536		2-[6-ブロモ-4-フルオロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	490
1537		3-ジメチルアミノ-2-[1-(トルエン-4-スルホニル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル	478
1538		2-[5,6-ジクロロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	462
1539		2-[4,5-ジクロロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	462
1540		2-[4,6-ジフルオロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	430
1541		2-(ベンゾフラン-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	241
1542		2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	257

10

20

30

40

1543		2-(ベンゾチアゾール-2-カルボニル)-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	258
1544		3-ジメチルアミノ-2-(4-フルオロ-ベンゾイル)-アクリロニトリル	219
1545		2-(3-クロロ-ベンゾイル)-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル	235
1546		3-ジメチルアミノ-2-(キノリン-3-カルボニル)-アクリロニトリル	252
1547		3-ジメチルアミノ-2-(キノリン-7-カルボニル)-アクリロニトリル	252
1548		3-ジメチルアミノ-2-(キノリン-6-カルボニル)-アクリロニトリル	252
1549		3-ジメチルアミノ-2-(1H-インドール-2-カルボニル)-アクリロニトリル	240

10

20

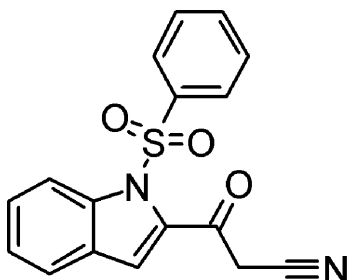
30

40

50

3-(1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-2-イル)-3-オキソプロピオニトリル(1185)の合成

【化50】



10

1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(33.4 g、0.101 mol)のテトラヒドロフラン(THF)(135 mL)溶液に、アセトニトリル(10.6 g、0.202 mol)を加え、-78℃に冷却した。1Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン(THF)溶液(213 mL、0.213 mol)を滴下し、30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(83 mL)を加え、10分間攪拌した後、水(50 mL)を加え、室温に昇温した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた粗生成物をエタノールで洗浄し、3-(1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-2-イル)-3-オキソプロピオニトリル(47.3 g、70%)を得た。

20

【0290】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.12 (1.0H, d q, $J=8.5$, 0.8Hz), 7.79-7.76 (2.0H, m), 7.56-7.48 (3.0H, m), 7.42-7.38 (2.0H, m), 7.32-7.28 (1.0H, m), 7.20 (1.0H, d, $J=0.8$ Hz), 4.16 (2.0H, s)

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 325 [(M+H) $^+$]

【0291】

工程3と同様にして、表10の化合物番号1186から1284、1550から1571を合成した。

30

【表 10】

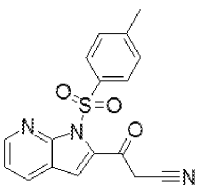
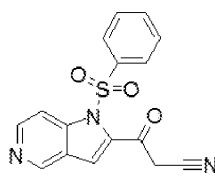
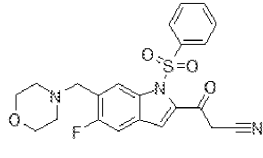
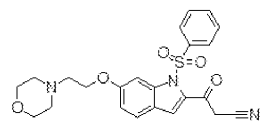
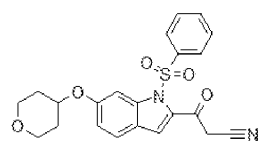
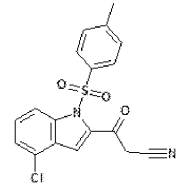
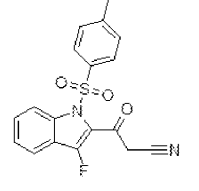
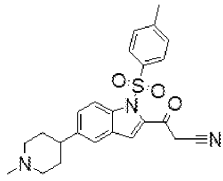
化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1186		3-(1-ベンゼンスルホニル-6-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-3-オキシ-プロピオニトリル	424
1187		3-(1-ベンゼンスルホニル-6-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-3-オキシ-プロピオニトリル	424
1188		3-(1-ベンゼンスルホニル-4-モルホリン-4-イル-1H-インドール-2-イル)-3-オキシ-プロピオニトリル	410
1189		3-(1-ベンゼンスルホニル-4-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-3-オキシ-プロピオニトリル	424
1190		4-(1-ベンゼンスルホニル-2-(2-シアノアセチル)-1H-インドール-5-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル	523
1191		3-(1-ベンゼンスルホニル-4-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-3-オキシ-プロピオニトリル	343
1192		3-(1-ベンゼンスルホニル-5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-3-オキシ-プロピオニトリル	343
1193		3-(1-ベンゼンスルホニル-6-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-3-オキシ-プロピオニトリル	343

10

20

30

40

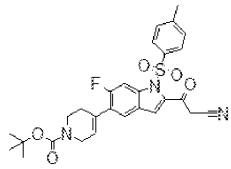
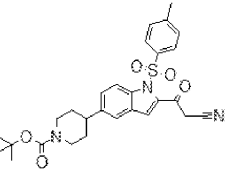
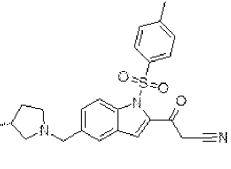
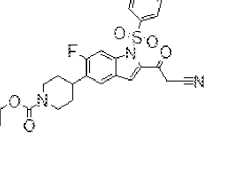
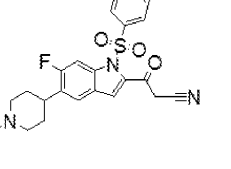
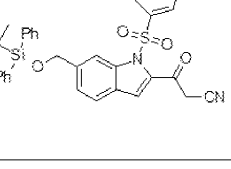
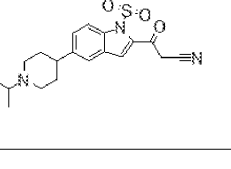
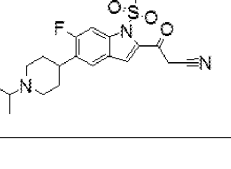
1194		3-{1-ベンゼンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-3-オキソ-プロピオニトリル	340
1195		3-{1-ベンゼンスルホニル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル}-3-オキソ-プロピオニトリル	326
1196		3-{1-ベンゼンスルホニル-5-フルオロ-6-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-イル}-3-オキソ-プロピオニトリル	442
1197		3-{1-ベンゼンスルホニル-6-{2-モルホリン-4-イル-エトキシ}-1H-インドール-2-イル}-3-オキソ-プロピオニトリル	454
1198		3-{1-ベンゼンスルホニル-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル}-3-オキソ-プロピオニトリル	425
1199		3-{4-クロロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル}-3-オキソ-プロピオニトリル	373, 375
1200		3-{3-フルオロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル}-3-オキソ-プロピオニトリル	357
1201		3-{5-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル}-3-オキソ-プロピオニトリル	436

10

20

30

40

1202		4-[2-(2-シアノ・アセチル)-6-フルオロ-1-トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-5-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル	538
1203		4-[2-(2-シアノ・アセチル)-1-トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-5-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル	466 [M-tBu]
1204		3-[5-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イルメチル)-1-トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ・プロピオニトリル	440
1205		4-[2-(2-シアノ・アセチル)-6-フルオロ-1-トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-5-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル	540
1206		3-[6-フルオロ-5-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1-トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ・プロピオニトリル	454
1207		3-[1-ベンゼンスルホニル-6-(tert-ブチル・ジフェニルシラニルオキシメチル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ・プロピオニトリル	593
1208		3-[5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-1-トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ・プロピオニトリル	464
1209		3-[6-フルオロ-5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-1-トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ・プロピオニトリル	482

10

20

30

40

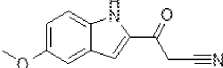
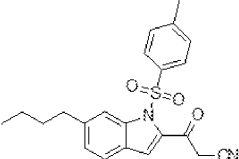
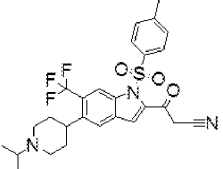
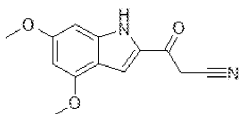
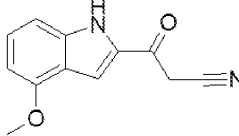
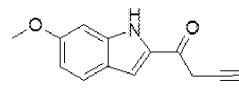
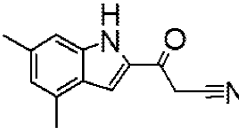
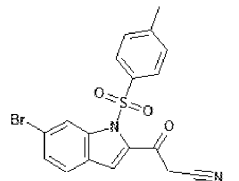
1210		3-{[1-ベンゼンスルホニル-6-{2-[4-メチルピペラジン-1-イル)-エトキシ]-1H-インドール-2-イル}-3-オキソ-プロピオニトリル	467
1211		3-[6-フルオロ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	469
1212		3-[6-フルオロ-5-ピロリジン-1-イル)メチル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	440
1213		3-[6-(1-メチルピペラジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	436
1214		3-[5-(1-シクロペンチルピペラジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	490
1215		3-[5-(1-シクロヘキシルピペラジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	504
1216		3-[4-ブロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ピロール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	367, 369
1217		3-オキソ-3-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロピオニトリル	289

10

20

30

40

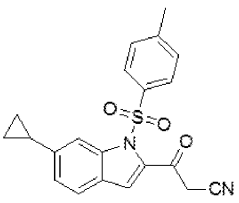
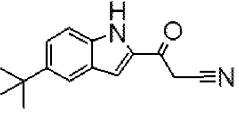
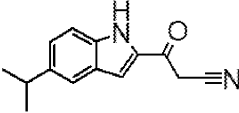
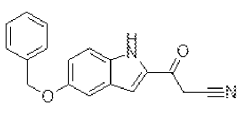
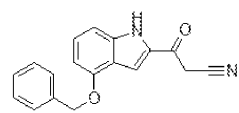
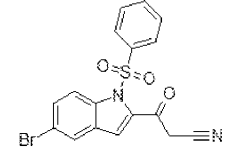
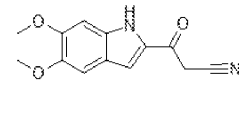
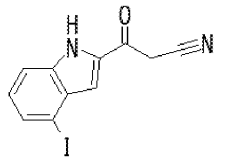
1218		3-(5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	215
1219		3-[6-ブチル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	395
1220		3-[5-(1-インプロピルピペリジン-4-イル)-4-(トルエン-4-スルホニル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	532
1221		3-(4,6-ジメトキシ-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	245
1222		3-(4-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	215
1223		3-(6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	215
1224		3-(4,6-ジメチル-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	213
1225		3-[6-ブロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	417, 419

10

20

30

40

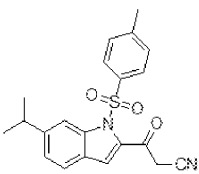
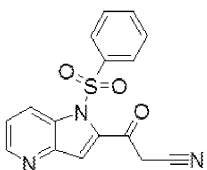
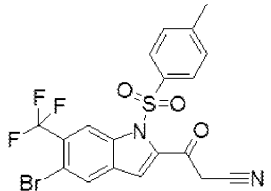
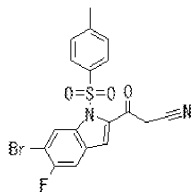
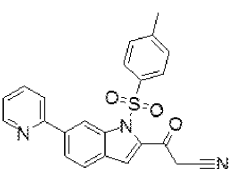
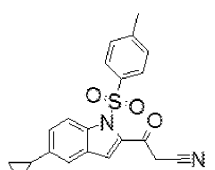
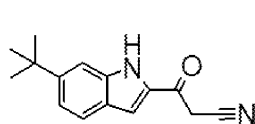
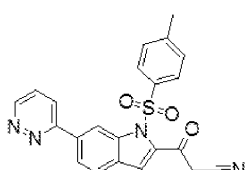
1226		3-[6-(シクロプロピル-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	379
1227		3-(5-tert-ブチル-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	241
1228		3-(5-イソプロピル-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	227
1229		3-(5-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	291
1230		3-(4-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	291
1231		3-[5-(4-ブロモ-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	417, 419
1232		3-(5,6-ジメトキシ-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	245
1233		3-(4-ヨード-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	309 [M-H]

10

20

30

40

1234		3-([6-(4-methylphenyl)-1H-inden-4-yl]sulfonyl)-1H-inden-2-yl]-3-oxo-propionitrile	381
1235		3-([1-benzyl-1H-pyrido[3,2-b]pyridin-2-yl]-3-oxo-propionitrile	326
1236		3-([5-bromo-1-(4-methylphenyl)-6-(trifluoromethyl)-1H-inden-2-yl]-3-oxo-propionitrile	483, 485 [M-H]
1237		3-([6-bromo-5-fluoro-1-(4-methylphenyl)-1H-inden-2-yl]-3-oxo-propionitrile	435, 437
1238		3-oxo-3-([6-pyridin-2-yl-1-(4-methylphenyl)-1H-inden-2-yl]-sulfonyl)-1H-inden-2-yl]-propionitrile	416
1239		3-([5-cyclopropyl-1-(4-methylphenyl)-1H-inden-2-yl]-3-oxo-propionitrile	379
1240		3-([6-tert-butyl-1H-inden-2-yl]-3-oxo-propionitrile	241
1241		3-oxo-3-([6-pyridazin-3-yl-1-(4-methylphenyl)-1H-inden-2-yl]-sulfonyl)-1H-inden-2-yl]-propionitrile	417

10

20

30

40

1242		3-(5-フルオロ-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	269 [M-H]
1243		3-オキソ-3-(5-フェノキシ-1H-インドール-2-イル)-プロピオニトリル	277
1244		3-(6-メチルスルファニル-1-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	385
1245		3-(5-イミダゾール-1-イル-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	251
1246		3-オキソ-3-(5-トリフルオロメチルスルファニル-1H-インドール-2-イル)-プロピオニトリル	285
1247		3-(4-tert-ブチル-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	241
1248		3-(5-メチル-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	199
1249		3-(5-エチル-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	213

10

20

30

40

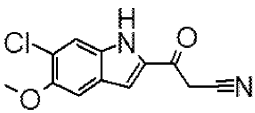
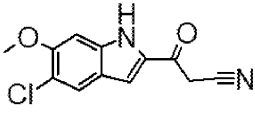
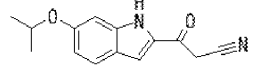
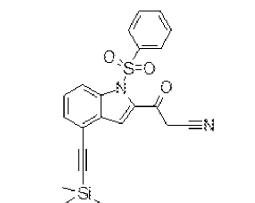
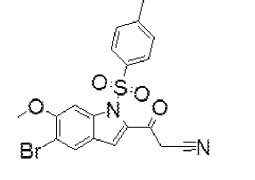
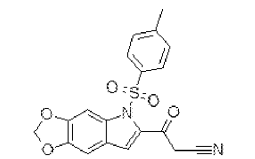
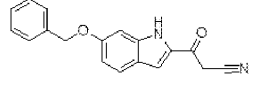
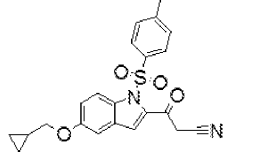
1250		3-[5-(4-メチルフェニル)-1-(4-プロポキシフェニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	411
1251		3-[5-(4-メチルフェニル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	397
1252		3-[5-(2-メトキシエトキシ)-1-(4-メチルフェニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	413
1253		3-[1-(ベンゼンスルホニル)-4-メチル-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	337 [M-H]
1254		3-[5-(6-トリフルオロメチル-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	269 [M-H]
1255		3-[5-(メチルスルファニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	231
1256		3-[5-(6-メトキシ-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	233
1257		3-[5-(ベンジル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	429

10

20

30

40

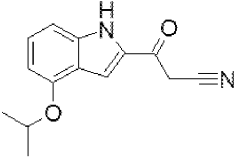
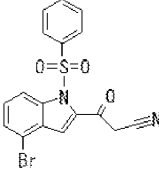
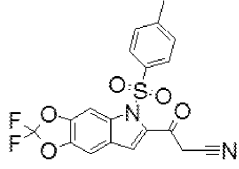
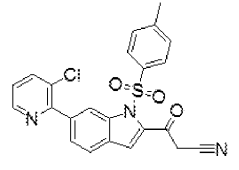
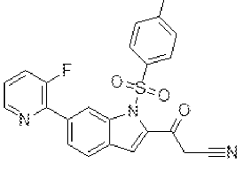
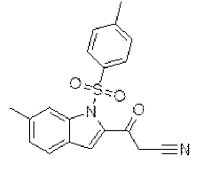
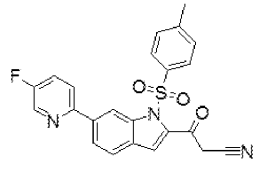
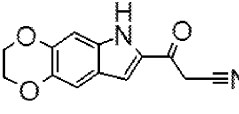
1258		3-(6-クロロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	249, 251
1259		3-(5-クロロ-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	249, 251
1260		3-(6-イソプロポキシ-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	243
1261		3-(1-ベンゼンスルホニル-4-トリメチルシリル-5-エチル-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	421
1262		3-(5-ブロモ-6-メトキシ-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	447, 449
1263		3-オキソ-3-(5-(4-トルエン-4-スルホニル)-6H-[1,3]ジオキシロ[4,5- <i>g</i>]インドール-6-イル)-プロピオニトリル	383
1264		3-(6-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	291
1265		3-(5-シクロプロピルメトキシ-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	409

10

20

30

40

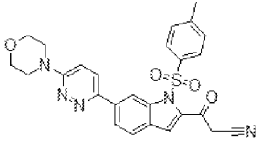
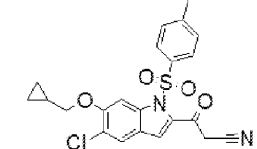
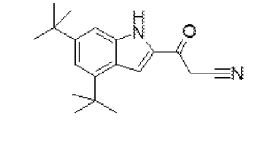
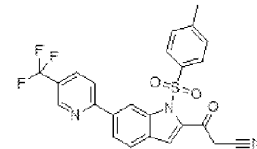
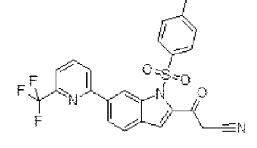
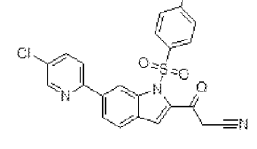
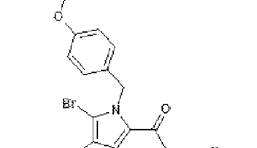
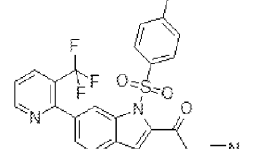
1266		3-(4-イソプロポキシ-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	243
1267		3-(4-ベンゼンスルホニル-4-ブロモ-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	403, 405
1268		3-[2,2-ジフルオロ-5-(4-トルエン-4-スルホニル)-5H-[1,3]ジオキシノ[4,5-g]インドール-6-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	419
1269		3-[6-(3-クロロピリジン-2-イル)-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	450, 452
1270		3-[6-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	434
1271		3-[6-メチル-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	353
1272		3-[6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	434
1273		3-(2,3-ジヒドロ-6H-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]インドール-7-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	243

10

20

30

40

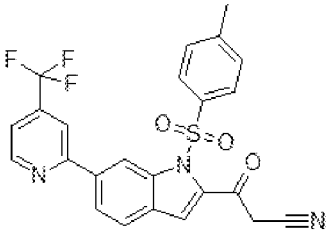
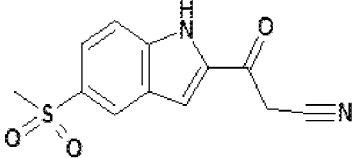
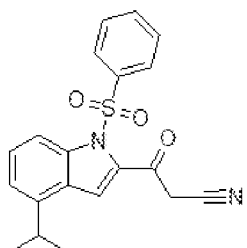
1274		3-[6-(6-モルホリン-4-イルピリダジン-3-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	502
1275		3-[5-クロロ-6-シクロプロピルメトキシ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	443, 445
1276		3-[4,6-ジ-tert-ブチル-1H-インドール-2-イル]-3-オキソプロピオニトリル	352
1277		3-オキソ-3-[1-(トルエン-4-スルホニル)-6-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-プロピオニトリル	484
1278		3-オキソ-3-[1-(トルエン-4-スルホニル)-6-(6-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-プロピオニトリル	484
1279		3-[6-(5-クロロピリジン-2-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	450, 452
1280		3-[4,5-ジブromo-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	411, 413, 415
1281		3-オキソ-3-[1-(トルエン-4-スルホニル)-6-(3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-プロピオニトリル	484

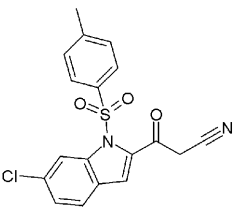
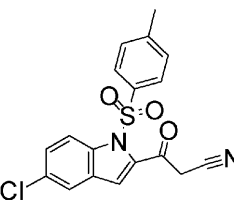
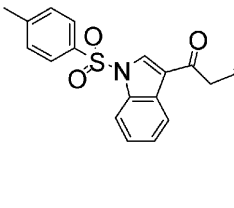
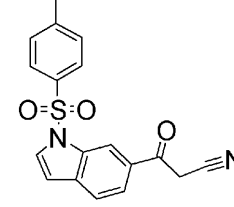
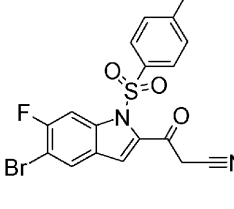
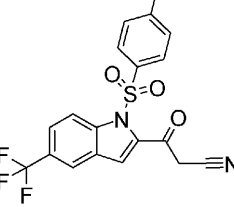
10

20

30

40

1282		3-オキソ-3-[(1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-プロピオニトリル	484
1283		3-(5-メタンスルホニル-1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	263
1284		3-{1-ベンゼンスルホニル-4-イソプロピル-1H-インドール-2-イル}-3-オキソ-プロピオニトリル	367

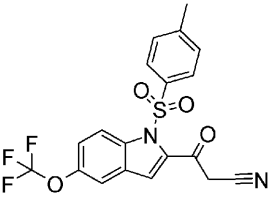
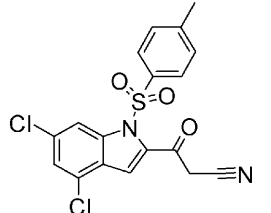
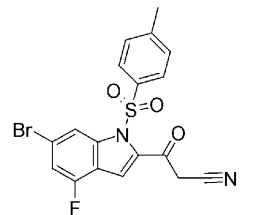
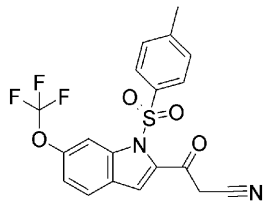
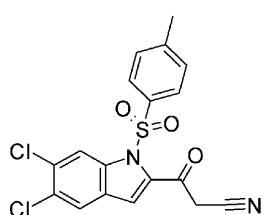
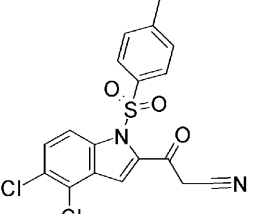
1550		3-[6-クロロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	373
1551		3-[5-クロロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	373
1552		3-オキソ-3-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-3-イル]-プロピオニトリル	339
1553		3-オキソ-3-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-6-イル]-プロピオニトリル	339
1554		3-[5-ブロモ-6-フルオロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	435
1555		3-オキソ-3-[1-(トルエン-4-スルホニル)-5-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル]-プロピオニトリル	407

10

20

30

40

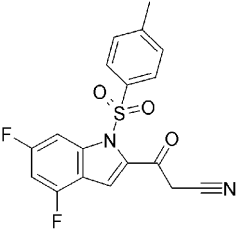
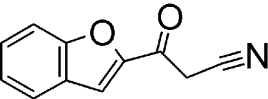
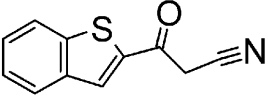
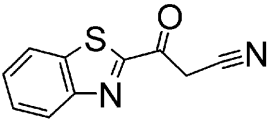
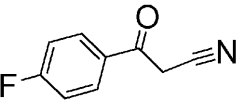
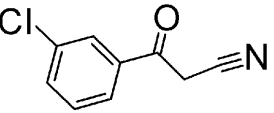
1556		3-オキソ-3-[1-(トルエン-4-スルホニル)-5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-イル]-プロピオニトリル	423
1557		3-[4,6-ジクロロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	407
1558		3-[6-ブロモ-4-フルオロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	435
1559		3-オキソ-3-[1-(トルエン-4-スルホニル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-イル]-プロピオニトリル	423
1560		3-[5,6-ジクロロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	407
1561		3-[4,5-ジクロロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	407

10

20

30

40

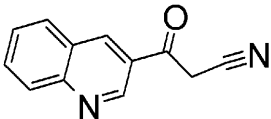
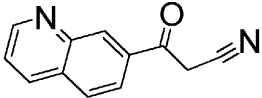
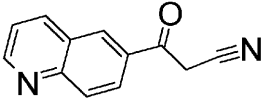
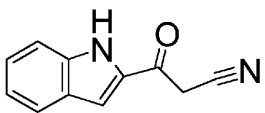
1562		3-[4,6-ジフルオロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル	375
1563		3-ベンゾフラン-2-イル-3-オキソ-プロピオニトリル	186
1564		3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-3-オキソ-プロピオニトリル	202
1565		3-ベンゾチアゾール-2-イル-3-オキソ-プロピオニトリル	203
1566		3-(4-フルオロ-フェニル)-3-オキソ-プロピオニトリル	164
1567		3-(3-クロロ-フェニル)-3-オキソ-プロピオニトリル	180

10

20

30

40

1568		3-オキソ-3-キノリン-3-イル-プロピオニトリル	197
1569		3-オキソ-3-キノリン-7-イル-プロピオニトリル	197
1570		3-オキソ-3-キノリン-6-イル-プロピオニトリル	197
1571		3-(1H-インドール-2-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル	185

10

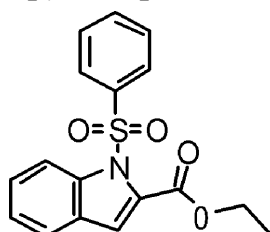
20

【0292】

工程 4

1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (1285) の合成

【化51】



50%水素化ナトリウム (13.7 g、0.286 mol) の脱水N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 溶液 (90 mL) を氷冷下、1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (45 g、0.238 mol) の脱水N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 溶液 (70 mL) を滴下し、氷冷下1時間30分間攪拌した後、室温に昇温し、1時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、塩化ベンゼンスルホニル (50.4 g) の脱水N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 溶液を滴下し、1時間攪拌した。反応混合物に0.5規定塩酸水溶液を滴下後、水を加え、30分間攪拌した。生成した固体を濾取し、水、および、n-ヘキサンで洗浄した。得られた固体を、酢酸エチルに溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、減圧濃縮して粗1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルを得た。ここで得られた粗生成物を再結晶 (酢酸エチル/ヘ

30

40

50

キサン) し、1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (68.9 g、79%) を得た。

【0293】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.12 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 8.04 (2H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.60–7.52 (2H, m), 7.51–7.40 (3H, m), 7.31–7.21 (1H, m), 7.17 (1H, s), 4.40 (2H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 1.39 (3H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$)

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 330 [(M+H) $^+$]

【0294】

工程4と同様にして、表11の化合物番号1286から1312を合成した。

【表 1 1】

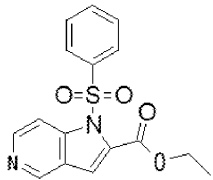
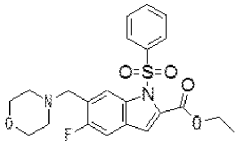
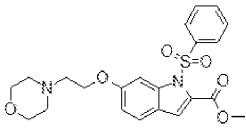
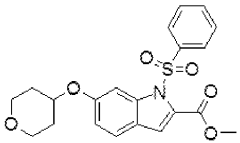
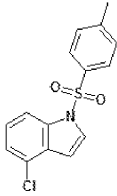
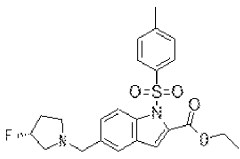
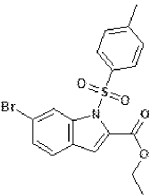
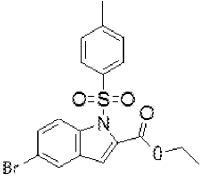
化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1286		6-モルホリン-4-イルメチル-1-イベンゼンスルホ ニル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エス テル	429
1287		5-モルホリン-4-イルメチル-1-イベンゼンスルホ ニル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エス テル	429
1288		1-ベンゼンスルホニル-4-モルホリン-4-イル- 1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	415
1289		1-ベンゼンスルホニル-4-モルホリン-4-イルメ チル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エス テル	429
1290		1-ベンゼンスルホニル-4-フルオロ-1H-インドー ル-2-カルボン酸 エチル エステル	348
1291		1-ベンゼンスルホニル-5-フルオロ-1H-インドー ル-2-カルボン酸 エチル エステル	348
1292		1-ベンゼンスルホニル-6-フルオロ-1H-インドー ル-2-カルボン酸 エチル エステル	348
1293		1-ベンゼンスルホニル-1Hピロロ[2,3-b]ピリジ ン-2-カルボン酸 エチル エステル	331

10

20

30

40

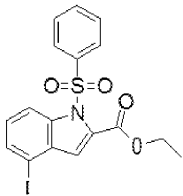
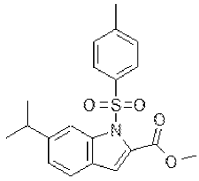
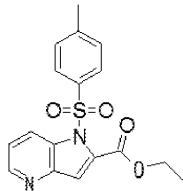
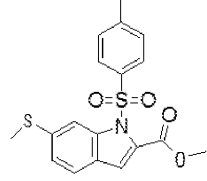
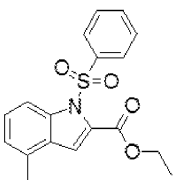
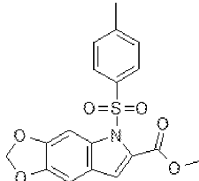
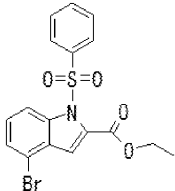
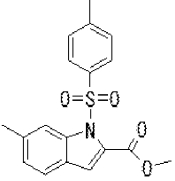
1294		1-ベンゼンスルホニル-1Hピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 エチル エステル	331
1295		1-ベンゼンスルホニル-6-フルオロ-6-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	447
1296		1-ベンゼンスルホニル-6-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸 メチル エステル	445
1297		1-ベンゼンスルホニル-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸 メチル エステル	416
1298		4-クロロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール	306, 308
1299		5-((R)-3-フルオロピロリジン-4-イルメチル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	445
1300		6-ブロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	422, 424
1301		5-ブロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	422, 424

10

20

30

40

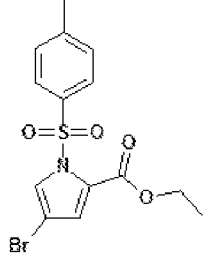
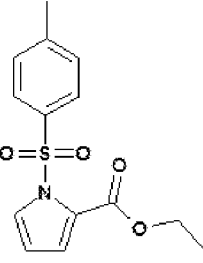
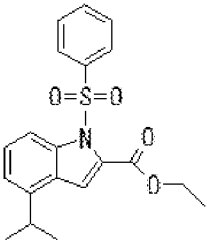
1302		1-ベンゼンスルホニル-4-ヨード-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	456
1303		6-イソプロピル-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 メチル エステル	372
1304		1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸 エチル エステル	345
1305		6-メチルスルファニル-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 メチル エステル	376
1306		4-メチル-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 メチル エステル	344
1307		5-(4-トルエン-4-スルホニル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]インドール-6-カルボン酸 メチル エステル	374
1308		1-ベンゼンスルホニル-4-ブロモ-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	408, 410
1309		6-メチル-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 メチル エステル	344

10

20

30

40

1310		4-ブromo-1-(トルエン-4-スルホニル)-1Hピロール-2-カルボン酸 エチル エステル	372, 374
1311		1-(トルエン-4-スルホニル)-1Hピロール-2-カルボン酸 エチル エステル	294
1312		1-ベンゼンスルホニル-4-イソプロピル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	372

10

20

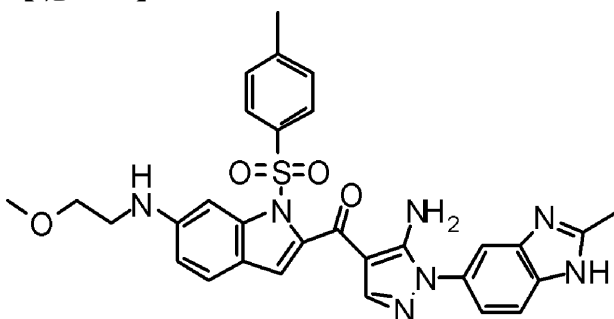
【0295】

工程 5

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(2-メトキシエチルアミノ)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(1313)の合成

30

【化52】



ヨウ化銅(I)(16mg、0.086mmol)、L-プロリン(37mg、0.32mmol)、[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-ヨード-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(104mg)を脱水ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(49μl)、2-メトキシエチルアミン(43μl)を加え、窒素雰囲気下、80℃で18時間加熱撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、25%アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、1M塩酸水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を少量のシリカゲルでクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=100/5)をして粗生成物[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イ

40

50

ル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [4-(2-メトキシ-エチルアミノ)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノンを得た。ここで得られた粗生成物を精製することなく、次の反応に用いた。

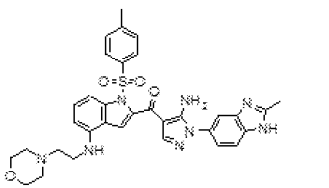
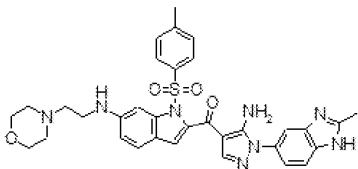
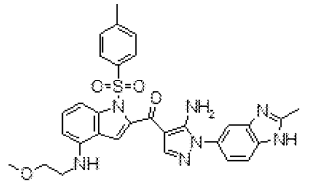
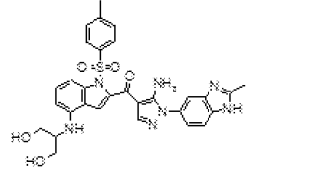
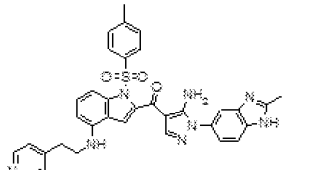
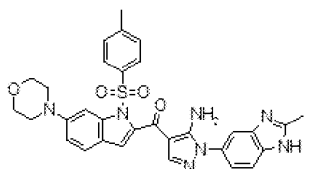
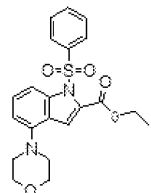
【0296】

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 584 [(M+H)⁺]

【0297】

工程5と同様にして、表12の化合物番号1314から1320を合成した。

【表 1 2】

化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1314		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	639
1315		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	639
1316		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(2-メキシ-エチルアミノ)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	584
1317		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	600
1318		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(2-ピリジン-4-イル-エチルアミノ)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	631
1319		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-モルホリン-4-イル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	596
1320		1-ベンゼンスルホニル-4-モルホリン-4-イル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	415

10

20

30

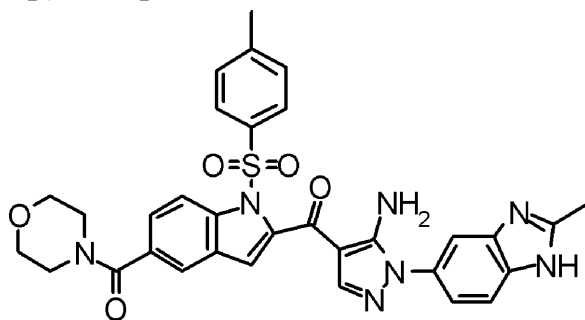
40

【0298】

工程 6

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン (1321) の合成

【化 5 3】



2- [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-5-カルボン酸 (113 mg) を、テトラヒドロフラン (THF) (10 mL) と水 (5 mL) に溶解し、モルホリン (53.5 μ L) と N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (WSC $\cdot$ HCl) (43 mg) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：ジクロロメタン=0/100~17/100) で精製し、[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン (59 mg) を得た。

【0299】

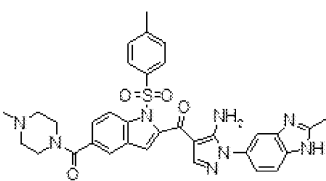
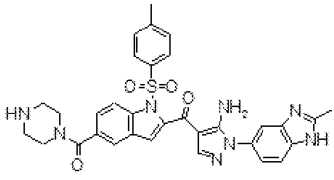
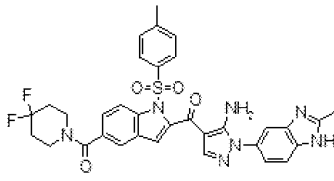
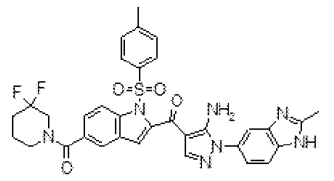
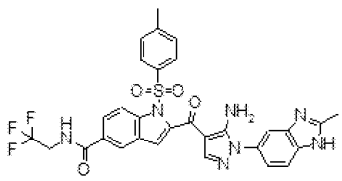
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12.49 (1.0H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 8.08 (3.0H, m), 7.82-7.74 (2.0H, m), 7.70-7.64 (1.0H, m), 7.58 (1.0H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.53-7.42 (3.0H, m), 7.35-7.25 (2.0H, m), 7.13-6.89 (2.0H, m), 3.69-3.51 (4.0H, m), 3.40-3.28 (4.0H, m), 2.54 (3.0H, s), 2.38 (3.0H, s)

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 624 [(M+H) $^+$]

【0300】

工程 6 と同様にして、表 13 の化合物番号 1322 から 1326、1572 から 1579 を合成した。

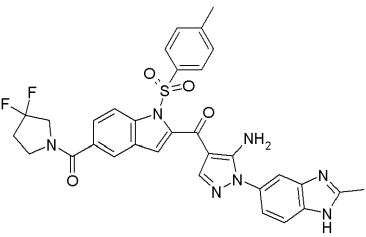
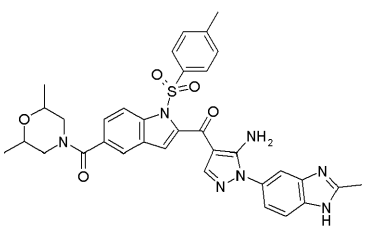
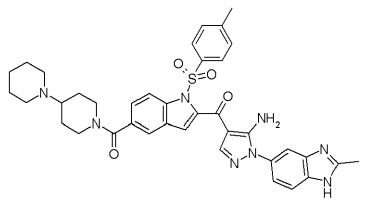
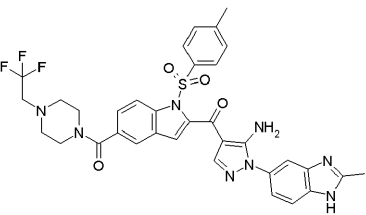
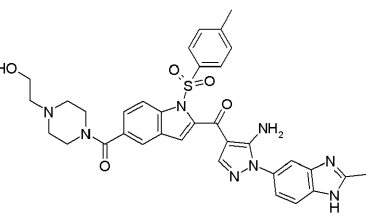
【表 1 3】

化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1322		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	637
1323		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(ピペラジン-1-カルボニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	623
1324		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(4,4-ジフルオロピペラジン-1-カルボニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	658
1325		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3,3-ジフルオロピペラジン-1-カルボニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	658
1326		2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-5-カルボン酸 (2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミド	636

10

20

30

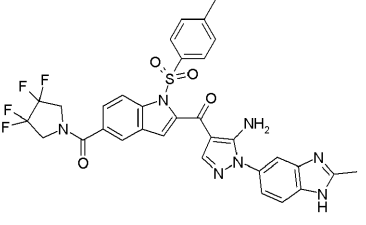
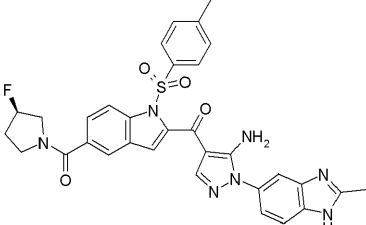
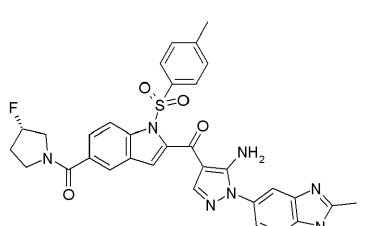
1572		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-カルボニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	644
1573		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-カルボニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	652
1574		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-([1,4']ビペリジニル-1'-カルボニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	705
1575		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(トルエン-4-スルホニル)-5-[4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	705
1576		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	667

10

20

30

40

1577		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3,3,4,4-テトラフルオロ-ピロリジン-1-カルボニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	680
1578		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-((R)-3-フルオロ-ピロリジン-1-カルボニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	626
1579		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-((S)-3-フルオロ-ピロリジン-1-カルボニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	626

10

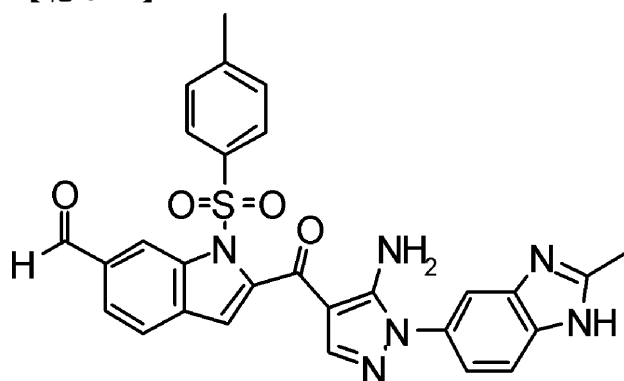
20

【0301】

工程 7

2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-6-カルバルデヒド(1327)の合成

【化54】



30

40

耐圧容器にて、酢酸パラジウム(1.0mg、0.0044mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(1.8mg、0.0044mmol)、[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-ヨード-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(100mg、0.16mmol)、炭酸ナトリウム(18mg、0.17mmol)を脱水N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(0.22mL)に溶解

50

し、トリエチルシラン（52 μ L、0.33 mmol）を加え、一酸化炭素置換を行った後、一酸化炭素加圧下（3 atm）、60 $^{\circ}$ Cで24時間加熱撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、常圧に戻し、酢酸エチルで希釈して炭酸ナトリウムを濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝100／5）で精製し、黄色固体の2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-6-カルバルデヒド（80 mg、85%）を得た。

【0302】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 10.14 (1.0H, s), 9.81-9.40 (1.0H, br m), 8.61 (1.0H, d, J =3.9 Hz), 8.09 (2.0H, d, J =7.3 Hz), 7.86-7.72 (4.0H, m), 7.52-7.30 (4.0H, m), 7.02 (1.0H, s), 6.07 (1.0H, br s), 6.04 (1.0H, br s), 2.67 (3.0H, s), 2.40 (3.0H, s)
ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 539 [(M+H)⁺]

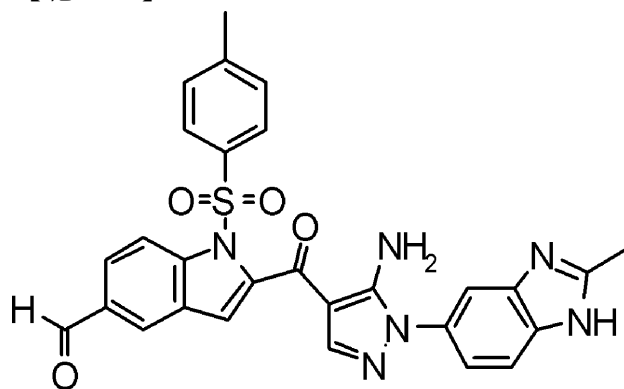
10

【0303】

2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-5-カルバルデヒド（1328）の合成

【化55】

20



30

工程7と同様にして、2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-5-カルバルデヒドを合成した。

【0304】

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 539 [(M+H)⁺]

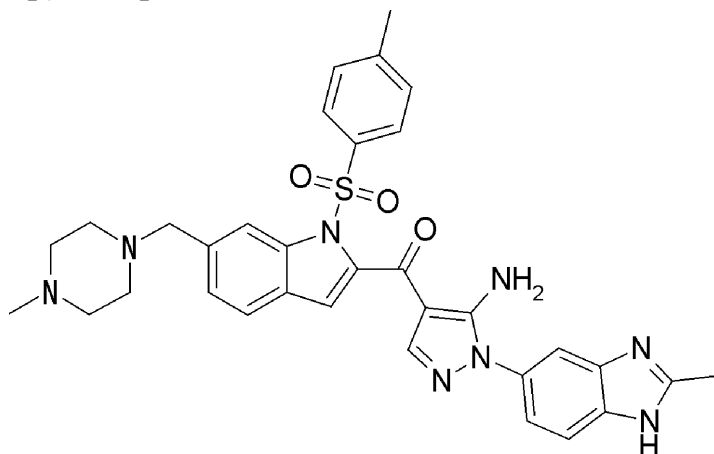
【0305】

工程8

2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-6-カルバルデヒド（1329）の合成

40

【化 5 6】



10

2-〔5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル〕-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-6-カルバルデヒド (29 mg、0.054 mmol)、1-メチルピペラジン (7 μ l、0.066 mmol)、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (17 mg、0.083 mmol) を脱水ジクロロメタン (0.5 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、室温で14時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=100/15) で精製し、黄色固体の〔5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル〕-〔6-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル〕-メタノン (29 mg、86%) を得た。

20

【0306】

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 623 [(M+H)⁺]

【0307】

工程8と同様にして、表14の化合物番号1330から1358を合成した。

30

【表 1 4】

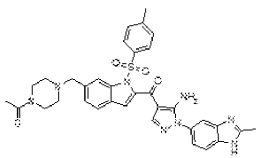
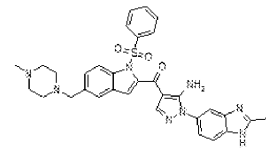
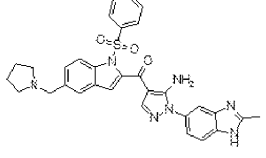
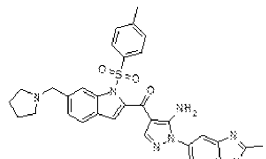
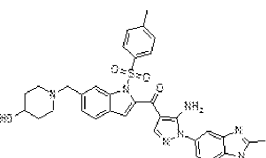
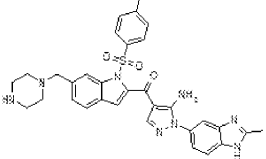
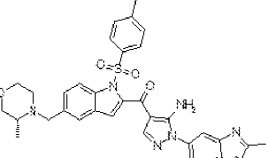
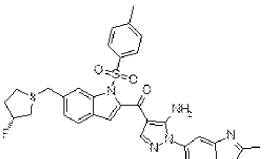
化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1330		6-メチルホリン-4-イルメチル-1-トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	443
1331		6-メチルホリン-4-イルメチル-1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	429
1332		1-ベンゼンスルホニル-4-メチルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	429
1333		5-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イルメチル)-1-トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	445
1334		6-フルオロ-5-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-1-トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	474
1335		6-フルオロ-5-ピロリジン-1-イルメチル-1-トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	445
1336		1-ベンゼンスルホニル-5-フルオロ-6-メチルホリン-4-イルメチル-1H-インドール	375
1337		4-(1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-5-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル	456

10

20

30

40

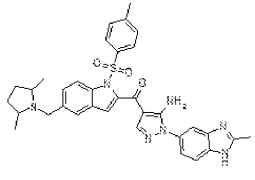
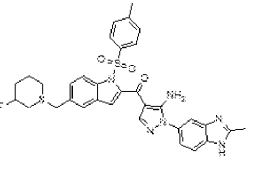
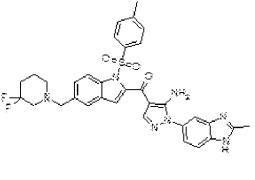
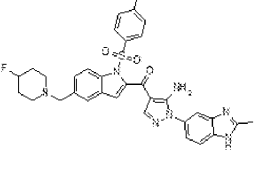
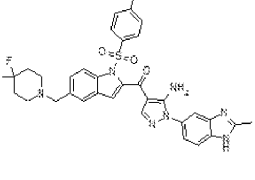
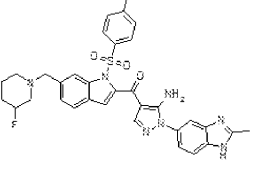
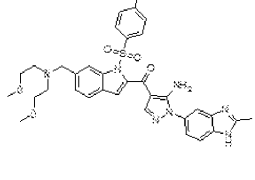
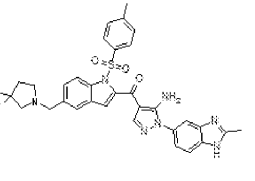
1338		1-[4-{2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1-トルエン-4-スルホニル}-1H-インドール-6-イルメチル]ピペラジン-1-イル}-エタノール	651
1339		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-{1-ベンゼンスルホニル-5-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル}-メタノール	609
1340		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-{1-ベンゼンスルホニル-5-ピロリジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-イル}-メタノール	580
1341		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-{6-ピロリジン-1-イルメチル-1-トルエン-4-スルホニル}-1H-インドール-2-イル}-メタノール	594
1342		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-{6-(4-ヒドロキシピペラジン-1-イルメチル)-1-トルエン-4-スルホニル}-1H-インドール-2-イル}-メタノール	624
1343		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-{6-ベンザジニル-1-イルメチル-1-トルエン-4-スルホニル}-1H-インドール-2-イル}-メタノール	609
1344		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-{5-((R)-3-メチルモルホリン-4-イルメチル)-1-トルエン-4-スルホニル}-1H-インドール-2-イル}-メタノール	624
1345		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-{6-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イルメチル)-1-トルエン-4-スルホニル}-1H-インドール-2-イル}-メタノール	612

10

20

30

40

1346		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(2,5-ジメチル-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	622
1347		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3-フルオロ-2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	626
1348		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3,3-ジフルオロ-2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	644
1349		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(4-フルオロ-2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	626
1350		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(4,4-ジフルオロ-2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	644
1351		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-フルオロ-2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	626
1352		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-[[ビス-(2-メトキシエチル)アミノ]メチル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	656
1353		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3,3-ジフルオロ-2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	630

10

20

30

40

1354		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3,3-ジフルオロプロピルペロキシ-1-イルメチル)-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	592
1355		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3,3-ジフルオロプロピルペロキシ-1-イルメチル)-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	630
1356		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2,5-ジメチルペロキシ-1-イルメチル)-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	622
1357		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3,3-ジフルオロプロピルペロキシ-1-イルメチル)-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	644
1358		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-メチルモルホリノ-1-イルメチル)-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	624

10

20

30

【0308】

実施例196、197

工程8と同様にして、表15の実施例196、197を合成した。

【表15】

実施例	構造	化合物名	m/z	NMR
196		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	490	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1.0H, s), 11.65 (1.0H, s), 8.30 (1.0H, s), 7.64 (3.0H, m), 7.42 (2.0H, t, J = 2.4 Hz), 7.30 (1.0H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.07 (1.0H, dd, J = 8.3, 1.0 Hz), 7.00 (2.0H, m), 3.64 (3.0H, s), 2.55-2.48 (4.2H, m), 2.54 (2.5H, s), 2.01-1.91 (4.2H, m).
197		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-フルオロピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	472	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.46 (1.0H, s), 11.63 (1.0H, s), 8.30 (1.0H, s), 7.62 (3.0H, m), 7.41 (2.0H, d, J = 5.9 Hz), 7.30 (1.0H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.05 (1.0H, dd, J = 8.3, 1.0 Hz), 7.00 (2H, m), 4.69 (1.0H, m), 3.56 (2.0H, s), 2.60-2.50 (2.0H, m), 2.54 (3H, s), 2.37-2.26 (2.0H, m), 1.94-1.78 (2.0H, m), 1.78-1.65 (2.0H, m).

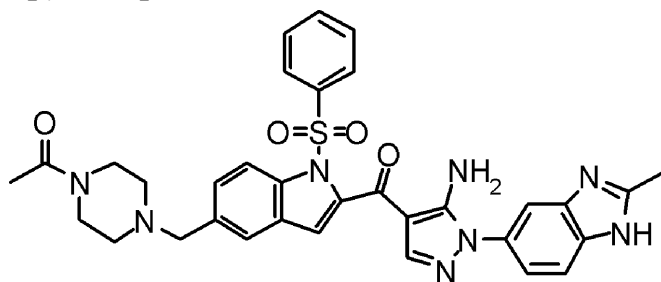
40

【0309】

工程9

1-(4-{2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-5-イルメチル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン(1359)の合成

【化 5 7】



〔5-アミノ-1-（2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル）-1H-ピラゾール-4-イル〕-（5-ピペラジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-イル）-メタノン（103mg）をジクロロメタン（20mL）、メタノール（3mL）および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（25mL）に溶解し、0度に冷却した。塩化アセチル（326μL）を3度に分けて加え、1.5時間攪拌した。反応混合液をジクロロメタンで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン＝0／100～10／100）で精製し、1-（4-〔2-〔5-アミノ-1-（2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボニル〕-1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-5-イルメチル〕-ピペラジン-1-イル）-エタノン（32mg）を得た。

10

20

【0310】

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ ：8.18-8.14（2.0H, m），8.05（1.0H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ），7.78（1.1H, s），7.60-7.56（1.0H, m），7.50（3.0H, m），7.40（1.0H, dd, $J=8.8, 1.5\text{Hz}$ ），7.35（1.0H, m），6.98（1.0H, s），6.03（2.0H, m），3.62（2.0H, t, $J=5.0\text{Hz}$ ），3.58（2.0H, s），3.45（2.0H, t, $J=5.0\text{Hz}$ ），2.64（3.0H, s），2.42（4.0H, m），2.07（3.0H, s）

ESI（LC-MSポジティブモード） m/z 637〔 $(M+H)^+$ 〕

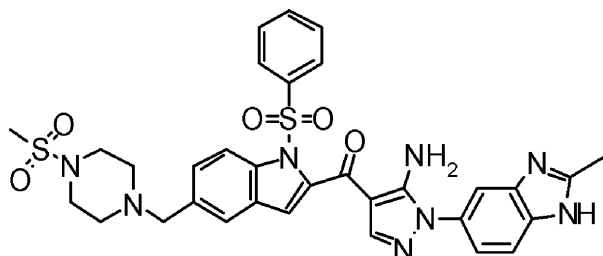
30

【0311】

工程10

5-アミノ-1-（2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル）-1H-ピラゾール-4-イル〕-〔1-ベンゼンスルホニル-5-（4-メタンスルホニルピペラジン-1-イルメチル）-1H-インドール-2-イル〕-メタノン（1360）の合成

【化 5 8】



40

〔5-アミノ-1-（2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル）-1H-ピラゾール-4-イル〕-（5-ピペラジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-イル）-メタノン（94mg）をテトラヒドロフラン（THF）（5mL）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（5mL）に溶解し、0度に冷却した。塩化メタンスルホニル（94μL）を加え、0℃で1.5時間攪拌した。アンモニア水（5mL）を加え、0℃で2時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン＝0／100～15／

50

100)で精製し、5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-ベンゼンスルホニル-5-(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(39mg)を得た。

【0312】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.09 (2.0H, m), 7.98 (2.0H, m), 7.84 (1.0H, m), 7.75 (1.0H, m), 7.65-7.57 (3.0H, m), 7.53-7.40 (3.0H, m), 7.12 (1.0H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 3.64 (2.0H, m), 3.25-3.15 (4.0H, m), 2.86 (3.0H, s), 2.82 (3.0H, s), 2.54 (4.0H, m)

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 673 [(M+H) $^+$]

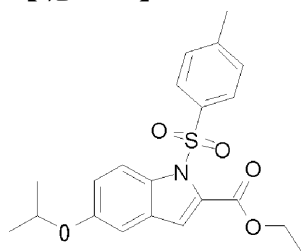
10

【0313】

工程11

5-イソプロポキシ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(1361)の合成

【化59】



20

5-ヒドロキシ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(175mg、0.48mmol)、トリフェニルホスフィン(197mg、0.75mmol)および2-プロパノール(0.2mL、4.0mmol)の脱水テトラヒドロフラン(THF)溶液(2.5mL)に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.15mL、0.75mmol)を加え、室温下、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のガム状の5-イソプロポキシ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(166.7mg、87%)を得た。

30

【0314】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.86 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$), 7.79 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=9.1, 2.4\text{ Hz}$), 4.62-4.53 (1H, m), 4.34 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.34 (3H, s), 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.25 (6H, d, $J=6.1\text{ Hz}$)

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 402 [(M+H) $^+$]

40

【0315】

工程11と同様にして、表16の化合物番号1362から1367を合成した。

【表 16】

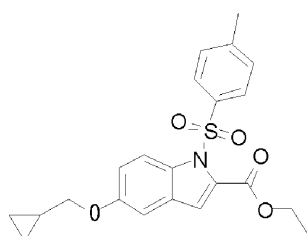
化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1362		6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸メチル エステル	459
1363		6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸メチル エステル	430
1364		1-(ベンゼンスルホニル)-6-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-エトキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸メチル エステル	458
1365		4-イソプロポキシ-1H-インドール-2-カルボン酸メチル エステル	234
1366		5-(2-メトキシ-エトキシ)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル エステル	416
1367		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-メチル-オキセタン-3-イルメトキシ)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール	611

【0316】

工程 12

5-シクロプロピルメトキシ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (1368) の合成

【化 60】



5-ヒドロキシ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボ

10

20

30

40

50

ン酸エチルエステル（173mg、0.48mmol）と炭酸カリウム（276mg、1.0mmol）のアセトニトリル懸濁液（5.0mL）に、シクロプロピルメチル臭化物（0.072mL、0.75mmol）を加え、80度で5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色ガム状の5-シクロプロピルメトキシ-1-（トルエン-4-スルホニル）-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル（112.5mg、56%）を得た。

【0317】

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-\text{D}_6$ ） δ ：7.87（1H, d, $J=9.2\text{Hz}$ ）, 7.76（2H, d, $J=8.2\text{Hz}$ ）, 7.38（2H, d, $J=8.2\text{Hz}$ ）, 7.25（1H, s）, 7.11（1H, d, $J=2.6\text{Hz}$ ）, 7.07（1H, dd, $J=9.2, 2.6\text{Hz}$ ）, 4.33（2H, q, $J=8.1\text{Hz}$ ）, 3.80（2H, d, $J=6.6\text{Hz}$ ）, 2.33（3H, s）, 1.32（3H, t, $J=8.1\text{Hz}$ ）, 1.25-1.19（1H, m）, 0.58-0.52（2H, m）, 0.33-0.28（2H, m）

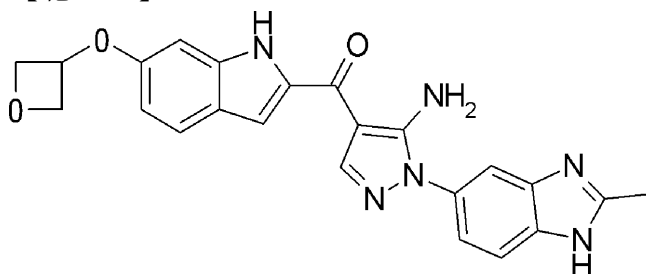
ESI（LC-MSポジティブモード） m/z 414 $[(M+H)^+]$

【0318】

実施例198

[5-アミノ-1-（2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル）-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-（オキセタン-3-イルオキシ）-1H-インドール-2-イル]-メタノンの合成

【化61】



[5-アミノ-1-（2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル）-1H-ピラゾール-4-イル]-（6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル）-メタノン（21mg、0.056mmol）、トルエン-4-スルホン酸オキセタン-3-イルエステル（19mg、0.084mmol）、炭酸カリウム（13mg、0.095mmol）を脱水N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）に溶解し、窒素雰囲気下、80℃で6日間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチル/メタノール（10/1）溶液で抽出した。有機層を分離、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール=100/3）で精製し、黄色固体の[5-アミノ-1-（2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル）-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-（オキセタン-3-イルオキシ）-1H-インドール-2-イル]-メタノン（6.9mg、29%）を得た。

【0319】

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-\text{D}_6$ ） δ ：12.48（1.0H, brs）, 11.48（1.0H, brs）, 8.28（1.0H, s）, 7.62-7.60（3.0H, m）, 7.41（1.0H, brs）, 7.28（1.0H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$ ）, 6.96（1.0H, brs）, 6.94（1.0H, brs）, 6.71（1.0H, dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$ ）, 6.67（1.0H, brs）, 5.34-5.29（1.0H, m）, 4.94（2.0H, dd, $J=6.8, 6.8\text{Hz}$ ）, 4.60（2.0H, dd, $J=6.8, 5.1\text{Hz}$ ）, 2.53（3.0H, s）

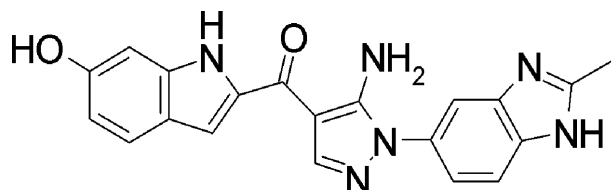
E S I (L C - M S ポジティブモード) m/z 429 [(M + H) ⁺]

【0320】

実施例199

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノンの合成

【化62】



10

2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-6-カルバルデヒド(650mg、1.0mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロリド(42mg、0.051mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(312mg、1.23mmol)、酢酸カリウム(323mg、3.3mmol)を脱水N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(4.1mL)に溶解し、脱気した後、窒素雰囲気下、100度で8時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、析出した固体を濾取、水で洗浄後、乾燥し褐色固体(538mg)を得た。ここで得られた粗生成物を精製することなく、次反応に用いた。

20

ここで得られた褐色固体の粗生成物、4-メチルモルホリンN-オキシド(256mg、2.2mmol)をテトラヒドロフラン(THF)(7.0mL)に溶解し、窒素雰囲気下、70度で3時間半加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水、酢酸エチルを加え、セライト(登録商標)により濾過し、濾液を有機層と水層に分離した。有機層を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アミノシリカ、ジクロロメタン/メタノール=100/5~100/10)で精製し、黄色アモルファスの[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン(123mg、二段階収率23%)を得た。

30

【0321】

¹H-NMR(DMSO-D₆) δ: 12.51(1.0H, brs), 11.30(1.0H, brs), 9.40(1.0H, brs), 8.26(1.0H, s), 7.61-7.59(2.0H, m), 7.47(1.0H, d, J=8.8Hz), 7.34(1.0H, s), 7.28(1.0H, d, J=8.8Hz), 6.91(2.0H, brs), 6.82(1.0H, s), 6.62(1.0H, d, J=8.8Hz), 2.53(3.0H, s)

E S I (L C - M S ポジティブモード) m/z 373 [(M + H) ⁺]

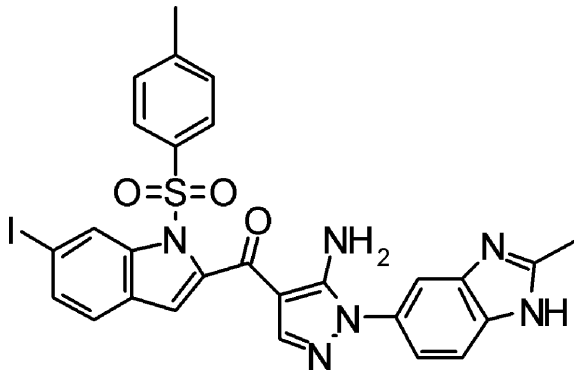
【0322】

工程13

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-ヨード-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(1369)の合成

40

【化 6 3】



10

〔5-アミノ-1-(2-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル〕-〔6-ブロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル〕-メタノン(1g)、ヨウ化銅(I)(161mg)、ヨウ化ナトリウム(508mg)、trans-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(267 μ L)、および脱水ジオキサン(5mL)の混合液を、窒素雰囲気下、圧力容器中、105度から112度で20時間攪拌した。反応混合物を2Mアンモニア水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン=0/100~20/100)で精製し、

〔5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル〕-〔6-ヨード-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル〕-メタノン(0.67g、62%)を得た。

20

【0323】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12.44 (1.0H, s), 8.30 (1.0H, d, $J=0.6\text{ Hz}$), 7.98 (2.0H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.75 (1.0H, s), 7.66 (1.0H, dd, $J=8.2, 1.4\text{ Hz}$), 7.51 (1.0H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.46 (2.0H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.28 (1.0H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.23 (1.0H, d, $J=0.4\text{ Hz}$), 7.10-6.92 (2.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 2.37 (3.0H, s)

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 637 [(M+H) $^+$]

30

【0324】

工程13と同様にして、表17の化合物番号1370、1371を合成した。

【表17】

化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1370		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-ヨード-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	637
1371		1-ベンゼンスルホニル-4-ヨード-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	456

40

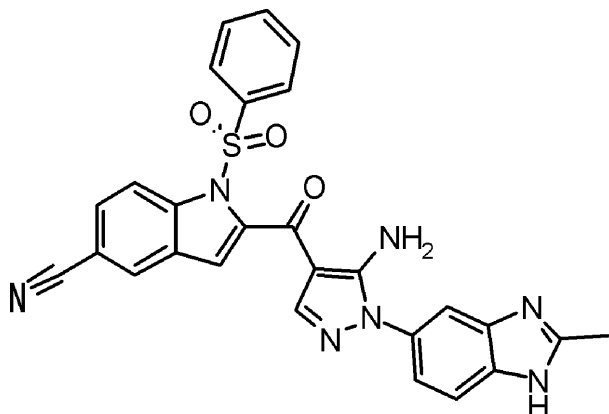
【0325】

50

工程 14

2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1-(ベンゼンスルホニル)-1H-インドール-5-カルボニトリル(1372)の合成

【化64】



10

2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1-(ベンゼンスルホニル)-5-ヨード-1H-インドール(117mg)、シアン化銅(I)(84mg)および1-メチル-2-ピロリジノンの混合物を、マイクロウェーブ反応容器で反応させた(190度、20分間)。反応混合物を、2Mアンモニア水(40mL)、酢酸エチル(60mL)、およびメタノール(7mL)の混合溶液に空け、5分間超音波をかけた。酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン=0/100~20/100)で精製し、2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1-(ベンゼンスルホニル)-1H-インドール-5-カルボニトリル(87mg、89%)を得た。

20

【0326】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12.47 (1.0H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.27-8.21 (4.0H, m), 7.86 (1.0H, dd, $J=8.8, 1.8\text{ Hz}$), 7.80-7.76 (2.0H, m), 7.72-7.64 (3.0H, m), 7.60-7.55 (1.0H, m), 7.35-7.25 (2.0H, m), 7.12-7.02 (2.0H, m), 2.54 (3.0H, s)

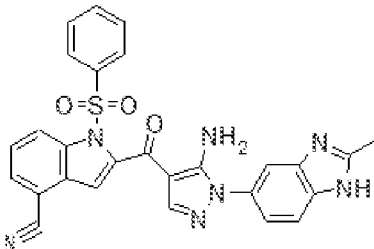
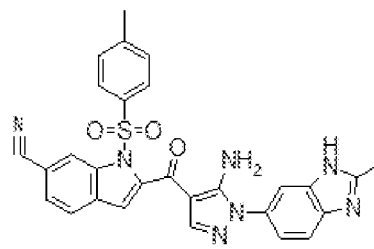
30

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 522 [(M+H) $^+$]

【0327】

工程14と同様にして、表18の化合物番号1373、1374を合成した。

【表 18】

化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1373		2-[[5-アミノ-1-[(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1-ベンゼンスルホニル]-1H-インドール-4-カルボニトリル	522
1374		2-[[5-アミノ-1-[(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-6-カルボニトリル	536

10

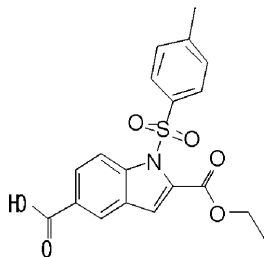
20

【0328】

工程 15

1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2,5-ジカルボン酸 2-エチルエステル (1375) の合成

【化 65】



30

5-ブロモ-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (948, 4 mg, 2.24 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (0.112 mmol, 103 mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (Xantphos) (0.225 mmol, 130 mg)、ギ酸リチウム一水和物 (5.6 mmol, 394 mg)、塩化リチウム (286 mg, 6.75 mmol)、および脱水 N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (5.9 mL) の混合物を、脱気し、アルゴンで置換した後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (4.5 mmol, 0.78 mL) および無水酢酸 (4.5 mmol, 0.43 mL) を加え、再度、脱気、アルゴン置換した。事前に 80 度に加熱した反応装置に反応容器を設置し、20 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチルと 1 M 塩酸水溶液で薄め、セライトでろ過した。ここで得られたろ液を、1 M 塩酸水溶液、水、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 から 1/3、最終的には酢酸エチル/メタノール = 15/1) で精製し、黄色のアモルファス状の 1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2,5-ジカルボン酸 2-エチルエステル (930 mg) を得た。

40

50

【0329】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.32 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$), 7.93 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 4.38 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.37 (3H, s), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)

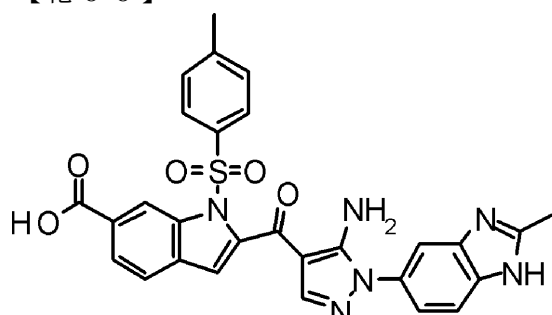
ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 388 [$(M+H)^+$]

【0330】

2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (1376) の合成

10

【化66】



20

工程15と同様にして、2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-6-カルボン酸を合成した。

【0331】

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 555 [$(M+H)^+$]

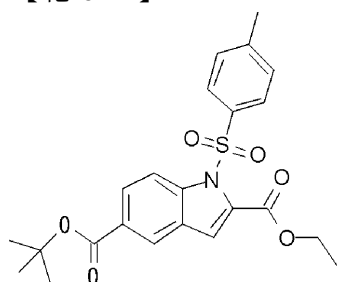
【0332】

工程16

1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2,5-ジカルボン酸 5-tert-ブチルエステル 2-エチルエステル (1377) の合成

【化67】

30



1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2,5-ジカルボン酸 2-エチルエステル (690mg, 1.85mmol) をN,N-ジメチルホルムアミドジ-tert-ブチルアセタール (3.0mL) に溶解し、80度で2時間半攪拌した。さらに、N,N-ジメチルホルムアミドジ-tert-ブチルアセタール (2.0mL) を加え、80度で3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (150mL) および水 (75mL) で希釈し、有機層を分離した。有機層を水、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=25/1から5/1) で精製し、1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2,5-ジカルボン酸 5-tert-ブチルエステル 2-エチルエステル (551mg, 69%) を得た。

40

【0333】

50

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-D_6$) δ : 8.25 (1H, d, $J=1.4\text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.00 (1H, dd, $J=8.8, 1.4\text{ Hz}$), 7.88 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.48 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 4.37 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.37 (3H, s), 1.56 (9H, s), 1.34 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 444 [(M+H) $^+$]

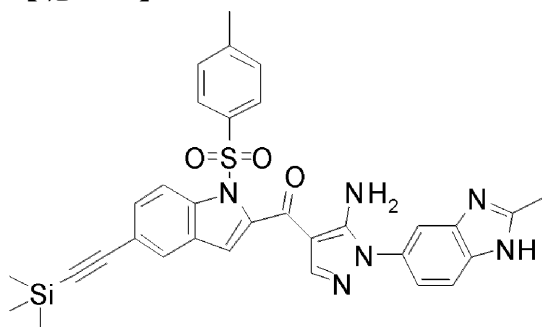
【0334】

工程 17

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(トルエン-4-スルホニル)-5-トリメチルシラニルエチニル-1H-インドール-2-イル]-メタノン (1378) の合成

10

【化68】



20

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-プロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン (150mg)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (54mg)、ヨウ化銅 (I) (10mg)、トリエチルアミン (0.7mL)、および脱水N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (0.7mL) を圧力容器に入れ、トリメチルシリルアセチレン (150mg) を加え、窒素下80度から85度で15時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈後、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/ジクロロメタン=0/100%~20/100) で精製し、[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(トルエン-4-スルホニル)-5-トリメチルシラニルエチニル-1H-インドール-2-イル]-メタノン (65mg、42%) を得た。

30

【0335】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-D_6$) δ : 12.48 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.04-7.95 (3H, m), 7.80 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$), 7.69-7.62 (1H, m), 7.62-7.54 (1H, m), 7.50 (1H, dd, $J=8.7, 1.7\text{ Hz}$), 7.44 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.29 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.09-6.97 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.36 (3.0H, s), 0.23 (9.0H, s)

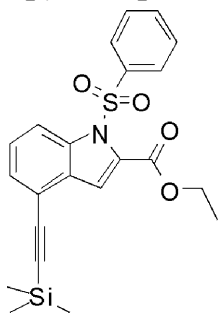
40

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 607 [(M+H) $^+$]

【0336】

1-ベンゼンスルホニル-4-トリメチルシラニルエチニル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (1379) の合成

【化 6 9】



工程 17 と同様にして、1-ベンゼンスルホニル-4-トリメチルシラニルエチニル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルを合成した。

10

【0337】

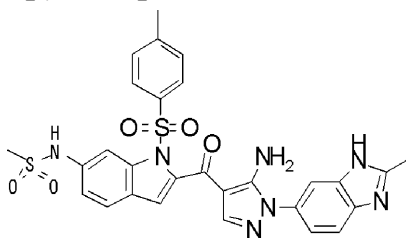
ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 426 [(M+H)⁺]

【0338】

工程 18

N-[2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-6-イル]-メタンスルホンアミド (1380) の合成

【化 7 0】



20

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-ヨード-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン (80.3 mg, 0.126 mmol)、ヨウ化銅 (I) (37.5 mg, 0.197 mmol)、メタンスルホン酸アミド (37.5 mg, 0.394 mmol)、ザルコシン (36.2 mg, 0.406 mmol)、りん酸三カリウム (86.0 mg, 9.405 mmol) を脱水 1-メチル-2-ピロリジノン (0.36 mL) に溶解した。アルゴン雰囲気下、140度で30分間加熱攪拌した。反応混合物を20%塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) に滴下後、酢酸エチルで抽出した。有機層を20%塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をアミノゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=15/1) で精製し、黄色アモルファス状のN-[2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-6-イル]-メタンスルホンアミド (17.9 mg, 24%収率) を得た。

30

【0339】

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.47 (1H, s), 9.93 (1H, br s), 7.97 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.77 (1H, s), 7.64-7.59 (3H, m), 7.43 (2H, d, J=6.7 Hz), 7.29 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.22-7.15 (2H, t, J=5.2 Hz), 7.01 (2H, br s), 2.97 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.35 (3H, s)

40

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 604 [(M+H)⁺]

【0340】

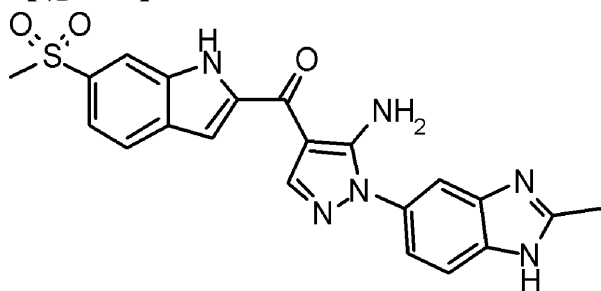
実施例 200

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラ

50

ゾール-4-イル]-(6-メタンスルホニル-1H-インドール-2-イル)-メタノ
ンの合成

【化71】



10

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピ
ラゾール-4-イル]-(6-メチルスルファニル-1H-インドール-2-イル)-メ
タノン(23mg, 0.057mmol)をトリフルオロエタノール(5mL)に溶解し
、オキソン(105mg, 0.171mmol)の水溶液(0.5mL)を加えて、窒素
雰囲気下、室温で1.75時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮後、得られた
残渣をアミノゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=99/1~
92/8)で精製し[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-
イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-メタンスルホニル-1H-インドール-
2-イル)-メタノンを淡黄色固体(8mg、32%)として得た。

20

【0341】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.48 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 12.
33 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.05 (1H, s), 7.
94 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.65-7.59 (4H, m), 7.31-7.
.27 (1H, m), 7.11 (2H, d, $J=21.4\text{ Hz}$), 3.22 (3H, s)
, 2.54 (3H, s)

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 435 [(M+H) $^+$]

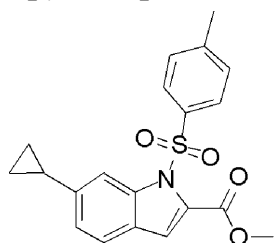
【0342】

工程19

6-シクロプロピル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カル
ボン酸メチルエステル(1381)の合成

30

【化72】



反応容器に6-ブロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-
カルボン酸メチルエステル(300mg、0.73mmol)、酢酸パラジウム(16.
5mg、0.07mmol)、ビス(1,1-ジメチルエチル)フェニルホスフィン(0
.028mL、0.12mmol)、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム(16
3mg、1.1mmol)、炭酸セシウム(718mg、2.2mmol)を量りとり、
トルエン(5mL)、水(0.5mL)を加えた後に、100度で14時間攪拌した。室
温に冷却後、混合物を酢酸エチルで希釈し、これを水で2回洗浄した後、無水硫酸ナトリ
ウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=97/3~7/3)で精製し黄色固体(2
08mg、77%)を得た。

40

【0343】

50

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.82–7.80 (2H, m), 7.68 (1H, br s), 7.52 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.42–7.39 (2H, m), 7.32 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 7.00 (1H, dd, $J=8.3, 1.5\text{ Hz}$), 3.83 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.11–2.09 (1H, m), 1.03 (2H, ddd, $J=9.6, 5.2, 3.1\text{ Hz}$), 0.73–0.70 (2H, m)

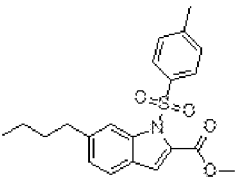
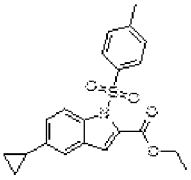
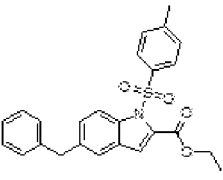
ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 370 [$(M+H)^+$]

【0344】

工程19と同様にして、表19の化合物番号1382から1384を合成した。

【表19】

10

化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1382		6-ブチル-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 メチル エステル	386
1383		5-シクロプロピル-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	384
1384		5-ベンジル-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	434

20

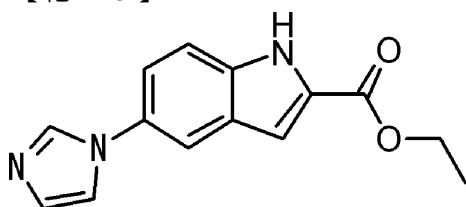
30

【0345】

工程20

5-イミダゾール-1-イル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (1385) の合成

【化73】



40

【0346】

[ヒドラゾン合成法]

2-[(E)-4-イミダゾール-1-イル-フェニルイミノ]-プロピオン酸エチルエステルの合成

4-イミダゾール-1-イル-フェニルアミン (637 mg) を 2 M 塩酸-MeOH (3 mL) に溶解し、減圧濃縮した。残渣を濃塩酸 (1 mL) に懸濁させ、氷冷下、亜硝酸ナトリウム水溶液 (304 mg、2.5 mL) を 0℃ で 30 分間かけて滴下した。この反

50

応混合物を、あらかじめハイドロサルファイトナトリウム水溶液（2.3 g、13 mL）と5 M水酸化ナトリウム水溶液（400 μ L）から調整した水溶液に反応混合物の内温が5 $^{\circ}$ Cを超えないようにゆっくり滴下し、滴下後さらに25 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌した。この反応混合物にピルビン酸エチル（465 μ L）のエタノール溶液（5 mL）を滴下し、50 $^{\circ}$ Cで30分間攪拌後、さらに25 $^{\circ}$ Cで10時間攪拌した。20%リン酸カリウム水溶液（約10 mL）でpHを11に調整して得られた沈殿を濾取、乾燥し、2-[(E)-4-イミダゾール-1-イル-フェニルイミノ]-プロピオン酸エチルエステルの淡黄色粉末（1.1 g、99%）を得た。

【0347】

[インドール合成]

10

5-イミダゾール-1-イル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルの合成
2-[(E)-4-イミダゾール-1-イル-フェニルイミノ]-プロピオン酸エチルエステル（842 mg）をイートン試薬（4 mL）に加え、100 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌した。反応混合物を20%リン酸カリウム水溶液（約10 mL）でpHを11に調整し、酢酸エチル（30 mL）で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（20 mL）で洗浄し、有機層を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール）で精製し、5-イミダゾール-1-イル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルの黄色無定形晶（370 mg、47%）を得た。

【0348】

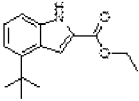
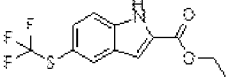
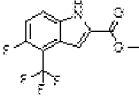
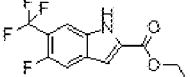
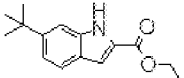
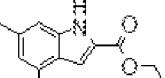
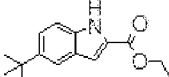
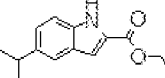
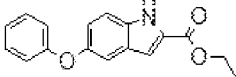
ESI（LC-MS ポジティブモード）m/z 256 [(M+H)⁺]

20

【0349】

工程20と同様にして、表20の化合物番号1386から1394を合成した。

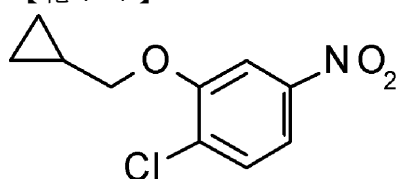
【表 20】

化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1386		4-tert-ブチル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	246
1387		5-トリフルオロメチルスルファニル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	290
1388		5-トリフルオロメチルスルファニル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	274 [M-H]
1389		5-フルオロ-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	274 [M-H]
1390		6-tert-ブチル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	246
1391		4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	218
1392		5-tert-ブチル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	246
1393		5-イソプロピル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	232
1394		5-フェノキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	282

【0350】

工程 21

1-クロロ-2-シクロプロピルメトキシ-4-ニトロベンゼン (1395) の合成
【化 74】



2-クロロ-5-ニトロフェノール (1.7 g, 10 mmol)、炭酸カリウム (2.7 g, 20 mmol) および脱水アセトニトリル (20 mL) の混合液に、シクロプロピルメチル臭化物 (2.0 mL, 20 mmol, 2.0 eq.) を加え、80度で8時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、反応混合物をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた薄赤色固体の粗 1-クロロ-2-シクロプロピル

メトキシ-4-ニトロベンゼンを得た。粗生成物は生成することなく、次の反応に用いた。

【0351】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-D_6$) δ : 7.84 (1H, dd, $J=8.4, 2.5\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 4.08 (2H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.33–1.23 (1H, m), 0.63–0.59 (2H, m), 0.41–0.37 (2H, m)

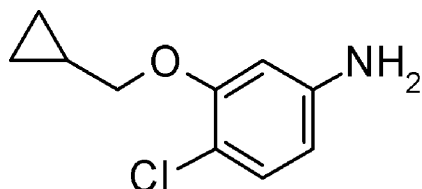
【0352】

工程 22

4-クロロ-3-シクロプロピルメトキシフェニルアミン (1396) の合成

10

【化75】



1-クロロ-2-シクロプロピルメトキシ-4-ニトロベンゼン (2.3 g, 10 mmol) をエタノール (30 mL) および水 (30 mL) に溶解し、そこに亜ジチオン酸ナトリウムを少しずつ加え、80度で4時間半攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、5 M 塩酸水溶液 (40 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。その後、5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (42 mL) を加え、溶液をアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、薄黄色ガム状の4-クロロ-3-シクロプロピルメトキシフェニルアミン (1.4 g) を得た。

20

【0353】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-D_6$) δ : 6.95 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.28 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 6.11 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$), 5.19 (2H, s), 3.76 (2H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.24–1.18 (1H, m), 0.59–0.54 (2H, m), 0.35–0.30 (2H, m)

30

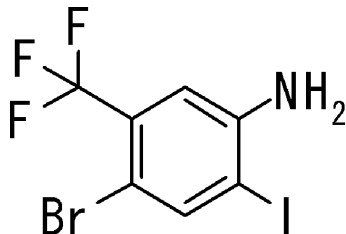
ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 198, 200 [(M+H) $^+$]

【0354】

工程 23

4-ブロモ-2-ヨード-5-トリフルオロメチルフェニルアミン (1397) の合成

【化76】



40

4-ブロモ-3-トリフルオロメチルアニリン (1.2 g, 1.0 mmol)、硫酸銀 (1.72 g, 5.5 mmol, 1.1 eq.) および脱水エタノール (35 mL) の混合液に、ヨウ素 (1.4 g, 5.5 mmol, 1.1 eq.) を少しずつ加え、室温で2時間半攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。洗浄液を10% チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた固体の粗4-ブロモ-2-ヨード-5-トリフルオロメチルフェニルアミンを得た。ここで得られた粗生成物は、精製することなく、次の反応に用いた。

【0355】

50

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 7.94 (1H, s), 7.15 (1H, s), 5.86 (2H, s)

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 366, 368 [(M+H)⁺]
【0356】

工程23と同様にして、表21の化合物番号1398から1402を合成した。

【表21】

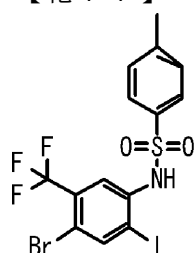
化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1398		5-ブロモ-4-フルオロ-2-ヨード-フェニルアミン	316, 318
1399		4-ブロモ-5-フルオロ-2-ヨード-フェニルアミン	316, 318
1400		2,2-ジフルオロ-6-ヨード-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルアミン	300
1401		4-クロロ-5-シクロプロピルメトキシ-2-ヨード-フェニルアミン	324, 326
1402		4-ブロモ-2-ヨード-5-メトキシ-フェニルアミン	328.1, 330

【0357】

工程24

N-(4-ブロモ-2-ヨード-5-トリフルオロメチル-フェニル)-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド(1403)の合成

【化77】



4-ブロモ-2-ヨード-5-トリフルオロメチル-フェニルアミン (366 mg, 1

． 0 mmol) および p-トルエンスルホンクロリド (286 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq.) を、脱水ピリジン (2.5 mL) に溶解し、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、5 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、有機層を分離し、1 M 塩酸水溶液、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をテトラヒドロフラン (THF) (2.5 mL) に溶解し、1 M フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン (THF) 溶液を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、薄茶色固体の N-(4-ブロモ-2-ヨード-5-トリフルオロメチルフェニル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド (494 mg, 95% 3 工程収率) を得た。

10

【0358】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 10.10 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.27 (1H, s), 2.38 (3H, s)

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 520, 522 [(M+H) $^+$]

【0359】

工程 24 と同様にして、表 22 の化合物番号 1404 から 1408 を合成した。

【表 2 2】

化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1404		N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-ヨード-フェニル)-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	470, 472
1405		N-(4-ブロモ-5-フルオロ-2-ヨード-フェニル)-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	Not observed
1406		N-(2,2-ジフルオロ-6-ヨード-ベンゾ[1,3]ブオキソール-5-イル)-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	454
1407		N-(4-クロロ-5-シクロプロピルメキシ-2-ヨード-フェニル)-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	478, 480
1408		N-(4-ブロモ-2-ヨード-5-メキシ-フェニル)-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	482, 484

10

20

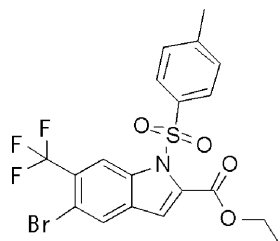
30

【0360】

工程 2 5

5-ブロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (1409) の合成

【化 7 8】



40

N-(4-ブロモ-2-ヨード-5-トリフルオロメチル-フェニル)-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド (208 mg, 0.4 mmol)、臭化亜鉛 (270 mg, 1.2 mmol) の脱水テトラヒドロフラン (THF) 溶液 (3.2 mL) に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.42 mL, 2.4 mmol)、プロピオン酸エチル (0.12 mL, 1.2 mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム

50

(46 mg, 0.04 mmol)を加えた後、脱気し、アルゴンで置換し、80度で13時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、反応混合物をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。洗浄液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、薄茶固体の5-ブロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(195 mg, 50%)を得た。

【0361】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.37 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.89 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.47 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.43 (1H, s), 4.36 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.38 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 490, 492 [(M+H) $^+$]

【0362】

工程25と同様にして、表23の化合物番号1410から1414を合成した。

【表23】

化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1410		6-ブロモ-5-フルオロ-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル	440, 442
1411		5-ブロモ-6-フルオロ-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-5-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル	Not observed
1412		5-ブロモ-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-6-トリフルオロメチル-2,2-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル	490, 492
1413		2,2-ジフルオロ-5-(4-トルエン-4-スルホニル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]インドール-6-カルボン酸エチルエステル	424
1414		5-クロロ-6-シクロプロピルメトキシ-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル	448, 450

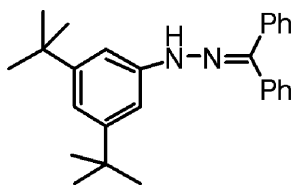
【0363】

工程26

N-ベンズヒドリリデン-N'-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-ヒドラジン

(1415) の合成

【化79】



酢酸パラジウム (8.4 mg、0.037 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィ
ノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル (X-PHOS) (35.6 mg、0.074 mmol) を *tert*-アミルアルコール (10 μ l、0.093
mmol)、脱水エチレングリコールジメチルエーテル (0.25 mL) に溶解し、窒素
雰囲気下、60 °C で5分間加熱攪拌し、触媒を調製した。別反応容器にて窒素
雰囲気下、1-ブロモ-3, 5-ジ-*tert*-ブチル-ベンゼン (501 mg、1.9 mmol)、リチ
ウムビス(トリメチルシリル)アミド (475 mg、2.8 mmol)、ベンゾフェノン
ヒドラゾン (401 mg、2.0 mmol) を脱水エチレングリコールジメチルエーテル
(2.5 mL) に溶解し、調製した触媒を含む溶液を加え、脱気した後、窒素
雰囲気下、90 °C 2時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減
圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/
酢酸エチル=100/5) で精製し、黄色アモルファス状の *N*-ベンズヒドリリ
デン-*N'*-(3, 5-ジ-*tert*-ブチル-フェニル)-ヒドラジン (699 mg、97.7%) を得た。

10

20

【0364】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.72 (1.0H, s), 7.63–7.53 (3.0H, m), 7.42–7.25 (7.0H, m), 7.11 (2.0H, s), 6.83 (1.0H, s), 1.26 (18.0H, s)

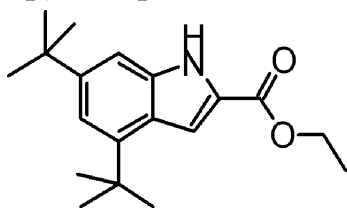
ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 385 [(M+H) $^+$]

【0365】

工程27

4, 6-ジ-*tert*-ブチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (1416) の合成

【化80】



N-ベンズヒドリリデン-*N'*-(3, 5-ジ-*tert*-ブチル-フェニル)-ヒドラジン (617 mg、1.6 mmol) をエタノール (12 mL) に溶解し、ピルビン酸エチル (212 μ l、1.9 mmol)、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (914 mg、4.8 mmol) を加え、窒素
雰囲気下、マイクロウェーブにて150 °C で1時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水を加え、生成物を酢酸エチル中に抽出した。有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/
酢酸エチル=100/5) で精製し、褐色固体の4, 6-ジ-*tert*-ブチル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル (268 mg、56%) を得た。

40

【0366】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 11.76 (1.0H, brs), 7.27 (1.0H, s), 7.22–7.22 (1.0H, brm), 7.04–7.03 (1.0H, brm), 4.33 (2.0H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.44 (9.0H, s),

50

1. 36-1. 32 (12. 0H, m)

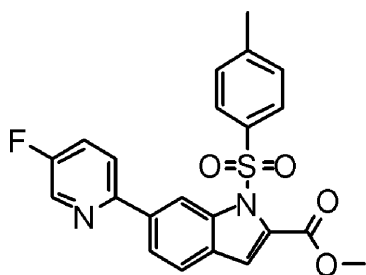
ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 302 [(M+H)⁺]

【0367】

工程 28

6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステル (1417)

【化81】



10

6-ブロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステル (202. 0mg, 0. 495mmol), ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (35. 6mg, 0. 051mmol)、ビスピナコールジボラン (189. 3mg, 0. 745mmol)、酢酸カリウム (147. 3mg, 1. 51mmol)、ジオキサン (1. 6mL)を混合し、減圧下、アルゴンで3回置換し、120度で30分間マイクロウェーブを照射した。反応混合物にジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (35. 6mg, 0. 051mmol)と2-ブロモ-5-フルオロピリジン (206. 9mg, 1. 48mmol)を加え、脱気をした後、アルゴンで3回置換し、100度で3時間加熱攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をアミノゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=7/100~63/100)で精製し、6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステルを薄黄色アモルファス (150. 5mg、72%収率)で得た。

20

【0368】

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8. 70 (1H, s), 8. 59 (1H, d, J=2. 7Hz), 7. 93 (3H, d, J=8. 2Hz), 7. 83 (1H, dd, J=8. 8, 3. 8Hz), 7. 65 (1H, d, J=8. 2Hz), 7. 53 (1H, td, J=8. 4, 2. 9Hz), 7. 29-7. 25 (2H, m), 7. 19 (1H, s), 3. 95 (3H, s), 2. 37 (3H, s)

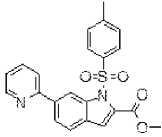
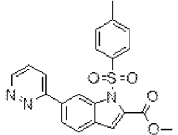
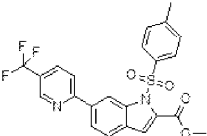
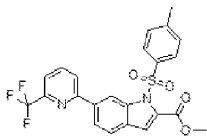
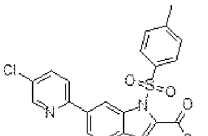
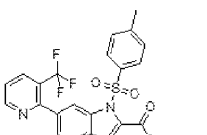
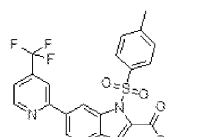
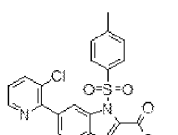
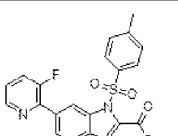
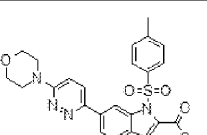
30

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 425 [(M+H)⁺]

【0369】

工程28と同様にして、表24の化合物番号1418から1427を合成した。

【表 2 4】

化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1418		6-ピリジン-2-イル-1-(トルエン-4-スルホ ニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 メチル エステル	407
1419		6-ピリダジン-3-イル-1-(トルエン-4-スル ホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 メチ ル エステル	408
1420		1-(トルエン-4-スルホニル)-6-(5-トリフルオロ メチルピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-カ ルボン酸 メチル エステル	475
1421		1-(トルエン-4-スルホニル)-6-(6-トリフルオロ メチルピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-カ ルボン酸 メチル エステル	475
1422		6-(5-クロロピリジン-2-イル)-1-(トルエン-4-ス ルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 メチ ル エステル	441
1423		1-(トルエン-4-スルホニル)-6-(3-トリフルオロ メチルピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-カ ルボン酸 メチル エステル	475
1424		1-(トルエン-4-スルホニル)-6-(4-トリフルオロ メチルピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-カ ルボン酸 メチル エステル	475
1425		6-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-1-(トルエン- 4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボ ン酸 メチル エステル	441, 443
1426		6-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1-(トルエン-4- スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 メ チル エステル	425
1427		6-(6-モルホリン-4-イル-ピリダジン-3-イ ル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-イン ドール-2-カルボン酸 メチル エステル	493

【0370】

工程 2 9

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラ

10

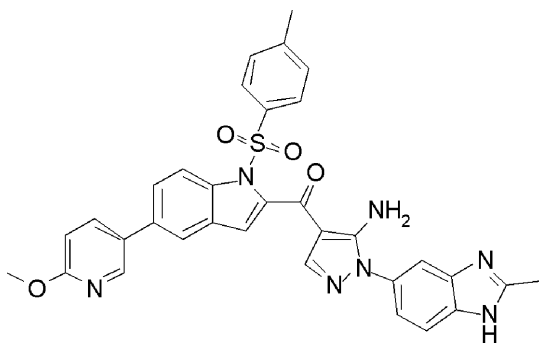
20

30

40

50

ゾール-4-イル] - [5-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン (1428) の合成
【化82】



10

ジオキサン (0.6 mL)、[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-プロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン (60 mg、0.102 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (14 mg、0.020 mmol)、2-メトキシ-5-ピリジンボロン酸 (39 mg、0.255 mmol) および 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.255 mL、0.51 mmol) の混合物をマイクロウェーブリアクターを用いて 140 °C で 6 分間攪拌した。反応混合物をセライトにより濾過して、酢酸エチル続いてメタノールで洗浄し、濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、得られた残渣をアミノゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 99/1 ~ 92/8) で精製し、淡黄色固体の [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル] - メタノン (54 mg、85%) を得た。

20

【0371】

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.50 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.08-8.04 (4H, m), 7.94 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 9.1, 1.8 Hz), 7.63-7.61 (2H, m), 7.46-7.40 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.25 (1H, s), 7.06 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.90 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.37 (3H, s)

30

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 618 [(M+H)⁺]

【0372】

工程29と同様にして、表25の化合物番号1429から1462、1580から1590を合成した。

【表 25】

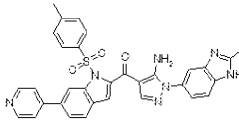
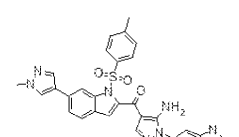
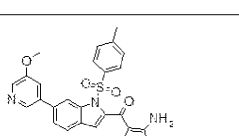
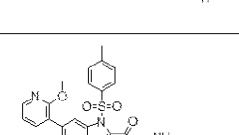
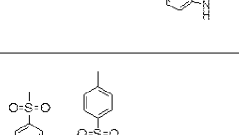
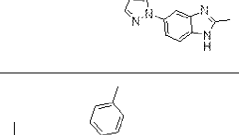
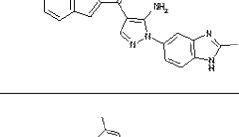
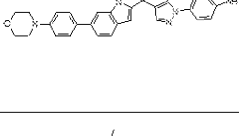
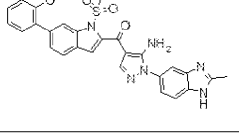
化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1429		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	673
1430		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-ピリジン-3-イル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	588
1431		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	673
1432		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-ピリジン-3-イル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	588
1433		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(6-ピペラジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	672
1434		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(6-ピペラジン-3-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	604
1435		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2]ピリジン-5-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	671
1436		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(6-ピペラジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	672
1437		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-4-イル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノ	686

10

20

30

40

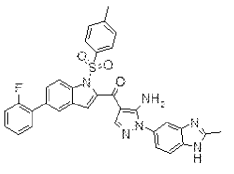
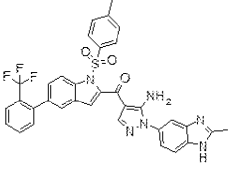
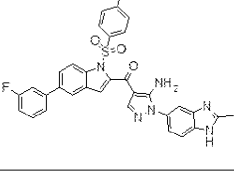
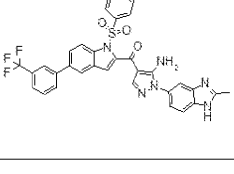
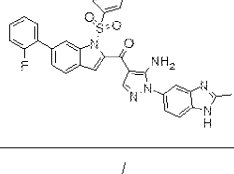
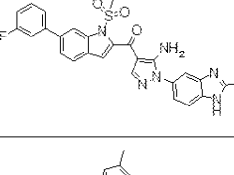
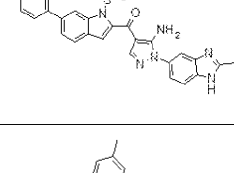
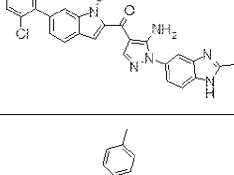
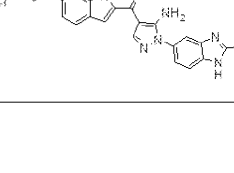
1438		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-ピリジン-4-イル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	588
1439		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	591
1440		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	618
1441		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	618
1442		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(5-メタンスルホニルピリジン-3-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	666
1443		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-メチルピリジン-2-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	602
1444		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	672
1445		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	617
1446		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(フェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	587

10

20

30

40

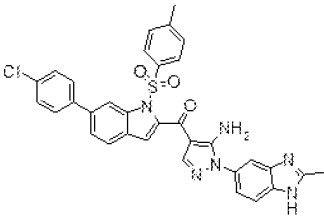
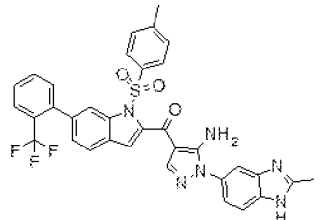
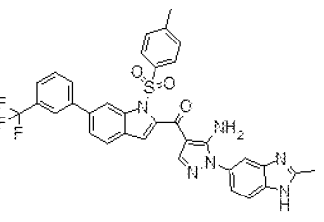
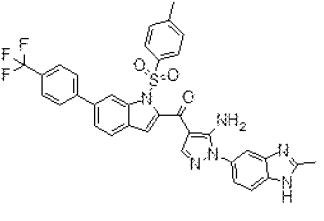
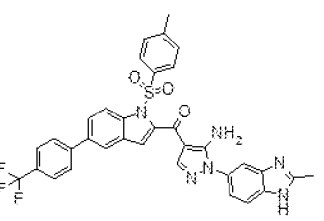
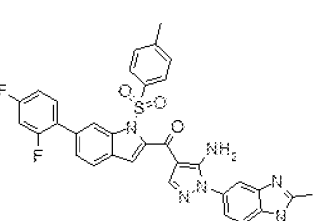
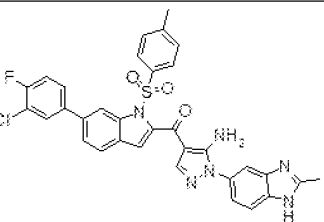
1447		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(2-フルオロ-フェニル)-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	605
1448		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-トルエン-4-スルホニル]-5-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	655
1449		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3-フルオロ-フェニル)-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	605
1450		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-トルエン-4-スルホニル]-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	655
1451		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-フルオロ-フェニル)-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	605
1452		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-フルオロ-フェニル)-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	605
1453		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-フルオロ-フェニル)-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	605
1454		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-クロロ-フェニル)-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	621, 623
1455		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-クロロ-フェニル)-1-トルエン-4-スルホニル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン	621, 623

10

20

30

40

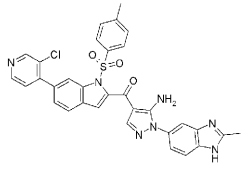
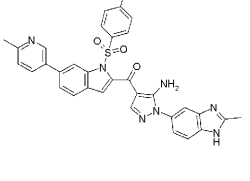
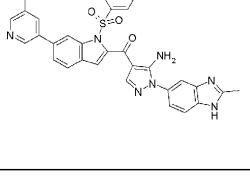
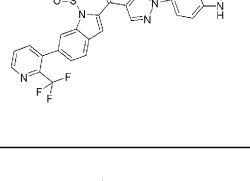
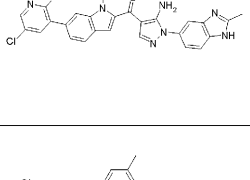
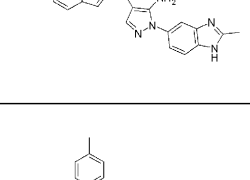
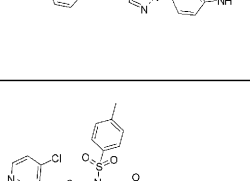
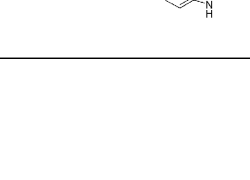
1456		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-[6-(4-クロロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	621, 623
1457		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-[1-(トルエン-4-スルホニル)-6-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	655
1458		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-[1-(トルエン-4-スルホニル)-6-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	655
1459		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-[1-(トルエン-4-スルホニル)-6-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	655
1460		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-[1-(トルエン-4-スルホニル)-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	655
1461		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-[6-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	623
1462		{5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-[6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	640, 642

10

20

30

40

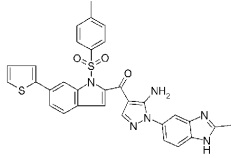
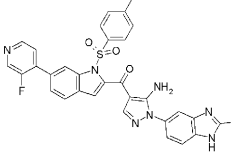
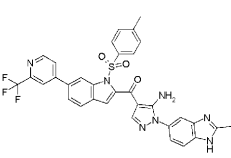
1580		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-クロロ-4-ピリジン-1-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタンオン	622
1581		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(6-メチル-4-ピリジン-3-イル)-1-(1H-インドール-2-イル)]-メタンオン	602
1582		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(5-フルオロ-4-ピリジン-3-イル)-1-(1H-インドール-2-イル)]-メタンオン	606
1583		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(2,2,2-トリフルエチル)-6-(2-メチル-4-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタンオン	656
1584		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(5-クロロ-2-メトキシ-4-ピリジン-3-イル)-1-(1H-インドール-2-イル)]-メタンオン	652
1585		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(5-クロロ-4-ピリジン-3-イル)-1-(1H-インドール-2-イル)]-メタンオン	622
1586		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(チオフェン-3-イル)-1-(1H-インドール-2-イル)]-メタンオン	593
1587		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-クロロ-4-ピリジン-3-イル)-1-(1H-インドール-2-イル)]-メタンオン	622

10

20

30

40

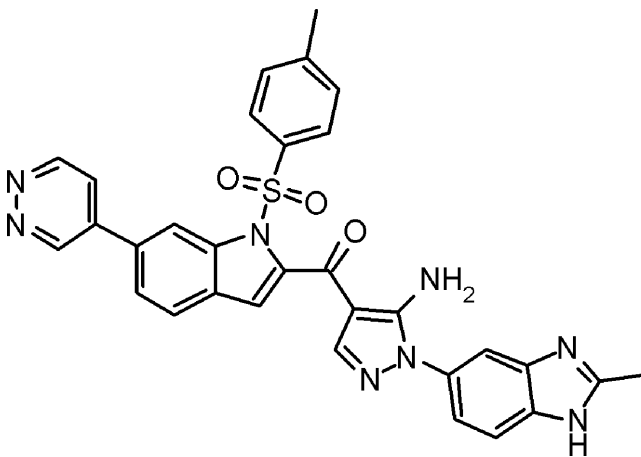
1588		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-チオフェン-2-イル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	593
1589		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	606
1590		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(トルエン-4-スルホニル)-6-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	656

【 0 3 7 3 】

工程 3 0

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-ピリダジン-4-イル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン (1463) の合成

【化 8 3】



[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-ヨード-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン (194.9 mg, 0.306 mmol), [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)-ジクロロメタン付加体 (14.4 mg, 0.015 mmol) ビスピナコールジボラン (100.9 mg, 0.397 mmol), 酢酸カリウム (132.3 mg, 1.35 mmol)、脱水ジメチルスルホキシド (DMSO) (1.5 mL) の混合物を、脱気後、アルゴンで3回置換し、110度で6時間加熱攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=15/1) を通して得られた粗生成物に4-プロモピリダジン (78.0 mg, 0.491 mol) ジクロロビス(トリフェニルホシン)パラジウム(II) (17.2 mg, 0.025 mmol)、2M-炭酸ナトリウム水溶液 (0.325 mmol) とジオキサン (0.4 mL) を混合した。脱気後、アルゴンで3回置換し、150度で5分間マイクロウェーブを照射した。反応混合

10

20

30

40

50

物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝１％～１２％）で精製し、薄黄色アモルファスの〔５－アミノ－１－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル〕－〔６－ピリダジン－４－イル－１－（トルエン－４－スルホニル）－１Ｈ－インドール－２－イル〕－メタノン（２０．０ｍｇ、１１％収率）を得た。

【０３７４】

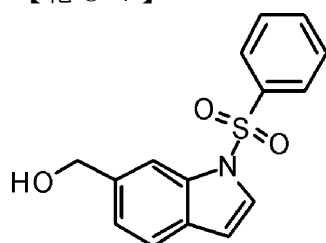
ＥＳＩ（ＬＣ－ＭＳポジティブモード） m/z ５８９〔（ $M+H$ ）⁺〕

【０３７５】

工程３１

（１－ベンゼンスルホニル－１Ｈ－インドール－６－イル）－メタノール（１４６４）の合成

【化８４】



反応容器に水素化アルミニウムリチウム（１６７ｍｇ、４．４２ｍｍｏｌ）を量りとり、脱水テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１５ｍＬ）を加え、０度に冷却した。得られた混合物に対して１－ベンゼンスルホニル－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸メチルエステル（９３０ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）の脱水テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５ｍＬ）溶液を加え、さらに０度で３０分間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液（１ｍＬ）を加えた後、セライトろ過し、セライトをジクロロメタンで洗浄した。ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して、茶色油状物質の（１－ベンゼンスルホニル－１Ｈ－インドール－６－イル）－メタノール（８５９ｍｇ、１００％）を得た。

【０３７６】

¹H-NMR（ＤＭＳＯ－ D_6 ） δ ：７．９６－７．９２（３Ｈ，ｍ），７．７４（１Ｈ，ｄ， $J=3.7$ Ｈｚ），７．６８－７．６７（１Ｈ，ｍ），７．６０－７．５５（２Ｈ，ｍ），７．５２（１Ｈ，ｄ， $J=8.0$ Ｈｚ），７．１９－７．１７（１Ｈ，ｍ），６．８０（１Ｈ，ｄｄ， $J=3.7, 0.8$ Ｈｚ），５．３０（１Ｈ，ｔ， $J=5.7$ Ｈｚ），４．５９（２Ｈ，ｄ， $J=5.7$ Ｈｚ）

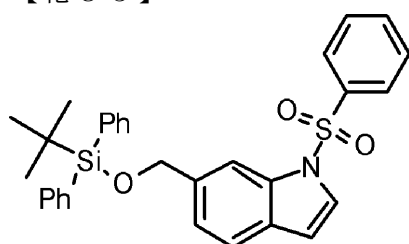
ＥＳＩ（ＬＣ－ＭＳポジティブモード） m/z ２８８〔（ $M+H$ ）⁺〕

【０３７７】

工程３２

１－ベンゼンスルホニル－６－（tert-ブチルジフェニルシラニルオキシメチル）－１Ｈ－インドール（１４６５）の合成

【化８５】



反応容器に１－ベンゼンスルホニル－１Ｈ－インドール－６－イル）－メタノール（８５９ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ）、tert-ブチルジフェニルクロロシラン（２．３ｍＬ、８

． 97 mmol)、イミダゾール (1.2 g、17.9 mmol) を量りとり、ジメチルホルムアミド (30 mL) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (60 mL) で希釈し、水で 2 回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮して得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

【0378】

E S I (L C-M S ポジティブモード) m/z 526 [(M+H)⁺]

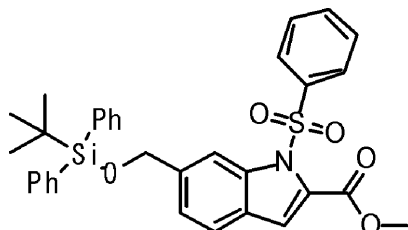
【0379】

工程 33

1-ベンゼンスルホニル-6-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステル (1466) の合成

10

【化86】



1. 0 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.8 mL、4.49 mmol) を、0℃に冷却した N,N-ジイソプロピルアミン (0.64 mL、4.49 mmol) の脱水テトラヒドロフラン (THF) (5 mL) 溶液に滴下し、リチウムジイソプロピルアミド (LDA) のテトラヒドロフラン (THF) 溶液を調製した。

20

粗 1-ベンゼンスルホニル-6-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-1H-インドールの脱水テトラヒドロフラン (THF) (20 mL) 溶液を、-78℃に冷却し、調製したリチウムジイソプロピルアミド (LDA) のテトラヒドロフラン (THF) 溶液を加え、-78℃で 30 分間攪拌した。クロロギ酸メチル (0.43 mL、5.98 mmol) を加え、さらに -78℃で 30 分間攪拌した。反応混合物に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温に昇温し、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 98/2 ~ 4/1) で精製し、茶色アモルファス状の 1-ベンゼンスルホニル-6-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステルを (882 mg、51%) を得た。

30

【0380】

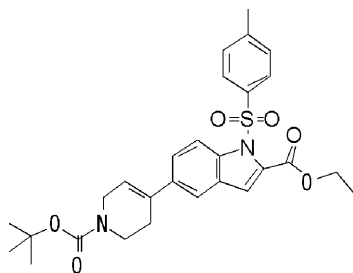
E S I (L C-M S ポジティブモード) m/z 584 [(M+H)⁺]

【0381】

工程 34

5-(1-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (1467) の合成

【化87】



5-ブromo-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (844 mg、2.0 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-

40

1-カルボン酸tert-ブチルエステル (742 mg, 2.4 mmol)、リン酸カリウム (848 mg, 4.0 mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (116 mg, 0.1 mmol) をフラスコに入れ、脱気し、窒素置換した。そこへ脱水ジオキサン (16 mL)、および水 (4 mL) を加え、80 °Cで15時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、セライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色アモルファス状の5-(1-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (1.0 g, 97.2%) を得た。

【0382】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.96 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=9.1, 1.8\text{ Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.34 (1H, s), 6.17 (1H, s), 4.34 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.02-3.98 (2H, m), 3.57-3.51 (2H, m), 2.51-2.45 (1H, m), 2.34 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.32 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 525 [(M+H) $^+$]

【0383】

工程34と同様にして、表26の化合物番号1468, 1469を合成した。

【表26】

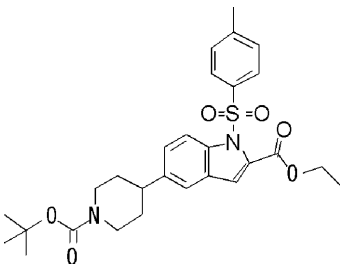
化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1468		5-(1-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-6-フルオロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル	543
1469		5-(1-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル	593

【0384】

工程35

5-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (1470) の合成

【化88】



5-(1-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (495 mg, 0.9 mmol)、5%パラジウム炭素 (100 mg)、およ

びメタノール（20 mL）の混合液を、水素雰囲気下、13時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮し、減圧濃縮で得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色アモルファス状の5-（1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イル）-1-（トルエン-4-スルホニル）-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル（315.9 mg, 64%）を得た。

【0385】

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：7.92（1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$ ）, 7.87（2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$ ）, 7.53（1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$ ）, 7.42（2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$ ）, 7.39（1H, dd, $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$ ）, 7.30（1H, s）, 4.33（2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$ ）, 4.12-4.00（2H, m）, 2.85-2.70（3H, m）, 2.35（3H, s）, 1.78-1.70（2H, m）, 1.54-1.44（2H, m）, 1.41（9H, s）, 1.31（3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$ ）

ESI（LC-MS ポジティブモード） m/z 527 $[(M+H)^+]$

【0386】

工程35と同様にして、表27の化合物番号1471、1472を合成した。

【表27】

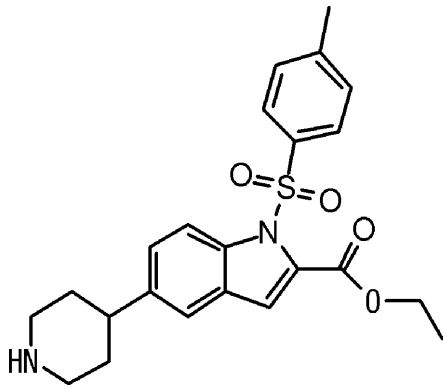
化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1471		5-({1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イル})-6-フルオロ-1-({トルエン-4-スルホニル})-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	489 [M-tert-Bu]
1472		5-({1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イル})-1-({トルエン-4-スルホニル})-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	595

【0387】

工程36

5-ピペリジン-4-イル-1-（トルエン-4-スルホニル）-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル（1473）の合成

【化 8 9】



10

5-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(362mg、0.687mmol)を酢酸エチル(4mL)および4M塩酸酢酸エチル溶液(8mL)の混合溶液に溶解し、窒素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して無色アモルファス状の5-ピペリジン-4-イル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル塩酸塩を(332mg)得た。

【0388】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.78 (1H, brs), 7.98 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.51 (1H, s), 7.44 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.38-7.36 (2H, m), 4.34 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.02-2.90 (4H, m), 2.36 (3H, s), 1.95-1.78 (5H, m), 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)

20

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 427 [(M+H) $^+$]

【0389】

工程36と同様にして、表28の化合物番号1474、1475を合成した。

【表 2 8】

化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1474		6-フルオロ-5-ピペリジン-4-イル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	445
1475		5-ピペリジン-4-イル-1-(トルエン-4-スルホニル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	495

30

40

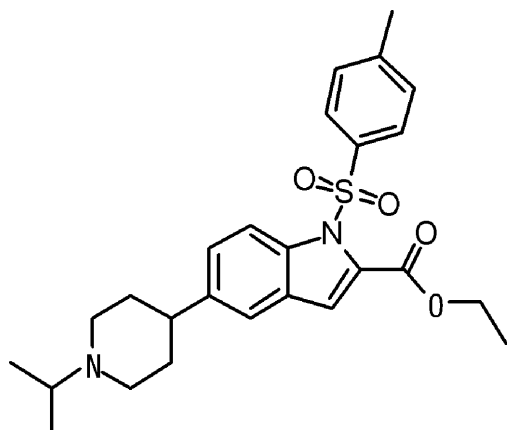
【0390】

工程 3 7

5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-

50

－ 1 H－インドール－ 2－カルボン酸エチルエステル（ 1 4 7 6 ）の合成
【化 9 0】



10

ジクロロエタン（ 4 m L ）中の 5－ピペリジン－ 4－イル－ 1－（トルエン－ 4－スルホニル）－ 1 H－インドール－ 2－カルボン酸エチルエステル塩酸塩（ 2 5 3 m g、 0 . 5 9 2 m m o l ）、トリエチルアミン（ 0 . 1 7 m L、 1 . 1 8 m m o l ）、アセトン（ 1 . 4 4 m L、 1 9 . 6 m m o l ）、酢酸（ 0 . 2 8 m L、 4 . 8 9 m m o l ）およびトリアセトキシホウ水素化ナトリウム（ 3 1 8 m g、 1 . 5 0 m m o l ）の混合物を、室温で 1 4 . 5 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で p H 9 までアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、得られた残渣をアミノゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝ 9 2 ／ 8 ～ 3 5 ／ 6 5 ）で精製し、無色ガム状の 5－（ 1－イソプロピル－ピペリジン－ 4－イル）－ 1－（トルエン－ 4－スルホニル）－ 1 H－インドール－ 2－カルボン酸エチルエステルを（ 1 9 1 m g、 6 9 % ）得た。

20

【 0 3 9 1 】

$^1\text{H-NMR}$ （ D M S O－ D ₆ ） δ : 7 . 9 1（ 1 H, d, $J = 8 . 5 \text{ Hz}$ ）、 7 . 8 7（ 2 H, d, $J = 8 . 5 \text{ Hz}$ ）、 7 . 5 2（ 1 H, d, $J = 1 . 8 \text{ Hz}$ ）、 7 . 4 2（ 2 H, d, $J = 8 . 5 \text{ Hz}$ ）、 7 . 3 9（ 1 H, dd, $J = 9 . 2, 1 . 8 \text{ Hz}$ ）、 7 . 3 1（ 1 H, s ）、 4 . 3 4（ 2 H, q, $J = 7 . 1 \text{ Hz}$ ）、 2 . 8 7（ 2 H, d, $J = 1 . 6 \text{ Hz}$ ）、 2 . 7 4－ 2 . 6 7（ 1 H, m ）、 2 . 5 6－ 2 . 5 3（ 1 H, m ）、 2 . 3 5（ 3 H, s ）、 2 . 2 1（ 2 H, dd, $J = 1 1 . 6, 5 . 8 \text{ Hz}$ ）、 1 . 7 7－ 1 . 7 4（ 2 H, m ）、 1 . 6 3－ 1 . 5 7（ 2 H, m ）、 1 . 3 1（ 3 H, t, $J = 7 . 1 \text{ Hz}$ ）、 0 . 9 8（ 6 H, d, $J = 6 . 7 \text{ Hz}$ ）

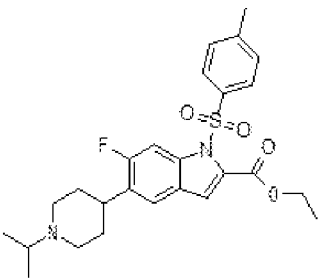
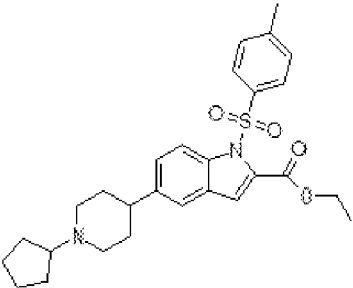
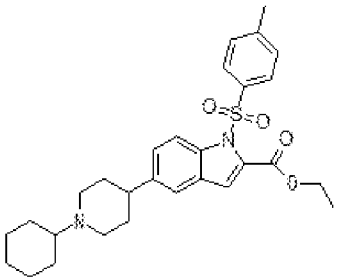
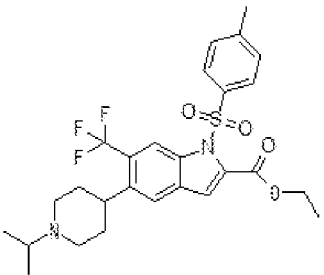
30

E S I（ L C－ M S ポジティブモード） m/z 4 6 9〔（ M + H）⁺〕

【 0 3 9 2 】

工程 3 7 と同様にして、表 2 9 の化合物番号 1 4 7 7 から 1 4 8 0 を合成した。

【表 29】

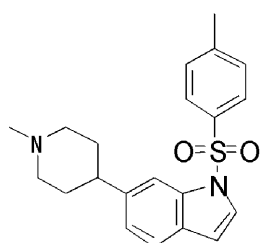
化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1477		6-フルオロ-5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	487
1478		5-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	495
1479		5-(1-シクロヘキシルピペリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	509
1480		5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	537

【0393】

工程 38

6-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール(1481)の合成

【化91】



10

20

30

40

50

亜鉛試薬の調製：マグネシウム（234 mg, 9.6 mmol）の脱水テトラヒドロフラン（THF）懸濁溶液（0.5 mL）に、4-クロロ-1-メチル-ピペリジン（8.56 mmol, 1.1 mL）の脱水テトラヒドロフラン（THF）溶液（3.5 mL）を80度で加え、1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、反応混合物を、臭化亜鉛（1.1 g, 4.8 mmol）の脱水テトラヒドロフラン（THF）（2.0 mL）と脱水1-メチル-2-ピロリジノン（0.6 mL）の混合液に滴下し、30分間攪拌した。

カップリング反応：6-ブロモ-1-（トルエン-4-スルホニル）-1H-インドール（340 mg, 0.97 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（23 mg, 0.025 mmol）および（3-ジエトキシホスフィノチオイルスルファニル-1,4-ジオキサソ-2-イル）スルファニル-ジエトキシスルファニリデン-ホスホラン（Ruphos）（47 mg, 0.1 mmol）を、反応容器に入れ、脱気し、窒素で置換した。脱水テトラヒドロフラン（THF）（5.0 mL）、および調製した亜鉛試薬の懸濁溶液を加え、70度で17時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で、反応混合物をアルカリ性にし、析出した固体をセライトでろ去した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ワックス様固体の6-（1-メチル-ピペリジン-4-イル）-1-（トルエン-4-スルホニル）-1H-インドール（293.7 mg, 82%）を得た。

【0394】

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- D_6 ） δ ：7.83（2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$ ）, 7.75（1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$ ）, 7.71（1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$ ）, 7.48（1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$ ）, 7.38（2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$ ）, 7.14（1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ）, 6.76（1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$ ）, 2.89–2.87（2H, m）, 2.61–2.52（1H, m）, 2.31（3H, s）, 2.21（3H, s）, 1.99（2H, td, $J=11.4, 5.7\text{ Hz}$ ）, 1.76–1.62（4H, m）

ESI（LC-MS ポジティブモード） m/z 369 [(M+H) $^+$]

【0395】

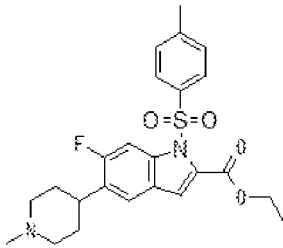
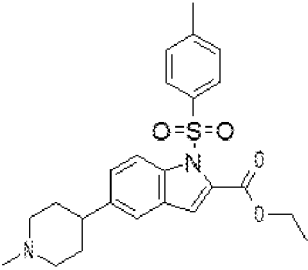
工程38と同様にして、表30の化合物番号1482、1483を合成した。

10

20

30

【表 3 0】

化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1482		6-フルオロ-5-((1-メチルピペリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	459
1483		5-((1-メチルピペリジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル	441

10

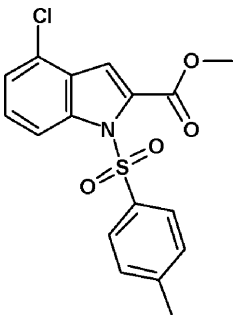
20

【0396】

工程 40

4-クロロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステル(1484)の合成

【化92】



30

4-クロロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドールのテトラヒドロフラン(THF)溶液(6 mL)に、ジイソプロピルアミン(370 μl)の脱水テトラヒドロフラン(THF)(1.5 mL)に-78℃で1.0 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液を加えて調製したリチウムジイソプロピルアミド溶液を-78℃で加え、15分間攪拌した。反応混合物にクロロギ酸メチル(169 μl)を加えた後、さらに-78℃で15分間攪拌後、-78℃で1 M 塩酸水溶液(4 mL)を加えた。反応混合物を室温に昇温し、酢酸エチル(10 mL)で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)精製し、無色固体の4-クロロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステル(591 mg、82%)を得た。

40

【0397】

E S I (L C - M S ポジティブモード) m/z 364、366 [(M+H)⁺]

【0398】

工程39と同様にして、表31の化合物番号1485から1490を合成した。

【表 3 1】

化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1485		3-フルオロ-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 メチル エステル	348
1486		6-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1-(4-トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 メチル エステル	427
1487		1-ベンゼンスルホニル-5-フルオロ-6-モルホ リン-4-イルメチル-1H-インドール-2-カルボ ン酸 エチル エステル	447
1488		1-ベンゼンスルホニル-5-(4-tert-ブトキシカ ルボニルピペラジン-4-イルメチル)-1H-イン ドール-2-カルボン酸 エチル エステル	528
1489		1-ベンゼンスルホニル-6-(tert-ブチル-ジフェ ニル-シラニルオキシメチル)-1H-インドール -2-カルボン酸 メチル エステル	584
1490		1-ベンゼンスルホニル-5-(4-tert-ブトキシカ ルボニルピペラジン-4-イルメチル)-1H-イン ドール-2-カルボン酸 エチル エステル	528

【0399】

工程 40

(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ヒドラジン二塩酸塩(1491)の合成

10

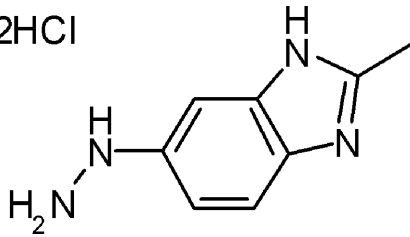
20

30

40

【化 9 3】

2HCl



5-アミノ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール塩酸塩（16.51 g）を濃塩酸（200 mL）の溶解し、0度に冷却した。この混合液に亜硝酸ナトリウム（7.59 g）の水溶液（15 mL）を、0度で20分間かけて滴下し、20分間攪拌した。その後、塩化スズ（II）二水和物（55.7 g）の濃塩酸溶液（20 mL）を、0度で1時間かけて滴下し、滴下後30分間攪拌した。析出した固体をろ取し、水で洗浄、乾燥し、粗（2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル）-ヒドラジン二塩酸塩を得た。

【0400】

ESI（LC-MS ポジティブモード） m/z 163 [(M+H)⁺]

【0401】

工程40と同様にして、表32中の化合物番号1492から1496を合成した。

【表 3 2】

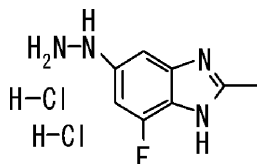
化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1492		(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ヒドラジン 二塩酸塩	177
1493		(2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ヒドラジン 二塩酸塩	191
1494		(2-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ヒドラジン 二塩酸塩	191
1495		(2-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ヒドラジン 二塩酸塩	217
1496		(2-ベンジル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ヒドラジン 二塩酸塩	239

【0402】

工程 4 1

（7-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル）-ヒドラジン二塩酸塩（1497）の合成

【化 9 4】



10

20

30

40

50

酢酸パラジウム（1.2 mg、0.0052 mmol）、2-ジシクロヘキシルホスフィノー-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル（X-PHOS）（4.2 mg、0.0088 mmol）をtert-アミルアルコール（2.4 μ l、0.022 mmol）、N-メチルモルホリン（0.05 mL）に溶解し、窒素雰囲気下、60℃5分間加熱撹拌し、触媒を調製した。

別反応容器で、窒素雰囲気下、7-フルオロ-2-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン（100 mg、0.44 mmol）、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（190 mg、1.1 mmol）、ベンゾフェノンヒドラゾン（94.3 mg、0.48 mmol）をN-メチルモルホリン（0.5 mL）に溶解し、調製した触媒を含む溶液を加え脱気した後、窒素雰囲気下、100℃で2時間加熱撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、6 M塩酸水溶液（0.5 mL）を加え、有機層を分離し、減圧濃縮し、粗N-ベンズヒドリリデン-N'-（7-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル）-ヒドラジンを得た。ここで得られた粗生成物は、精製することなく、次反応に用いた。

粗N-ベンズヒドリリデン-N'-（7-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル）-ヒドラジン（325 mg）、エタノール（0.7 mL）の混合液に、濃塩酸（0.7 mL）を加え、59℃から64℃で1時間半撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、析出した固体を濾取、乾燥し、7-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル）-ヒドラジン二塩酸塩（90 mg、80%）を得た。

【0403】

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- D_6 ） δ : 7.11（1.0H, d, $J=1.8\text{ Hz}$ ）, 6.99（1.0H, dd, $J=12.4, 1.8\text{ Hz}$ ）, 2.69（3.1H, s）

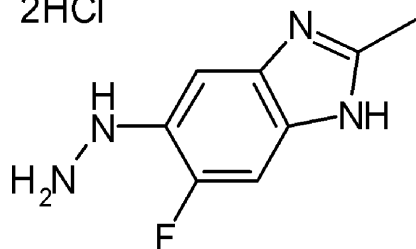
ESI（LC-MS ポジティブモード） m/z 181 [(M+H) $^+$]

【0404】

工程41と同様にして、6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル）-ヒドラジン二塩酸塩（1498）を合成した。

【化95】

2HCl



【0405】

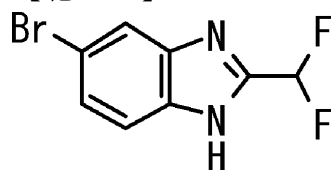
ESI（LC-MS ポジティブモード） m/z 181 [(M+H) $^+$]

【0406】

工程42

6-ブロモ-2-ジフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール（1499）の合成

【化96】



4-ブロモフェニレンジアミン（935 mg, 5.0 mmol）とジフルオロ酢酸（0.47 mL, 7.5 mmol, 1.5 eq.）を5 M塩酸水溶液（10 mL）に溶解し、100℃で24時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、5 M水酸化ナトリウム水溶液（10 mL）を加え、アルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去、濃縮後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィーで精製し、薄黄色固体の6-ブロモ-2-ジフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール (1.0 g, 85.4%) を得た。

【0407】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 13.51 (1H, br s), 7.86 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=8.5, 1.8\text{ Hz}$), 7.41-7.14 (1H, m)

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 247, 249 [(M+H) $^+$]

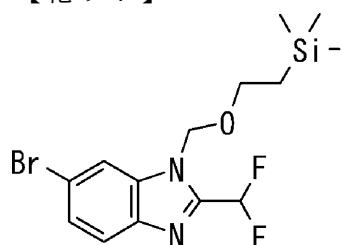
【0408】

工程43

6-ブロモ-2-ジフルオロメチル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール (1500) の合成

10

【化97】



6-ブロモ-2-ジフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール (1.0 g, 4.27 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.9 mL, 10.6 mmol, 2.5 eq.) の脱水ジクロロメタン溶液 (22 mL) に、(2-クロロメトキシ-エチル)-トリメチルシラン (1.1 mL, 6.4 mmol, 1.5 eq.) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色固体の6-ブロモ-2-ジフルオロメチル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール (1.37 g, 85%) を得た。

20

【0409】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.07-8.02 (1H, m), 7.78-7.74 (1H, m), 7.60-7.28 (2H, m), 5.76 (2H, s), 3.52 (2H, td, $J=8.4, 2.6\text{ Hz}$), 0.83 (2H, td, $J=8.4, 2.6\text{ Hz}$), -0.10 (9H, s)

30

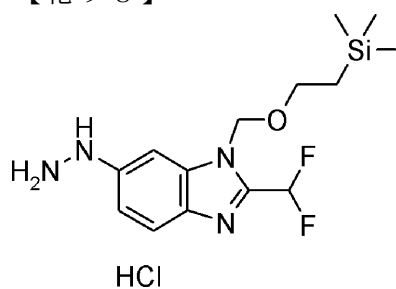
ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 377, 379 [(M+H) $^+$]

【0410】

工程44

2-ジフルオロメチル-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ヒドラジン塩酸塩 (1501) の合成

【化98】



40

6-ブロモ-2-ジフルオロメチル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール (754 mg, 2.0 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (92 mg, 0.1 mmol), 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル (X-PH

50

OS) (143 mg, 0.3 mmol)、炭酸セシウム (1.3 g, 4.0 mmol)、およびカルバジン酸tertブチル (794 mg, 6.0 mmol) をフラスコに入れ、脱気、アルゴン置換した。脱水トルエン (8.0 mL) を加え、100℃で20時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、セライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮し、減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、薄黄色ガム状のtert-ブトキシカルボニル化されたヒドラジン (220 mg, 26%) を得た。ここで得られたtert-ブトキシカルボニル化されたヒドラジンの酢酸エチル溶液 (3.0 mL) に、4 M 塩酸酢酸エチル溶液 (6.0 mL) を加え、室温で1時間半攪拌した。析出した固体をろ過、酢酸エチルで洗浄、乾燥し、黄色固体の粗 [2-ジフルオロメチル-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル] -ヒドラジン塩酸塩を得た。ここで得られた粗生成物は、精製することなく、次の反応に用いた。

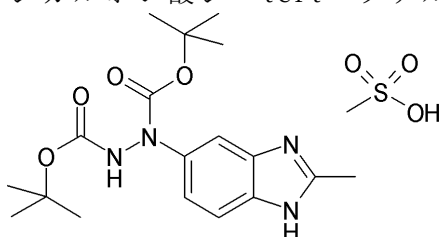
10

【0411】

ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 329 [(M+H)⁺]

【0412】

1-(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ヒドラジン-1, 2-ジカルボン酸ジ-tert-ブチルメシル酸塩の合成



20

工程 A

5-ヨード-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール (10 g, 39 mmol)、トリメトキシメタン (200 mL)、クロロトリメチルシラン (0.075 mL, 0.59 mmol) の混合溶液を窒素雰囲気下、100℃で溶媒を留去させながら5時間加熱攪拌した (反応転換率97%)。反応混合物を40℃に冷却した後、カリウムtert-ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液 (0.87 mL, 0.87 mmol) を加え、減圧濃縮し、粗1-ジメトキシメチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾールを得た。

30

【0413】

工程 B

粗1-ジメトキシメチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾールのテトラヒドロフラン (79 mL) の混合溶液に1.06 M シクロヘキシルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (44 mL, 47 mmol) を加え、窒素雰囲気下-20℃で2時間攪拌した。反応混合物にアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (10.7 g, 46 mmol) のトルエン (40 mL) 溶液を加え、窒素雰囲気下、-20℃で1時間、0℃で1時間攪拌した (反応転換率96%)。反応混合物に15%塩化アンモニウム水溶液 (60 mL) を加え、酢酸イソプロピル-ヘプタン (1-1, 50 mL) 溶液で抽出し、有機層を2%炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄した後、1-メチル-ピロリジン-2-オン (15 mL) を加え、減圧濃縮し、粗1-(1-(ジメトキシメチル)-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ヒドラジン-1, 2-ジカルボン酸ジ-tert-ブチルの1-メチル-ピロリジン-2-オン溶液 (48 mL) を得た。

40

【0414】

この粗1-(1-(ジメトキシメチル)-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ヒドラジン-1, 2-ジカルボン酸ジ-tert-ブチルの1-メチル-ピロリジン-2-オン溶液 (16 mL) に酢酸イソプロピル (61 mL)、水 (0.2 mL)、メシル酸 (0.87 mL) を加え40℃で2時間攪拌した。5℃に冷却した後、析出した固体を濾取、乾燥し、1-(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ヒドラジン-1, 2-ジカルボン酸ジ-tert-ブチルメシル酸塩 (4.3 g, 73%)

50

)を得た。

【0415】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.87 (1.0H, m), 7.69–7.53 (2.0H, m), 2.84 (3.0H, s), 2.70 (3.0H, s), 1.52–1.47 (18H, m)

【0416】

工程Aにおいて、クロロトリメチルシランの代わりにマグネシウムクロリドを用いて粗1-ジメトキシメチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾールを調製した(反応転換率98%)。

【0417】

工程Aにおいて、クロロトリメチルシランの代わりにリチウムクロリドを用いて粗1-ジメトキシメチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾールを調製した(反応転換率98%)。

【0418】

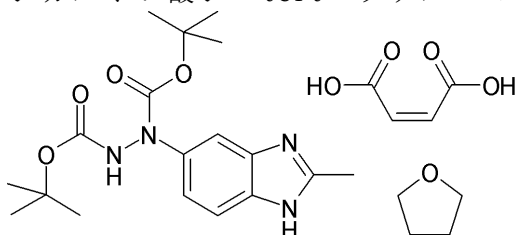
工程Aにおいて、クロロトリメチルシランの代わりに安息香酸を用いて粗1-ジメトキシメチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾールを調製した(反応転換率97%)。

【0419】

工程Bにおいて、シクロヘキシルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液の代わりにイソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液を用いて粗1-(1-(ジメトキシメチル)-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ヒドラジン-1,2-ジカルボン酸ジ-tert-ブチルを調製した(反応転換率96%)。

【0420】

1-(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ヒドラジン-1,2-ジカルボン酸ジ-tert-ブチル マレイン酸塩テトラヒドロフラン和物の合成



工程Bにおいて、メシル酸、酢酸イソプロピルの代わりにテトラヒドロフラン、マレイン酸、ヘプタンを用いることで1-(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ヒドラジン-1,2-ジカルボン酸ジ-tert-ブチル マレイン酸塩テトラヒドロフラン和物を調製した(収率62%)。

【0421】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.77 (1.0H, m), 7.64–7.53 (2.0H, m), 6.26 (2.0H, s), 3.74–3.71 (4.0H, m), 2.80 (3.0H, s), 1.90–1.85 (4.0H, m), 1.51–1.48 (18H, m)

【0422】

工程45

1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル(1502)の合成

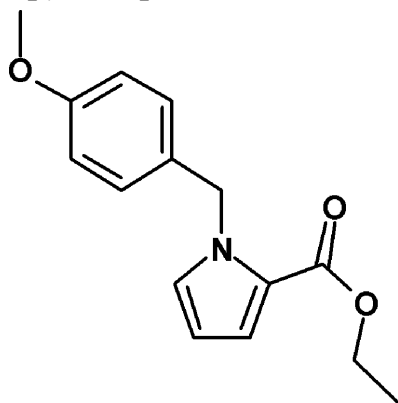
10

20

30

40

【化 9 9】



10

ヘキサンで洗浄した 60% 油性水素化ナトリウム (362 mg) を脱水 N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) に懸濁させ、アルゴン気流下、0 °C で 1 H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル (1.05 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 溶液 (15 mL) を滴下した。反応混合物を 25 °C で 1 時間攪拌後、0 °C で 4-メトキシベンジルクロリド (1.5 mL) を加え、反応混合物をさらに 25 °C で 10 時間攪拌した。反応混合物に水 (約 10 g) を加え、酢酸エチル (20 mL) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (60 mL) で洗浄後、有機層を濃縮し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、黄色油状物質 (1.64 g、83%) を得た。

20

【0423】

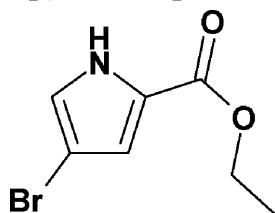
ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 260 [(M+H)⁺]

【0424】

工程 46

4-ブロモ-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル (1503) の合成

【化 100】



30

1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル (10 g) を四塩化炭素 (50 mL) に溶解し、氷冷下、臭素の四塩化炭素溶液 (50 mL) を 30 分間かけて滴下した。反応混合物を 25 度で 1 時間攪拌後、懸濁の反応混合物を氷冷下、10% ナトリウムエトキシドエタノール溶液 (100 mL) に 20 分間かけて滴下した。溶媒を減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル (40 mL) と水 (20 mL) で希釈した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄後、有機層を濃縮し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、褐色固体 (10 g、99%) を得た。

40

【0425】

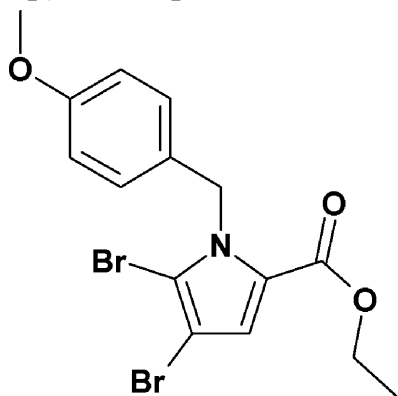
ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 218、220 [(M+H)⁺]

【0426】

工程 47

4, 5-ジブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル (1504) の合成

【化 1 0 1】



10

1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル (2 g) の脱水 N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 溶液 (8 mL) に N-ブロモスクシンイミド (2.7 g) の脱水 N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 溶液 (9 mL) を、アルゴン気流下 0 °C で滴下した。反応混合物をさらに 0 °C で攪拌後、反応混合物に水 (20 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (70 mL) で洗浄後、有機層を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、淡褐色油状物質の 4, 5-ジブromo-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル (2.99 g、92%) を得た。

20

【0 4 2 7】

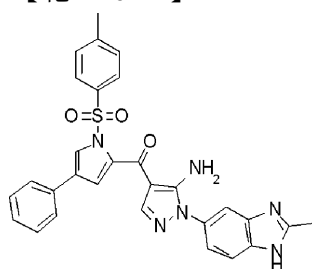
E S I (L C-M S ポジティブモード) m/z 416, 418, 420 [(M+H)⁺]

【0 4 2 8】

工程 4 8

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-フェニル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン (1505) の合成

【化 1 0 2】



30

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-ブromo-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン (57 mg)、塩化パラジウムビストリフェニルホスフィン錯体 (10 mg)、フェニルボロン酸 (37 mg) に 1 M 炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.5 mL) とジオキサン (1.5 mL) を加え、マイクロ波反応装置で 10 分間 140 °C で反応させた。反応混合物を水 (5 mL) で希釈後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮後、HPLC で精製し、溶離液を PLHC O3 カートリッジ (PolymerLab s 社製) で脱塩後、減圧濃縮し黄色粉末の [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-フェニル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン (15 mg、26%) を得た。

40

【0 4 2 9】

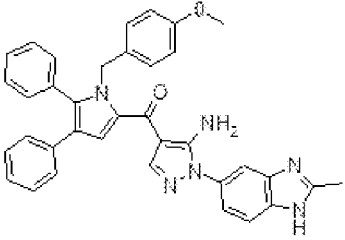
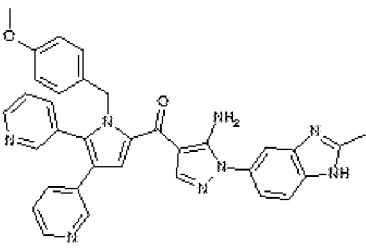
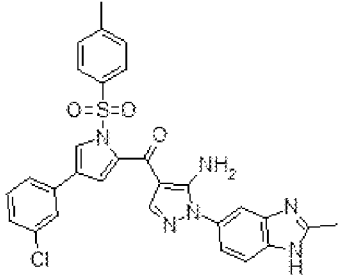
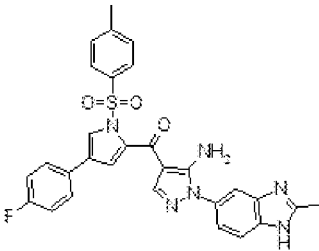
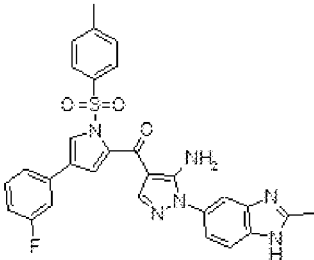
E S I (L C-M S ポジティブモード) m/z 537 [(M+H)⁺]

【0 4 3 0】

50

工程４８と同様にして、表３３の化合物番号１５０６から１５１０、１５９１から１５９８を合成した。

【表３３】

化合物 No.	構造	化合物名	m/z
1506		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[1-(4-メトキシベンジル)-4,5-ジフェニル-1Hピロール-2-イル]-メタノン	579
1507		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[1-(4-メトキシベンジル)-4,5-ジピリジン-3-イル-1Hピロール-2-イル]-メタノン	581
1508		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[4-(3-クロロフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1Hピロール-2-イル]-メタノン	571, 573
1509		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[4-(4-フルオロフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1Hピロール-2-イル]-メタノン	555
1510		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1Hピラゾール-4-イル]-[4-(3-フルオロフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1Hピロール-2-イル]-メタノン	555

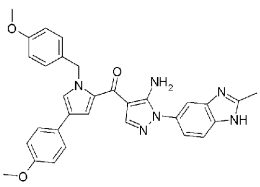
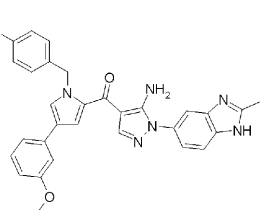
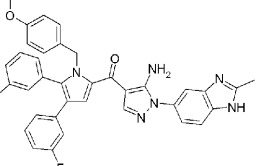
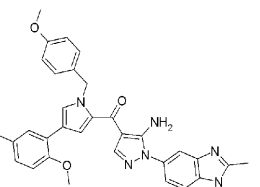
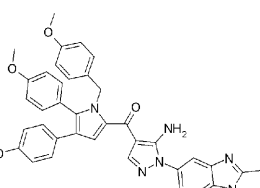
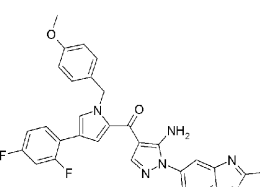
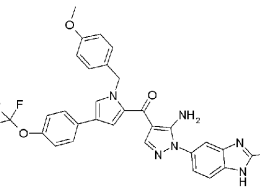
10

20

30

40

50

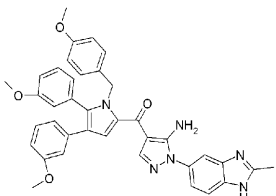
1591		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(4-メトキシベンジル)-4-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン	533
1592		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(4-メトキシベンジル)-4-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン	533
1593		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4,5-ビス-(3-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン	615
1594		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン	551
1595		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(4-メトキシベンジル)-4,5-ビス-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン	639
1596		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン	539
1597		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1-(4-メトキシベンジル)-4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン	589

10

20

30

40

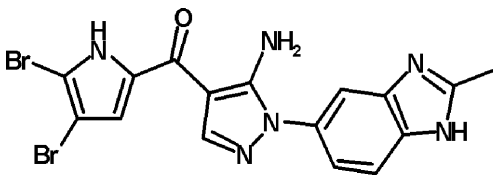
1598		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,5-ジブロモ-1H-ピロール-2-イル)-メタノール	439
------	---	---	-----

【0431】

実施例201

[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,5-ジブロモ-1H-ピロール-2-イル)-メタノールの合成

【化103】



[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,5-ジブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2-イル)-メタノール (317 mg) を酢酸エチル/硫酸 (4/1、5 mL) に溶解し、80℃で4時間攪拌した。反応混合物を氷冷下、5 M 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性 (pH 11) とし、反応混合物を酢酸エチル/テトラヒドロフラン (THF) (10 mL) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (5 mL) で洗浄後、有機層を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製し、褐色固体 (135 mg、54%) を得た。

【0432】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12.88 (1H, s), 12.46 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.56-7.54 (1H, m), 7.27-7.26 (3H, m), 6.90 (1H, t, $J=14.2$ Hz), 2.53 (3H, s)

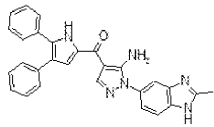
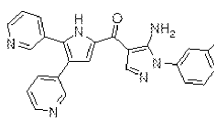
ESI (LC-MS ポジティブモード) m/z 463, 465, 467 [(M+H) $^+$]

【0433】

実施例202、203

実施例201と同様にして、表34の実施例202、203、240から246の化合物を合成した。

【表34】

実施例	構造	化合物名	m/z	$^1\text{H-NMR}$
202		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,5-ジフエニル-1H-ピロール-2-イル)-メタノール	459	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 8.22 (1H, s), 7.73-7.64 (3H, m), 7.60-7.51 (2H, m), 7.45-7.38 (3H, m), 7.37-7.18 (9H, m), 2.61 (3H, s).
203		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,5-ジピリジン-3-イル-1H-ピロール-2-イル)-メタノール	461	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12.39 (1H, s), 8.56 (1H, dd, $J=7.9, 2.1$ Hz), 8.52 (1H, dd, $J=4.7, 1.1$ Hz), 8.43 (1H, dd, $J=4.7, 1.6$ Hz), 8.38 (1H, s), 7.81 (1H, dt, $J=7.9, 1.9$ Hz), 7.72 (1H, dt, $J=8.0, 2.0$ Hz), 7.63-7.59 (2H, m), 7.42 (1H, t, $J=3.7$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J=8.5, 3.7$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J=8.6, 2.0$ Hz), 6.98 (2H, br s), 2.54 (3H, s).

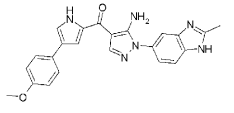
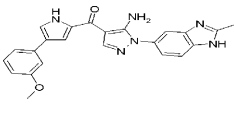
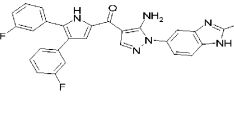
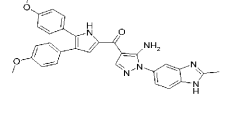
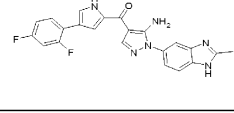
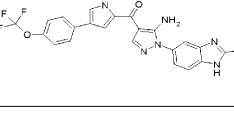
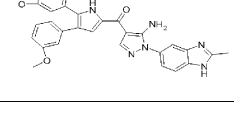
10

20

30

40

50

240		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタンオン	413	11.9 (1H, br s), 7.64-7.62 (2H, m), 7.56 (1H, m), 7.51 (1H, m), 7.33-7.31 (3H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 6.96 (1H, m), 6.90 (2H, m), 6.75-6.73 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.60 (3H, s)
241		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタンオン	413	11.9 (1H, br s), 7.69-7.62 (2H, m), 7.56 (1H, m), 7.51 (1H, m), 7.33-7.31 (3H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 6.96 (1H, m), 6.90 (2H, m), 6.75-6.73 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.60 (3H, s)
242		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4,5-ビス-(3-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタンオン	495	7.67 (1H, m), 7.41-7.28 (3H, m), 7.25-7.23 (2H, m), 7.16-7.14 (2H, m), 7.10-7.05 (2H, m), 6.99-6.95 (1H, m), 2.65 (3H, s)
243		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4,5-ビス-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタンオン	519	8.19 (1H, m), 7.66-7.64 (2H, m), 7.38-7.34 (3H, m), 7.25-7.23 (2H, m), 7.14 (1H, m), 6.91-6.84 (4H, s), 3.80 (3H, s), 3.76 (3H, s), 2.61 (3H, s)
244		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタンオン	419	8.30 (1H, m), 7.96-7.89 (1H, m), 7.69 (2H, m), 7.47-7.45 (2H, m), 7.42-7.39 (1H, m), 7.26-7.21 (1H, m), 7.12-7.08 (1H, m), 2.60 (3H, s)
245		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタンオン	467	12.5 (1H, br s), 11.9 (1H, br s), 8.39 (1H, m), 7.89-7.87 (2H, m), 7.64-7.55 (4H, m), 7.33-7.31 (3H, m), 6.91-6.85 (2H, m), 2.54 (3H, s)
246		[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4,5-ビス-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタンオン	519	12.5 (1H, br s), 11.9 (1H, br s), 7.65-7.63 (1H, m), 7.58-7.55 (1H, m), 7.31-7.28 (1H, m), 7.25-7.18 (3H, m), 7.07 (1H, m), 6.96-6.86 (6H, m), 6.80-6.78 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.69 (3H, s), 2.53 (3H, s)

10

20

【0434】

薬理学的試験法

1. FGFR1のエンザイムの阻害活性

FGFR1阻害活性は、ヒトFGFR1エンザイム（カルナバイオサイエンス社製cat 08-133）を用い、ビオチン化ペプチド（EGPWLEEEEA YGWMD F）のリン酸化反応の阻害活性により測定した。リン酸化ビオチン化ペプチドの検出は、ユーロピウムクリプテートを結合させた抗リン酸化チロシン抗体およびアロフィコシアニンの誘導体であるXL665を結合させたストレプトアビジンを用いた時間分解蛍光測定法で行い、被検物質を含まない対照群に対する阻害率より50%阻害濃度（IC₅₀値）を算出した。

30

【0435】

2. FGFR2のエンザイムの阻害活性

FGFR2阻害活性は、baculovirus発現系で調製したヒトFGFR2エンザイムを用い、ビオチン化ペプチド（EGPWLEEEEA YGWMD F）のリン酸化反応の阻害活性により測定した。リン酸化ビオチン化ペプチドの検出は、ユーロピウムクリプテートを結合させた抗リン酸化チロシン抗体およびアロフィコシアニンの誘導体であるXL665を結合させたストレプトアビジンを用いた時間分解蛍光測定法で行い、被検物質を含まない対照群に対する阻害率より50%阻害濃度（IC₅₀値）を算出した。

40

【0436】

3. FGFR3のエンザイムの阻害活性

FGFR3阻害活性は、ヒトFGFR3エンザイム（カルナバイオサイエンス社製cat 08-135）を用い、ビオチン化ペプチド（EGPWLEEEEA YGWMD F）のリン酸化反応の阻害活性により測定した。リン酸化ビオチン化ペプチドの検出は、ユーロピウムクリプテートを結合させた抗リン酸化チロシン抗体およびアロフィコシアニンの誘導体であるXL665を結合させたストレプトアビジンを用いた時間分解蛍光測定法で行い、被検物質を含まない対照群に対する阻害率より50%阻害濃度（IC₅₀値）を算出した。

【0437】

50

試験結果

F G F R 1 阻害作用（I C₅₀ が 0.3 μM 以下）を有する化合物：

実施例 1-14、16-18、23-25、27-32、35-62、64-87、
89-108、110、112-125、130-161、163-175、
177-191、192-201

【0438】

F G F R 2 阻害作用（I C₅₀ が 0.3 μM 以下）を有する化合物：

実施例 1-14、16-62、64-108、110、112-126、128-150
、152-161、163-191、192-201

【0439】

F G F R 3 阻害作用（I C₅₀ が 0.3 μM 以下）を有する化合物：

実施例 1-3、5-9、12-13、25、27-29、32、36、38-50、52
-54、56、61、64-67、69-72、74-81、85-87、89、91-
100、102-108、110、112-121、123-125、132-150、
152-161、163-169、174-176、178、180-187、189-
191、192、194-200

【表 3 5】

実施例	FGFR1	FGFR2	FGFR3	実施例	FGFR1	FGFR2	FGFR3
1	0.0050	0.023	0.018	67	0.029	0.025	0.082
3	0.0053	0.0055	0.013	68	0.23	0.20	0.40
5	0.028	0.0056	0.038	69	0.023	0.016	0.060
6	0.0027	0.0032	0.0054	71	0.060	0.027	0.13
7	0.0030	0.0043	0.0067	72	0.045	0.021	0.082
12	0.031	0.0085	0.50	73	0.076	0.036	0.80
16	0.042	0.031	0.36	74	0.050	0.026	0.23
21	0.46	0.064	50	75	0.043	0.022	0.086
27	0.030	0.0054	0.0031	79	0.018	0.010	0.027
28	0.099	0.021	0.21	81	0.018	0.012	0.045
29	0.093	0.019	0.35	82	0.024	0.0083	0.37
38	0.015	0.023	0.077	83	0.057	0.014	0.67
39	0.010	0.015	0.046	85	0.022	0.0055	0.094
40	0.00081	0.012	0.0037	87	0.062	0.014	0.090
42	0.0096	0.023	0.034	90	0.075	0.040	0.38
43	0.017	0.017	0.070	91	0.039	0.018	0.077
47	0.0027	0.0043	0.0054	92	0.009	0.0062	0.032
48	0.030	0.0089	0.11	93	0.043	0.039	0.015
50	0.042	0.026	0.15	96	0.033	0.038	0.068
52	0.016	0.0086	0.21	98	0.011	0.017	0.065
53	0.043	0.021	0.15	102	0.048	0.039	0.16
54	0.089	0.042	0.19	104	0.036	0.031	0.14
56	0.051	0.034	0.18	107	0.0069	0.0084	0.018
57	0.26	0.086	0.58	114	0.00032	0.012	0.012
60	0.077	0.022	0.32	115	0.00067	0.0085	0.030
62	0.035	0.016	0.36	121	0.087	0.11	0.13
64	0.022	0.012	0.16	124	0.011	0.012	0.041
66	0.025	0.048	0.043	126	0.39	0.26	2.1

10

20

30

実施例	FGFR1	FGFR2	FGFR3
127	0.98	0.51	5.5
131	0.21	0.067	<u>9.8</u>
132	0.0014	0.0034	0.0035
133	0.0051	0.026	0.19
134	0.0020	0.012	0.035
137	0.0064	0.019	0.026
138	0.0042	0.006	0.0056
139	0.0085	0.029	0.018
141	0.0025	0.0040	0.0016
145	0.0038	0.0091	0.010
149	0.024	0.20	0.28
150	0.0029	0.065	0.079
151	0.082	0.32	0.92
153	0.0079	0.011	0.036
154	0.066	0.038	0.13
155	0.0018	0.0063	0.0012
157	0.0016	0.0048	0.012
158	0.0014	0.0046	0.010
159	0.070	0.028	0.19
163	0.018	0.0036	0.019
164	0.0030	0.010	0.0084
166	0.040	0.015	0.080
168	0.048	0.021	0.079
169	0.03	0.015	0.14
170	0.15	0.056	0.95
177	0.12	0.11	0.38
178	0.033	0.020	0.077
182	0.060	0.029	0.18

実施例	FGFR1	FGFR2	FGFR3
185	0.0055	0.0040	0.029
187	0.046	0.016	0.25
188	0.091	0.026	1.3
189	0.038	0.0076	0.10
190	0.034	0.0055	0.094
192	0.031	0.020	0.11
193	0.14	0.078	0.37
196	0.0029	0.0094	0.13
198	0.021	0.020	0.090
199	0.027	0.018	0.12
200	0.056	0.021	0.068
201	0.26	0.066	1.4
203	1.7	0.393	1.8
204	0.091	0.057	0.37
207	3.6	1.9	7.9
210	0.092	0.037	0.33
213	0.045	0.026	0.15
222	0.053	0.017	0.21
225	0.053	0.028	0.26
229	0.036	0.010	0.35
232	0.056	0.22	0.26
233	0.210	0.35	0.88
239	2.8	0.538	4.0
240	0.85	0.18	3.18
249	0.038	0.022	0.082
250	0.095	0.040	0.32
251	0.077	0.032	0.23

10

20

30

40

【産業上の利用可能性】

【0440】

本発明により、FGFRファミリーキナーゼ阻害作用を有する化合物が提供される。また、本発明により、癌（例えば、乳癌、急性骨髄性白血病、膵臓癌、膀胱癌、前立腺癌、食道癌、血管新生、胃癌、子宮体癌、卵巣癌、脳腫瘍（グリオブラストーマを含む。）、大腸癌、多発性骨髄腫、肝細胞癌、肺癌（小細胞性肺癌および非小細胞性肺癌を含む。）および甲状腺癌など）の予防および／または治療のための医薬が提供される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 491/056 (2006.01)	C 0 7 D 491/056	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/695 (2006.01)	A 6 1 K 31/695	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
C 0 7 F 7/10 (2006.01)	C 0 7 F 7/10	V

- (74)代理人 100160923
弁理士 山口 裕孝
- (74)代理人 100119507
弁理士 刑部 俊
- (74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
- (74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100130845
弁理士 渡邊 伸一
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 高 直樹
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 大森 正幸
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 高見 京子
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 松下 正行

- 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 番地 中外製薬株式会社内
 (72)発明者 早瀬 忠克
 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 番地 中外製薬株式会社内
 (72)発明者 兵藤 郁美
 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 番地 中外製薬株式会社内
 (72)発明者 河内 雅美
 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 番地 中外製薬株式会社内
 (72)発明者 西井 広樹
 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 番地 中外製薬株式会社内
 (72)発明者 海老池 啓達
 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 番地 中外製薬株式会社内
 (72)発明者 中西 義人
 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 番地 中外製薬株式会社内
 (72)発明者 三尾 俊之
 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 番地 中外製薬株式会社内
 (72)発明者 ワン リーシャ
 中華人民共和国 シャンハイ シピン ロード レーン 1 9 5 0 ナンバー 2 0 - 1 0 1
 (72)発明者 チャオ ウェイリィ
 中華人民共和国 シャンハイ バオチェン ロード ナンバー 1 5 5 1 7 - 4 0 1
- F ターム(参考) 4C050 AA01 AA08 BB04 CC17 DD10 EE01 FF02 GG01 GG02 HH04
 4C063 AA03 AA05 BB01 BB02 BB03 BB04 BB08 CC26 CC28 CC54
 CC62 CC76 CC79 CC92 CC94 DD06 DD22 EE01
 4C065 AA05 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK04 LL01 PP09
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC39 BC41 BC50 BC73 BC84 CB05
 CB22 DA44 GA02 GA03 GA07 GA08 GA10 GA12 MA01 MA04
 NA14 ZB26 ZB27 ZC80
 4H049 VN01 VP01 VQ04 VQ60 VR24 VW02