

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6185660号

(P6185660)

(45) 発行日 平成29年8月23日 (2017. 8. 23)

(24) 登録日 平成29年8月4日 (2017. 8. 4)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/42 (2006. 01)

C O 7 D 209/42

C O 7 D 209/22 (2006. 01)

C O 7 D 209/22

C O 7 D 403/10 (2006. 01)

C O 7 D 403/10

C S P

C O 7 D 231/56 (2006. 01)

C O 7 D 231/56

C

C O 7 D 405/14 (2006. 01)

C O 7 D 405/14

請求項の数 14 (全 132 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-517558 (P2016-517558)
 (86) (22) 出願日 平成26年9月22日 (2014. 9. 22)
 (65) 公表番号 特表2016-534026 (P2016-534026A)
 (43) 公表日 平成28年11月4日 (2016. 11. 4)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/070092
 (87) 国際公開番号 W02015/044072
 (87) 国際公開日 平成27年4月2日 (2015. 4. 2)
 審査請求日 平成28年3月25日 (2016. 3. 25)
 (31) 優先権主張番号 13186458.9
 (32) 優先日 平成25年9月27日 (2013. 9. 27)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラッセ124
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (72) 発明者 バラード, テレサ・マリア
 フランス国、エフ-68480 ルター、
 リュ・ドゥ・キフィ 12
 (72) 発明者 グレープケ・ツビンデン, カトリン
 スイス国、ツューハー-4410 リース
 タル、ラウビベルクシュトラッセ 61
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インドール及びインダゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下：

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - イン
 ドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
) ベンジル) - N - ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - イン
 ドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - イン
 ダ
 ゴール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
) ベンジル) - N - ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - イン
 ダ
 ゴール - 3 - カルボキサミド

4 , 6 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H -
 イン
 ドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
) ベンジル) - N - ((3 R S , 4 S R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン

10

20

- 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
- ベンジル) - N - ((3 R S , 4 S R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン
- 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - [(3 S , 4 R) - 4 - メトキシオキサラン - 3 - イル] - 1 - [
- [4 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボ
- キサミド
- N - (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル -
- 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- (R) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベン
- 10 ジル) - N - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カ
- ルボキサミド
- N - シクロブチル - 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 -
- イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) -
- N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミ
- ド
- 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) -
- N - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) -
- 20 N - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 1 - (4 - カルバモイルベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((3 R S , 4 S R) - 3 -
- ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキ
- サミド
- 1 - (4 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((3 R S , 4 S R) - 3 - ヒドロ
- キシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
-) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) - 1 H - インド
- ール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
- 30) ベンジル) - N - ((1 S R , 2 S R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルシクロヘキシル
-) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
-) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 3
- カルボキサミド
- N - シクロヘキシル - 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H -
- ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
- 40) ベンジル) - N - ((3 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3
- イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
-) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3
- カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
-) ベンジル) - N - ((1 S R , 2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルシクロヘキシル
-) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
-) ベンジル) - N - ((1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) - 1 H - インド
- ール - 3 - カルボキサミド
- N - (2 , 2 - ジフルオロシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4
- 50

- (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

10

1 - (4 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

20

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

30

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (3 - クロロベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (3 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

40

4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

50

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 7 - メチル
- 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール
- 3 - カルボキサミド

1 - ベンジル - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル)
- 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 7 - メチル - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 3 -
カルボキサミド

4 - フルオロ - 7 - メチル - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 -
カルボキサミド

10

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 -
(3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カル
ボキサミド

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシテトラヒド
ロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イ
ル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシテトラヒド
ロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル)
メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

20

4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキ
シル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - イ
ンドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R)
- 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 -
カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシテトラヒド
ロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((1
- メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール -
3 - カルボキサミド

30

4 , 5 - ジフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 -
(4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3
- カルボキサミド

4 , 5 - ジフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 -
((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) -
1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 -
(メチルカルバモイル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

40

4 , 5 - ジフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 -
(4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール -
3 - カルボキサミド

4 , 5 - ジフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 -
(4 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3
- カルボキサミド

4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - N - ((3 S , 4 R) 又は (3 R , 4 S) - 3 - ヒ
ドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピ
ラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒ

50

ドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R)) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((3 S , 4 R) 又は (3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

4 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

4 , 7 - ジフルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

4 , 7 - ジフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - カルバモイルベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - ((6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (チアゾール - 2 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

10

20

30

40

50

1 - (3 - カルバモイルベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (メチルスルホニル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - ((4 - フルオロ - 3 - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルカルバモイル) - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル) フェニルカルバミン酸エチル

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (3 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (3 - (ジメチルカルバモイル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 , 6 - ジヒドロ - 6 - オキソピリジン - 2 - イル) ベンジル) - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

2 - [4 - フルオロ - 1 - [[2 - フルオロ - 4 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) フェニル] メチル] インドール - 3 - イル] - N - [(3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキソキサン - 4 - イル] アセトアミド

2 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセトアミド

4 , 7 - ジフルオロ - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 , 7 - ジフルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 - ヒドロキシシクロプロピル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - ((4 - フルオロ - 3 - (2 - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル) - N - メチルベンズアミド

4 - ((4 - フルオロ - 3 - (2 - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル

10

20

30

40

50

アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 1 - イル)メチル) - N - メチルベンズアミド

N - ((1 R , 2 S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - ((1 S , 2 R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - ((1 R , 2 S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

10

N - ((1 S , 2 R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - ((エンド) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

7 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

20

7 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

7 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

7 - エチル - 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

7 - エチル - 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

30

4 - フルオロ - N - メチル - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール - 3 - カルボキサミド

N - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール - 3 - カルボキサミド

N - シクロブチル - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール - 3 - カルボキサミド

N - シクロペンチル - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール - 3 - カルボキサミド

40

N - シクロヘキシル - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール - 3 - カルボキサミド

N - シクロヘプチル - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール - 3 - カルボキサミド

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール - 3 - カルボキサミド

N - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール - 3 - カルボキサミド

N - (3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール - 3 - カルボキサミド

50

N - (2 , 2 - ジメチルオキサン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

N - (2 , 2 - ジフルオロシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - (2 - フルオロシクロヘキシル) - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] - N - (オキサン - 3 - イル) インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] - N - (4 - メチルオキサン - 4 - イル) インドール - 3 - カルボキサミド

10

4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] - N - (チアン - 4 - イル) インドール - 3 - カルボキサミド

N - (1 , 1 - ジオキソチアン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] - N - (3 - メチルオキサン - 4 - イル) インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] - N - (2 - メチルオキサン - 4 - イル) インドール - 3 - カルボキサミド

7 - エチル - 4 - フルオロ - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

20

4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - (2 - フルオロシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - (3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - フェニルピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 7 - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

30

4 - フルオロ - 7 - メチル - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (ピリミジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (オキサゾール - 5 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (イソオキサゾール - 5 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

40

1 - ((6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

50

1 - (4 - (シクロプロピルカルバモイル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
 4 - フルオロ - 1 - ((6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 7 - メトキシ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 7 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 7 - メトキシ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 7 - メトキシ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 7 - メトキシ - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (ピリミジン - 5 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (ピリジン - 3 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - (2 , 2 - ジフルオロシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - (2 , 2 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 1

10

20

30

40

50

- (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
又は

4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - (3 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

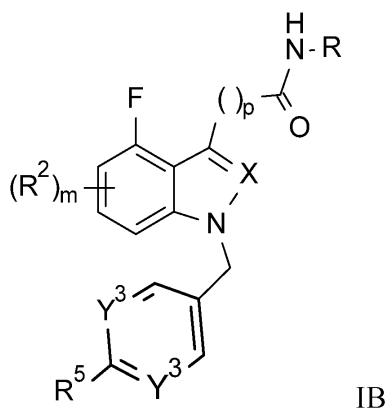
である化合物、あるいはその薬学的に許容しうる酸付加塩、ラセミ混合物又はその対応するエナンチオマー及び／もしくは光学異性体。

10

【請求項 2】

式 I B :

【化 9 5】



IB

20

[式中、

R は、1 ~ 3 個のヒドロキシ、C₁ - 7 - アルキル、C₁ - 7 - アルコキシ又はハロゲンで場合により置換されている、C₁ - 7 - アルキル、- (CH₂)_z - C₃ - 7 - シクロアルキル又は - (CH₂)_z - C₄ - 6 - ヘテロシクロアルキルであるか、あるいは (エンド) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イルであり；

30

X は、CH 又は N であり；

Y³ は、N であり；

R² は、水素、ハロゲン、C₃ - 7 - シクロアルキル、C₁ - 7 - アルキル又は C₁ - 7 - アルコキシであり；

R⁵ は、フェニルであり；

p は、0 又は 1 であり；

m は、1、2 又は 3 であり；

z は、0 又は 1 である] で示される化合物、あるいはその薬学的に許容しうる酸付加塩、ラセミ混合物又はその対応するエナンチオマー及び／もしくは光学異性体。

40

【請求項 3】

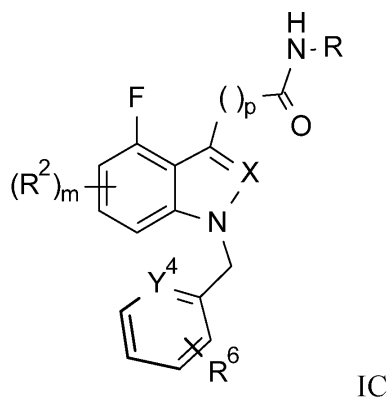
化合物が、

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((2 - フェニルピリミジン - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミドである、請求項 2 記載の式 I B の化合物。

【請求項 4】

式 I C :

【化 9 9】



10

〔式中、

R は、1～3個のヒドロキシ、C₁～7-アルキル、C₁～7-アルコキシ又はハロゲンで場合により置換されている、C₁～7-アルキル、-(CH₂)_z-C₃～7-シクロアルキル又は-(CH₂)_z-C₄～6-ヘテロシクロアルキルであるか、あるいは(エンド)-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルであり；

X は、CH又はNであり；

Y⁴ は、Nであり；

R² は、水素、ハロゲン、C₃～7-シクロアルキル、C₁～7-アルキル又はC₁～7-アルコキシであり；

R⁶ は、フェニル又はチアゾール-2-イルであり；

p は、0又は1であり；

m は、1、2又は3であり；

z は、0又は1である〕で示される化合物、あるいはその薬学的に許容しうる酸付加塩、ラセミ混合物又はその対応するエナンチオマー及び/もしくは光学異性体。

【請求項 5】

化合物が、

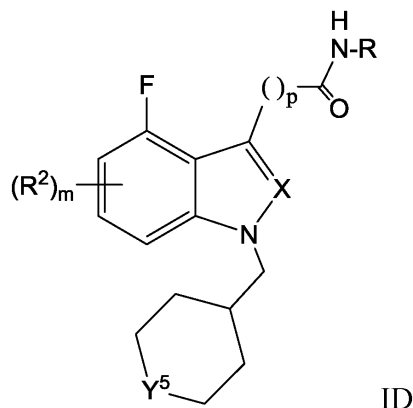
4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-((5-フェニルピリジン-2-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド又は4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-((5-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボキサミドである、請求項 4 記載の式 IC の化合物。

【請求項 6】

式 ID：

30

【化 1 0 3】



10

[式中、

R は、1 ～ 3 個のヒドロキシ、C₁ - 7 - アルキル、C₁ - 7 - アルコキシ又はハロゲンで場合により置換されている、C₁ - 7 - アルキル、- (CH₂)_z - C₃ - 7 - シクロアルキル又は - (CH₂)_z - C₄ - 6 - ヘテロシクロアルキルであるか、あるいは (エンド) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イルであり；

20

X は、CH 又は N であり；

Y⁵ は、NR⁷ であり；

R² は、水素、ハロゲン、C₃ - 7 - シクロアルキル、C₁ - 7 - アルキル又は C₁ - 7 - アルコキシであり；

R⁷ は、ピリジン - 2 - イル又はピリミジン - 4 - イルであり；

p は、0 又は 1 であり；

m は、1、2 又は 3 であり；

z は、0 又は 1 である] で示される 化合物、あるいはその薬学的に許容しうる酸付加塩、ラセミ混合物又はその対応するエナンチオマー及びノもしくは光学異性体。

30

【請求項 7】

化合物が、

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - ((1 - (ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((1 - (ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド又は

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((1 - (ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミドである、請求項 6 記載の式 ID の化合物。

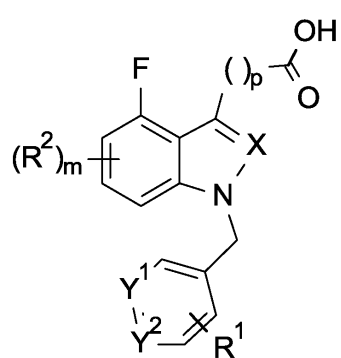
40

【請求項 8】

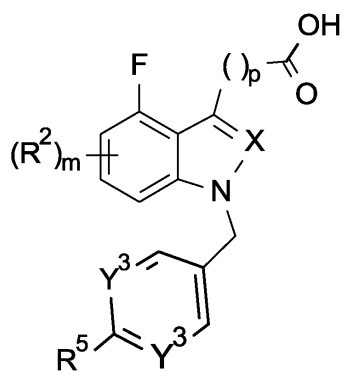
請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に定義されたとおりの式 I A ～ I D のいずれかで示される化合物の製造のための方法であって、

a) BOP ((ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート) 又は塩化チオニルの存在下、式：

【化 1 0 7】

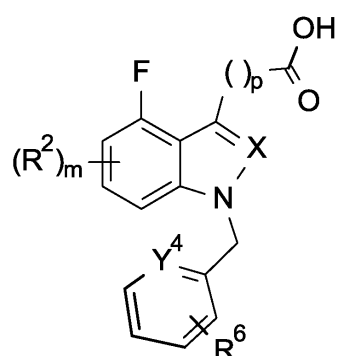


IIA,

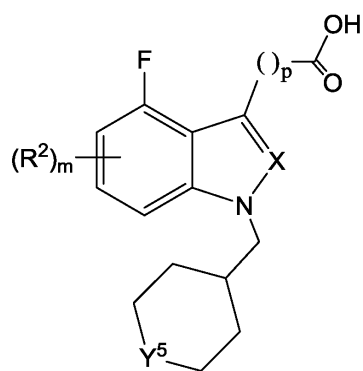


IIB,

10



IIC 又は

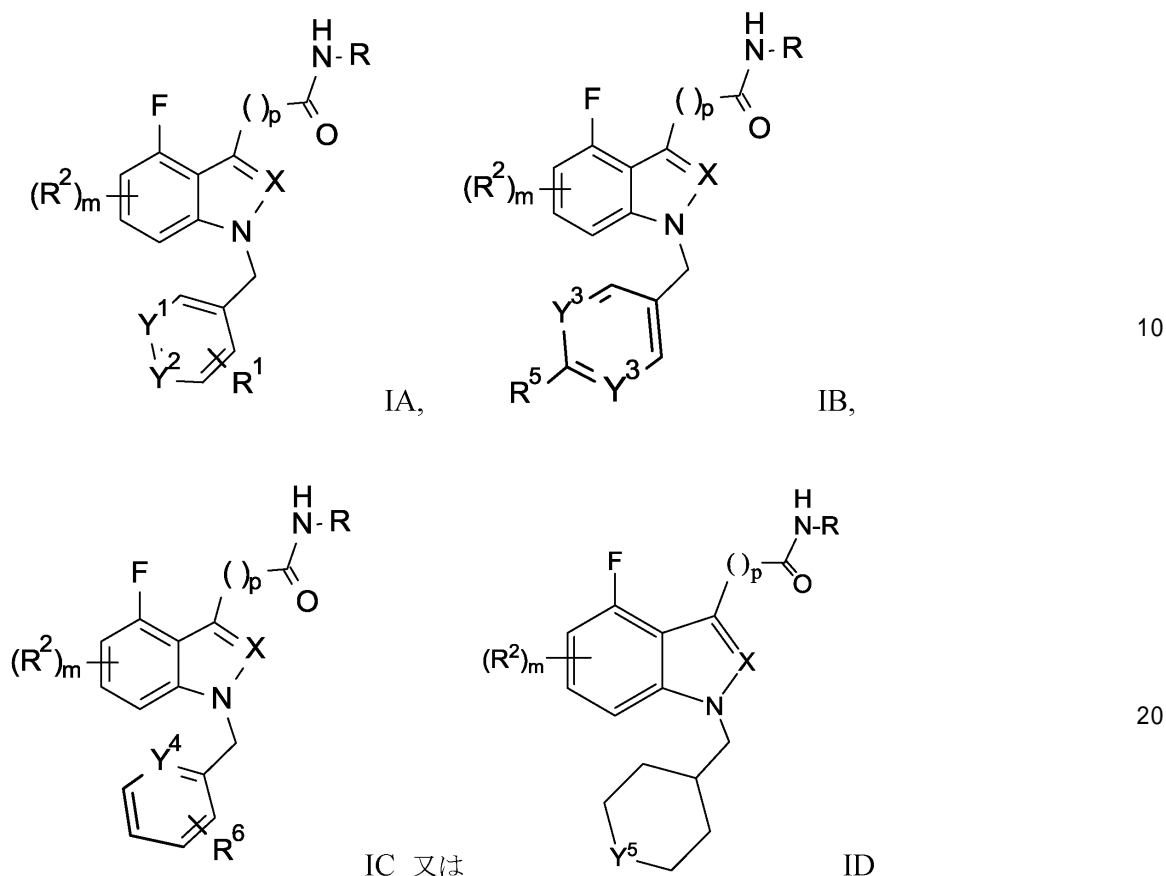


IID

20

で示される化合物と式 RNH_2 で示される化合物とを反応させて、式：

【化 1 0 8】



で示される化合物にすること

[式中、R は、1 ～ 3 個のヒドロキシ、C₁ - 7 - アルキル、C₁ - 7 - アルコキシ又はハロゲンで場合により置換されている、C₁ - 7 - アルキル、- (CH₂)₂ - C₃ - 7 - シクロアルキル又は - (CH₂)₂ - C₄ - 6 - ヘテロシクロアルキルであるか、あるいは (エンド) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イルであり；

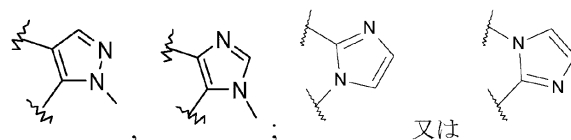
X は、CH 又は N であり；

Y¹ は、CR³ 又は N であり；

Y² は、CR⁴ であるか；あるいは

Y¹ 及び Y² は、これらが結合している炭素原子と一緒に、

【化 1 1 2】



を形成してもよく；

Y³ は、N であり；

Y⁴ は、N であり；

Y⁵ は、NR⁷ であり；

R¹ は、水素又はハロゲンであり；

R² は、水素、ハロゲン、C₃ - 7 - シクロアルキル、C₁ - 7 - アルキル又は C₁ - 7 - アルコキシであり；

R³ は、水素、ハロゲン、

10

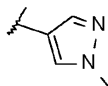
20

30

40

50

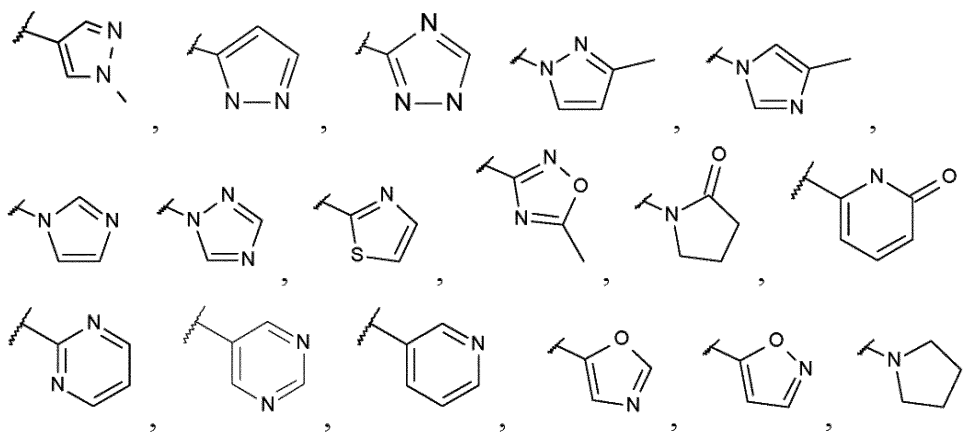
【化 1 1 3】



、 CN 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 又は $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ であり、

R^4 は、水素であるか、以下：

【化 1 1 4】



10

20

からなる群より選択される、5 又は 6 員のヘテロアリアル又はヘテロシクリル基であるか、あるいはフェニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_3-7$ -シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1-7$ -アルキル、 CN 、 C_1-7 -アルコキシ、ハロゲンにより置換されている C_1-7 -アルコキシ、ハロゲン又は $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ であり；

R^5 は、フェニルであり；

R^6 は、フェニル又はチアゾール - 2 - イルであり；

R^7 は、ピリジン - 2 - イル又はピリミジン - 4 - イルであり；

p は、0 又は 1 であり；

m は、1、2 又は 3 であり；

z は、0 又は 1 である]、及び所望ならば、

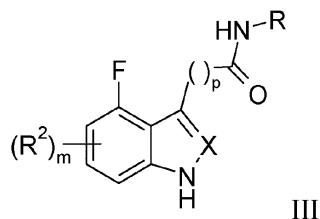
得られた化合物を薬学的に許容しうる酸付加塩に変換することを含む、方法。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に定義されたとおりの式 I A ~ I D のいずれかで示される化合物の製造のための方法であって、

b) 炭酸セシウム又は水素化ナトリウムから選択される塩基の存在下、式：

【化 1 0 9】



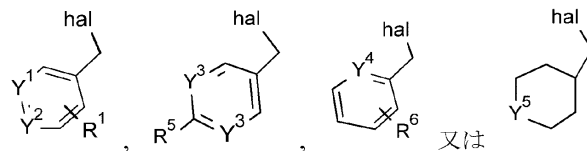
III

で示される化合物と式：

30

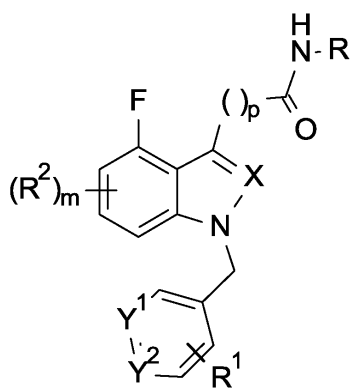
40

【化 1 1 0】

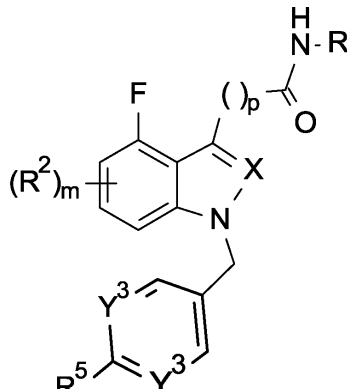


で示される化合物とを反応させて、式：

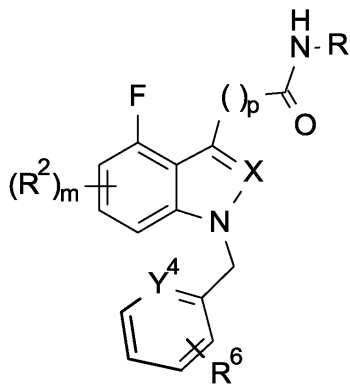
【化 1 1 1】



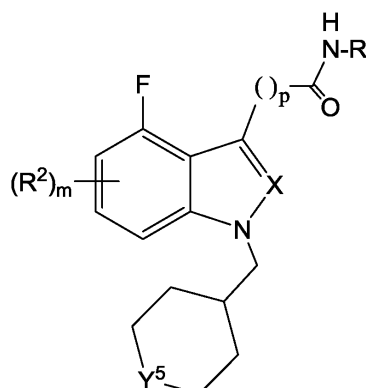
IA,



IB,



IC 又は



ID

で示される化合物にすること

[式中、Hal は、ハロゲンであり、そして置換基 R、X、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Y⁵、R¹、R²、R⁵、R⁶、p 及び m は、請求項 8 で定義されたとおりである]、及び
所望ならば、

得られた化合物を薬学的に許容しうる酸付加塩に変換することを含む、方法。

【請求項 1 0】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物ならびに薬学的に許容しうる担体及び / 又は佐剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 1】

アルツハイマー病、認知機能障害、統合失調症、疼痛又は睡眠障害の処置における使用のための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物ならびに薬学的に許容しうる担体及び / 又は佐剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 2】

治療活性物質としての使用のための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 3】

アルツハイマー病、認知機能障害、統合失調症、疼痛又は睡眠障害の処置における治療

10

20

30

40

50

活性物質としての使用のための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 4】

アルツハイマー病、認知機能障害、統合失調症、疼痛又は睡眠障害の治療的及び / 又は予防的処置のための医薬の調製のための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物の使用。

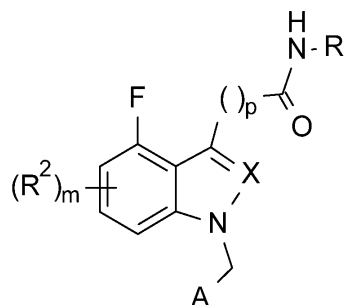
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式：

【化 1】

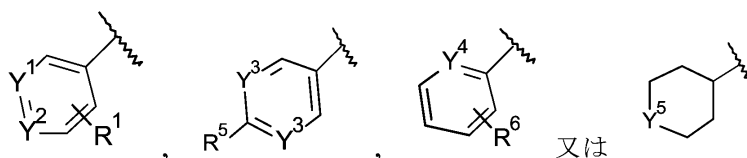


I

[式中、

A は、

【化 2】



であり；

R は、1 ~ 3 個のヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ又はハロゲンで場合により置換されている、低級アルキル、- (CH₂)_z - C₃ - 7 - シクロアルキル又は - (CH₂)_z - C₄ - 6 - ヘテロシクロアルキルであるか、あるいは (エンド) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イルであり；

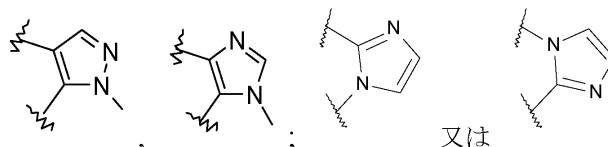
X は、CH 又は N であり；

Y¹ は、CR³ 又は N であり；

Y² は、CR⁴ であるか；あるいは

Y¹ 及び Y² は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、

【化 3】



を形成してもよく；

Y³ は、N であり；

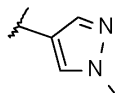
Y⁴ は、N であり；

Y⁵ は、NR⁷ であり；

R¹ は、水素又はハロゲンであり；

R^2 は、水素、ハロゲン、シクロアルキル、低級アルキル又は低級アルコキシであり；
 R^3 は、水素、ハロゲン、

【化 4】

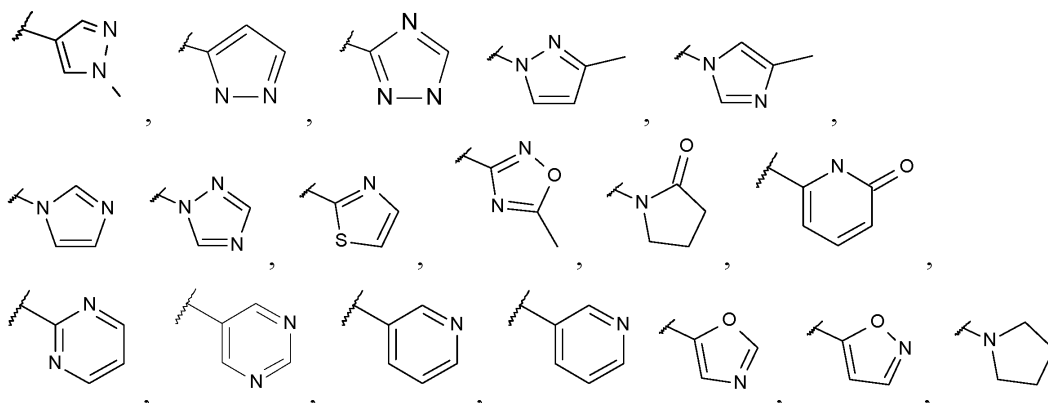


、 CN 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 又は $-C(O)N(CH_3)_2$ であり；

R^4 は、水素であるか、以下：

10

【化 5】



20

からなる群より選択される、5又は6員のヘテロアリアル又はヘテロシクリル基であるか、あるいはフェニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)NH$ -シクロアルキル、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)O$ -低級アルキル、 CN 、低級アルコキシ、ハロゲンにより置換されている低級アルコキシ、ハロゲン又は $S(O)_2CH_3$ であり；

R^5 は、フェニルであり；

R^6 は、フェニル又はチアゾール-2-イルであり；

30

R^7 は、ピリジン-2-イル又はピリミジン-4-イルであり；

p は、0又は1であり；

m は、1、2又は3であり；

z は、0又は1である]で示される化合物に、あるいはその薬学的に許容しうる酸付加塩に、ラセミ混合物に、又はその対応するエナンチオマー及び/もしくは光学異性体に関する。

【0002】

国際公開公報第2013/106795号は、ムスカリン性アセチルコリン受容体機能障害に関連する神経及び精神障害を処置するための、非常に広範囲の部分的に類似した化合物を記載している。活性(EC_{50} 、nM)は、2400から>10000の間で非常に低く、したがってこれらの化合物は、対応する薬物の開発に適したものではない。

40

【0003】

本発明の化合物は、ムスカリンM1レセプターポジティブアロステリックモジュレーター(PAM)であり、したがってムスカリンM1レセプターによって介在される疾患、例えば、アルツハイマー病、認知機能障害、統合失調症、疼痛又は睡眠障害の処置に有用である。

【0004】

アセチルコリン(ACh)は、CNSにおいて及び末梢において、ニコチンレセプター(リガンド開口型イオンチャネル)及びムスカリン(代謝型)レセプターの両方を活性化し、神経伝達物質である。

50

【 0 0 0 5 】

ムスカリンレセプター (m A C h R) は、クラス A の G タンパク質共役レセプターのメンバーである。現在までのところ、5 つの別個のサブタイプの m A C h R (M 1 ~ M 5) が、クローン化され、そして配列決定されている。ムスカリン M 1 レセプターは、皮質、視床、線条体及び海馬において最も高い発現で、圧倒的に脳内に分布されている。臨床研究において、キサノメリン、M 1 / M 4 選択性アゴニストは、統合失調症患者における陽性、陰性及び認知症状に対して確固たる有効性を示し、認知スコアを改善し、そしてアルツハイマー病 (A D) を患う患者における精神病様行動を減少させた。M 1 レセプターは、記憶及び学習プロセス、ドーパミンの調節、及び N M D A レセプター活性に関連付けられており、したがって A D 及び統合失調症の処置のための潜在的な標的として提案されている。

10

【 0 0 0 6 】

A D は、晩年の認知症の最も一般的な原因である。病理学的に、A D は、細胞外斑におけるアミロイドの脳内沈着及び細胞内神経原線維変化によって特徴付けられる。アミロイド斑は主に、一連のタンパク質切断段階によって - アミロイド前駆体タンパク質 (A P P) から生じるアミロイドペプチド (アミロイド ペプチド) で構成されている。A P P の幾つかの型が同定されており、そのうち最も大量にあるのは、6 9 5、7 5 1 及び 7 7 0 アミノ酸長のタンパク質である。それらは全て、ディファレンシャルスプライシングを介して単一遺伝子から生じる。アミロイド ペプチドは、A P P の同じドメインに由来するが、それらの N 及び C 末端で異なり、主な種は、アミロイドタンパク質切断酵素によるアミロイド前駆体タンパク質 (A P P) のプロセッシングによる 4 0 及び 4 2 アミノ酸長のものである。そのプロセッシングは、脳内のアミロイド の蓄積をもたらす。

20

【 0 0 0 7 】

M 1 レセプターは、認知に関与する重要な脳領域である皮質、海馬及び線条体においてシナプス後性に大量に発現される。コリン作動性仮説、すなわち海馬及び皮質領におけるシナプス前性コリン作動性神経終末の変性に基づけば、M 1 活性化は、A D において生じる認知障害を救うはずであり、こうしてこの神経変性障害の対症療法が提供される。A D 皮質組織における死後研究は、M 1 レセプター発現が減少されないことを示しており、こうして重要な脳領域における標的利用可能性の証拠が提供される。さらに、前臨床研究が、M 1 活性化は、A P P プロセッシングを非アミロイド形成的 セクレターゼ経路の方に移すことによって、及びタウ過剰リン酸化を減らすことによって、A D のための疾患修飾療法として可能性を有することを示している。したがって、M 1 P A M は、A D の対症療法及び疾患修飾療法の両方を標的とするためのアプローチを提供する。

30

【 0 0 0 8 】

統合失調症は、人口の 1 % を冒す、重篤で身体障害性の一生の障害であり、そして陽性症状 (幻覚、妄想及びパラノイアなど)、陰性症状 (引きこもり及び感情鈍麻など) 及び認知機能障害 (例えば、ワーキングメモリー、実行機能及び注意における欠陥) によって特徴付けられる。統合失調症は、遺伝的危険因子及び神経病理学的変化を有する神経発達障害である。異常活性は、統合失調症患者の脳内の前頭前野 - 海馬 - 視床ネットワーク内部で起こる。統合失調症の陽性症状は、ドーパミン作動系の機能障害、特に、皮質下脳領域、例えば、線条体の内部の増加されたドーパミン活性によって、引き起こされることが示唆されている。陰性症状は、腹側被蓋野及び腹側線条体の神経回路網 (neurocircuitry) 内部の障害されたシグナル伝達に起因して生じると考えられている。背外側前頭前皮質などの重大な領域における最適以下のドーパミン放出と結び付けられる、錐体ニューロンにおける減少された N M D A レセプター機能は、認知障害の幾つかの原因となりうる。

40

【 0 0 0 9 】

M 1 レセプターは、統合失調症で冒されている領域、例えば、海馬、皮質及び線条体内に、特に中型有棘ニューロン内に位置する。幾つかの報告は、統合失調症患者のサブセットにおける、M 1 が密に発現される領域である前頭前皮質及び海馬中のムスカリンレセプターの減少を示している。さらに、前臨床研究は、M 1 ノックアウトマウスが、アンフェ

50

タミン誘導活性を高め、そして線条体ドーパミンレベルを増加させたことを示している。電気生理学的研究は、M1レセプターの活性化が、NMDA介在性海馬活性を増強し、中型有棘ニューロンの活性を調節し、そして内側前頭前皮質ニューロンの活性を増加させることを明らかにしている。全体的に見て、M1レセプターの活性化は、原因をなす神経回路網内部の機能障害のドーパミン作動性及びグルタミン酸作動性シグナル伝達を調節して、統合失調症の症状における改善をもたらすはずである。

【0010】

しかしながら、キサノメリン及び他のムスカリンM1アゴニスト剤の臨床効果は、常に、それらの不十分なM1ムスカリンレセプターサブタイプ選択性に起因する有害作用を伴った。発汗、唾液過多、胃腸の苦痛及び徐脈を含む、観察される典型的な副作用は、末梢M2及びM3 mAChRの非特異的な活性化に起因している。多くの企業の途方もない努力にもかかわらず、高度にM1選択的なアゴニストの探索は、ムスカリンレセプターサブタイプ間のそれらのオルソステリックアセチルコリンリガンド結合部位での高程度の保存のために、失敗している。

【0011】

高度に保存されたオルソステリックACh部位を標的とすることに関連する選択性及び安全性の問題を回避するために、代替アプローチは、それほど高度に保存されていないアロステリック結合部位で働くM1 PAMを開発することからなる。

【0012】

最近になって、メルク社及びヴァンダービルト大学が、合理的に説明すれば、優れたレベルのM1サブタイプ選択性を示す、異なる化学クラスからのM1 PAMを報告した。重大なことには、キサノメリン及び他の非選択的なM1アゴニストの前臨床プロファイルと類似して、これらのM1アロステリック剤は、認知促進効果を示した（マウスにおけるスコポラミン誘導記憶欠損、スコポラミン障害された非ヒト霊長類、及び遺伝子導入ADマウスにおいて）。PQCA及びML169は、非アミロイド形成的APPプロセッシングを促進することが示されている。電気生理学研究が、M1 PAMは内側前頭前皮質及び中型有棘ニューロンにおいてカルバコール誘導活性を増強するというを示している。さらに、非選択的なアゴニストと異なり、M1 PAMは、治療有効用量での唾液過多などの副作用を引き起こすようには見えない。加えて、それらは、オルソステリックレセプターアゴニストについて以前報告された慢性投与に続くレセプター脱感作/インターナリゼーションなどの傾向がないと期待される。要約すると、PAMアプローチは、真に選択的な方法でM1レセプターを活性化することによって、統合失調症（陽性、陰性及び認知症状）及びADの処置（対症療法及び疾患修飾治療）のための効果的及び安全の両方の治療薬剤を送達するための非常に期待できる新規な戦略である。

【0013】

このように、ムスカリンM1レセプターポジティブアロステリックモジュレーターである本発明の化合物は、副作用なく、アルツハイマー病及びムスカリンM1レセプターによって仲介される他の疾患の処置において有用であると考えられる。

【0014】

したがって、本発明の目的は、ムスカリンM1レセプターポジティブアロステリックモジュレーターである化合物を同定することである。式Iの化合物は、この領域において活性があり、したがってそれらは、アルツハイマー病、認知機能障害、統合失調症、疼痛又は睡眠障害の処置のために使用されることが見出された。

【0015】

本発明は、式Iの化合物に、及びそれらの薬学的に許容しうる塩に、薬学的活性物質としてのこれらの化合物に、それらの生成のためのプロセスに、及びムスカリンM1レセプターポジティブアロステリックモジュレーターに関連する障害の治療又は予防における使用に、及び式Iの化合物を含有する医薬組成物に、関する。

【0016】

本記載において使用される一般用語の以下の定義は、問題の用語が単独で出現するか組

10

20

30

40

50

合せて出現するかに関わりなく適用される。

【 0 0 1 7 】

本明細書で使用されるように、用語「低級アルキル」は、1～7個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の炭素鎖を含む、飽和、すなわち、脂肪族炭化水素基を示す。「アルキル」の例は、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、i - ブチル、2 - ブチル、t - ブチル等である。

【 0 0 1 8 】

本明細書において使用されるように、用語「C₃ - 7 - シクロアルキル」は、3～7個の炭素環原子を含有する飽和炭素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチルを示す。

10

【 0 0 1 9 】

用語「アルコキシ」は、R' が、先に定義されたとおりの低級アルキルである、基 - O - R' を示す。

【 0 0 2 0 】

用語「ハロゲン」は、塩素、臭素、フッ素又はヨウ素を示す。

【 0 0 2 1 】

用語「ハロゲンによって置換されている低級アルコキシ」は、少なくとも1個の水素原子が、ハロゲンによって置き換えられている、先に定義されたとおりのアルキル基、例えば、OCF₃、OCH₂F、OCH₂CF₃、OCH₂CH₂CF₃、OCH₂CF₂CF₃等を示す。

20

【 0 0 2 2 】

用語「C₄ - 6 - ヘテロシクロアルキル」は、少なくとも1個のO原子を含有する、4～6個の環原子を有する非芳香族複素環、例えば、テトラヒドロピラン - 4 - イル、テトラヒドロチオピラン、チアン1, 1 - ジオキシド、テトラヒドロピラン - 3 - イル、オキサラン - 3 - イル、オキセタン - 3 - イル、オキセタン - 2 - イル又はテトラヒドロフラン - 2 - イルを示す。

【 0 0 2 3 】

用語「薬学的に許容しうる塩」又は「薬学的に許容しうる酸付加塩」は、無機及び有機酸、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸等との塩を包含する。

30

【 0 0 2 4 】

本発明の一実施態様は、R が、1～3個のヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ又はハロゲンで場合により置換されている - (CH₂)_z - C₄ - 6 - シクロアルキル又は(エンド) - 7 - オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イルであり；そしてp が、0又は1であり、そしてその他の置換基が、先に記載されたとおりである、式Iの化合物、例えば、以下の化合物である：

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - N - ((1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - N - ((1R, 2R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

40

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - N - ((1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - N - ((1R, 2R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

N - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

50

N - シクロブチル - 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S R , 2 S R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - シクロヘキシル - 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

10

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S R , 2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - (2 , 2 - ジフルオロシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

20

4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

30

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

40

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシ

50

- シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 1 - (3 - クロロベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 1 - (3 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 7 - メチル - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 1 - ベンジル - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 , 5 - ジフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 , 5 - ジフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 , 5 - ジフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 , 5 - ジフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 3 - カルボキサミド
- 4 , 7 - ジフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) -

1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - カルバモイルベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (3 - カルバモイルベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (メチルスルホニル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - ((4 - フルオロ - 3 - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルカルバモイル) - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル) フェニルカルバミン酸エチル

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (3 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (3 - (ジメチルカルバモイル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

2 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセトアミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 - ヒドロキシシクロプロピル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - ((4 - フルオロ - 3 - (2 - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル) - N - メチルベンズアミド

N - ((1 R , 2 S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - ((1 S , 2 R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - ((1 R , 2 S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - ((1 S , 2 R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

7 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

10

20

30

40

50

N - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル]
メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

N - シクロブチル - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メ
チル] インドール - 3 - カルボキサミド

N - シクロペンチル - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル]
メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

N - シクロヘキシル - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル]
メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

N - シクロヘキシル - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル]
メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

10

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル)
フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

N - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカ
ルバモイル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

N - (3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカ
ルバモイル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

N - (3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカ
ルバモイル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - (2 - フルオロシクロヘキシル) - 1 - [[4 - (メチルカルバモ
イル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

20

4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - (2 -
フルオロシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - (2 -
フルオロシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 -
フェニルピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 -
(ピリミジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 -
(オキサゾール - 5 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

30

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 -
(イソオキサゾール - 5 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((2 -
フェニルピリミジン - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((5 -
フェニルピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((5 -
(チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カ
ルボキサミド

1 - ((6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 -
フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール
- 3 - カルボキサミド

40

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((1 -
(ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 -
カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (イミ
ダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミ
ド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (イミ
ダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミ

50

ド

1 - (4 - (シクロプロピルカルバモイル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 7 - メトキシ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 7 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (ピリミジン - 5 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (ピリジン - 3 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((1 - (ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド又は

N - (2 , 2 - ジフルオロシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド。

【 0 0 2 5 】

本発明のさらなる一実施態様は、Rが、1～3個のヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ又はハロゲンで場合により置換されている - (C H ₂)_z - C₄₋₆ - ヘテロシクロアルキル、又は (エンド) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イルであり；pが、0又は1であり；そしてその他の置換基は、先に記載されたとおりである、式Iの化合物、例えば、以下の化合物である：

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((3 R S , 4 S R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((3 R S , 4 S R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - [(3 S , 4 R) - 4 - メトキシオキサラン - 3 - イル] - 1 - [[4 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

(R) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) -

10

20

30

40

50

- N - (オキシタン - 3 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) -
 N - (オキシタン - 2 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
 1 - (4 - カルバモイルベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((3 R S , 4 S R) - 3 -
 ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキ
 サミド
 1 - (4 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((3 R S , 4 S R) - 3 - ヒドロ
 キシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 3 10
 - カルボキサミド
 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
) ベンジル) - N - ((3 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3
 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3
 - カルボキサミド
 4 - フルオロ - 7 - メチル - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
 ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 3 -
 カルボキサミド 20
 4 - フルオロ - 7 - メチル - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
 ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 -
 カルボキサミド
 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシテトラヒド
 ロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イ
 ル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシテトラヒド
 ロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル)
 メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
 1 - (4 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R 30
) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 -
 カルボキサミド
 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシテトラヒド
 ロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
 4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - N - ((3 S , 4 R) 又は (3 R , 4 S) - 3 - ヒ
 ドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピ
 ラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
 4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒ
 ドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピ 40
 ラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
 4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピ
 ラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒド
 ロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミ
 ド
 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) -
 N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミ
 ド
 4 - フルオロ - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - N -
 (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド 50

4 - フルオロ - 1 - (4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジル)
- N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサ
ミド

4 - フルオロ - 1 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン -
3 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドー
ル - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) -
N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサ
ミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
) ベンジル) - N - ((3 S , 4 R) 又は (3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ
- 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
) ベンジル) - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ
- 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4
- イル) ベンジル) - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラ
ン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

4 , 7 - ジフルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピ
ラン - 4 - イル) - 1 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン
- 3 - イル) メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

1 - ((6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メ
チル) - 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピ
ラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン -
4 - イル) - 1 - (4 - (チアゾール - 2 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 -
カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン -
4 - イル) - 1 - (4 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベン
ジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン -
4 - イル) - 1 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ベンジル) - 1 H - インド
ール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサ
ミド

2 - [4 - フルオロ - 1 - [[2 - フルオロ - 4 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル
) フェニル] メチル] インドール - 3 - イル] - N - [(3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシ
オキサン - 4 - イル] アセトアミド

4 , 7 - ジフルオロ - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル)
- N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサ
ミド

4 , 7 - ジフルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジ
ル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボ
キサミド

4 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4
- イル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドー
ル - 3 - カルボキサミド

4 - ((4 - フルオロ - 3 - (2 - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ -
2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 1 - イル)

10

20

30

40

50

メチル) - N - メチルベンズアミド

7 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

7 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

7 - エチル - 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

10

7 - エチル - 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - (2 , 2 - ジメチルオキサン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] - N - (オキサン - 3 - イル) インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] - N - (4 - メチルオキサン - 4 - イル) インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] - N - (チアン - 4 - イル) インドール - 3 - カルボキサミド

20

N - (1 , 1 - ジオキソチアン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] - N - (3 - メチルオキサン - 4 - イル) インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] - N - (2 - メチルオキサン - 4 - イル) インドール - 3 - カルボキサミド

7 - エチル - 4 - フルオロ - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

30

4 - フルオロ - 1 - (4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 7 - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 7 - メチル - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - ((1 - (ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

40

4 - フルオロ - 1 - ((6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 7 - メトキシ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

50

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 7 - メトキシ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 7 - メトキシ - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

10

4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - (2 , 2 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド又は

20

4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - (3 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド。

【 0 0 2 6 】

本発明の一実施態様は、XがNである式Iの化合物、例えば、以下の化合物である：

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

30

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((3 R S , 4 S R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

4 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

40

4 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

4 , 7 - ジフルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド又は

4 , 7 - ジフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) -

50

1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド。

【 0 0 2 7 】

本発明の一実施態様は、Y¹ がNである式 I の化合物、例えば、以下の化合物である：

4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 , 5 - ジフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 , 7 - ジフルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

4 , 7 - ジフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

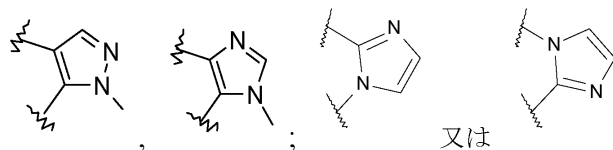
1 - ((6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (メチルカルバモイル) イリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド。

【 0 0 2 8 】

本発明の一実施態様は、Y¹ 及び Y² が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下：

【 化 6 】



を形成してもよい、式 I の化合物、例えば、以下の化合物である：

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 , 7 - ジフルオロ - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

7 - エチル - 4 - フルオロ - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メ

チル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 7 - メチル - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

10

4 - フルオロ - 7 - メトキシ - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド。

【 0 0 2 9 】

本発明の一実施態様は、R⁴のための5員ヘテロアリアル基が、メチルで置換されているピラゾール基ではない、式Iの化合物、例えば、以下の化合物である：

1 - (4 - カルバモイルベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((3 R S , 4 S R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

20

1 - (4 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((3 R S , 4 S R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - (ジフルオロメトキシ)ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

30

4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

40

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル)メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (3 - クロロベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (3 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒ

50

ドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - ベンジル - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (4 - メチル - 1 H - イリジン - 1 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 , 5 - ジフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - カルバモイルベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - ((6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (3 - カルバモイルベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (メチルスルホニル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - ((4 - フルオロ - 3 - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルカルバモイル) - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル) フェニルカルバミン酸エチル

10

20

30

40

50

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (メチルカルバモイル) イリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (3 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド 10

1 - (3 - (ジメチルカルバモイル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 , 6 - ジヒドロ - 6 - オキソピリジン - 2 - イル) ベンジル) - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (オキサゾール - 5 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (イソオキサゾール - 5 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド 20

1 - (4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

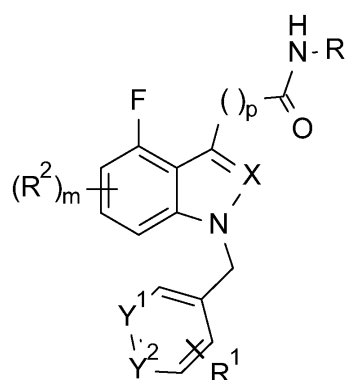
1 - (4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド又は

1 - (4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド。

【 0 0 3 0 】

本発明のさらなる一実施態様は、式 I A :

【 化 7 】



IA

で示される化合物であり、この化合物は、

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

4 , 6 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((3 R S , 4 S R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド 10

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((3 R S , 4 S R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - [(3 S , 4 R) - 4 - メトキシオキソラン - 3 - イル] - 1 - [[4 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

N - (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド 20

(R) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - シクロブチル - 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド 30

4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - カルバモイルベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((3 R S , 4 S R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((3 R S , 4 S R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド 40

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S R , 2 S R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - シクロヘキシル - 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((3 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 50

- イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
- ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 -
- カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
- ベンジル) - N - ((1 S R , 2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルシクロヘキシル)
- 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
- ベンジル) - N - ((1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- N - (2 , 2 - ジフルオロシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 -
- (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
- ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (1 -
- メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) - N - ((1 S , 2 S)
- 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 1 - (4 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S)
- 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (1 -
- メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 -
- メトキシベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 1 - (4 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H -
- インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) - N - ((1 S , 2 S)
- 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (
- トリフルオロメトキシ) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (3 - (1 -
- メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (4 -
- メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((1 -
- メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H -
- インドール - 3 - カルボキサミド
- 1 - (3 - クロロベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H -
- インドール - 3 - カルボキサミド
- 1 - (3 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H -
- インドール - 3 - カルボキサミド
- 1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒ

- ドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド 10
- 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 7 - メチル - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 1 - ベンジル - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 7 - メチル - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 7 - メチル - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド 20
- 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド 30
- 4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 1 - (4 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド 40
- 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 , 5 - ジフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 , 5 - ジフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - 50

- (メチルカルバモイル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
 4, 5 - ジフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 -
 (4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール -
 3 - カルボキサミド
 4, 5 - ジフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 -
 (4 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3
 - カルボキサミド
 4, 5, 6, 7 - テトラフルオロ - N - ((3 S , 4 R) 又は (3 R , 4 S)) - 3 - ヒ
 ドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピ
 ラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
 4, 5, 6, 7 - テトラフルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R)) - 3 - ヒ
 ドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピ
 ラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
 4, 5, 6, 7 - テトラフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピ
 ラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R)) - 3 - ヒド
 ロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミ
 ド
 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) -
 N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミ
 ド
 4 - フルオロ - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - N -
 (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
 4 - フルオロ - 1 - (4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジル)
 - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサ
 ミド
 4 - フルオロ - 1 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン -
 3 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドー
 ル - 3 - カルボキサミド
 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) -
 N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサ
 ミド
 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
) ベンジル) - N - ((3 S , 4 R) 又は (3 R , 4 S)) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ
 - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
) ベンジル) - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R)) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ
 - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
 4, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4
 - イル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H -
 インダゾール - 3 - カルボキサミド
 4, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4
 - イル) ベンジル) - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラ
 ン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド
 4, 7 - ジフルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピ
 ラン - 4 - イル) - 1 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン
 - 3 - イル) メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド
 4, 7 - ジフルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 -
 ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) -
 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド
 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 -

10

20

30

40

50

- (メチルカルバモイル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 1 - (4 - カルバモイルベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 1 - ((6 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル)メチル) - 4 - フルオロ - N - ((3 R, 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - ((3 R, 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (チアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 1 - (4 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル)ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド 10
- 1 - (3 - カルバモイルベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - ((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (メチルスルホニル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - ((3 R, 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - ((3 R, 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド 20
- 4 - ((4 - フルオロ - 3 - ((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルカルバモイル) - 1 H - インドール - 1 - イル)メチル)フェニルカルバミン酸エチル
- 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル)ベンジル) - N - ((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - N - ((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル)ベンジル) - N - ((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド 30
- 4 - フルオロ - N - ((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (3 - (メチルカルバモイル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 1 - (3 - (ジメチルカルバモイル)ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1, 6 - ジヒドロ - 6 - オキソピリジン - 2 - イル)ベンジル) - N - ((3 R, 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 2 - [4 - フルオロ - 1 - [[2 - フルオロ - 4 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル)フェニル]メチル]インドール - 3 - イル] - N - [(3 R, 4 S) - 3 - ヒドロキソキサン - 4 - イル]アセトアミド 40
- 2 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - ((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル)アセトアミド
- 4, 7 - ジフルオロ - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル)メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
- 4, 7 - ジフルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボ 50

キサミド

4, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 - ヒドロキシシクロプロピル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - ((4 - フルオロ - 3 - (2 - ((3 R, 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル) - N - メチルベンズアミド

4 - ((4 - フルオロ - 3 - (2 - ((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル) - N - メチルベンズアミド

N - ((1 R, 2 S) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - ((1 S, 2 R) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - ((1 R, 2 S) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - ((1 S, 2 R) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - ((エンド) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

7 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - N - ((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

7 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - N - ((3 R, 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

7 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((3 R, 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

7 - エチル - 4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

7 - エチル - 4 - フルオロ - N - ((3 R, 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - メチル - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

N - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

N - シクロブチル - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

N - シクロペンチル - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル]

10

20

30

40

50

メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

N - シクロヘキシル - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル]

メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

N - シクロヘプチル - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル]

メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

N - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

N - (3, 3 - ジフルオロシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

10

N - (2, 2 - ジメチルオキサン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

N - (2, 2 - ジフルオロシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - (2 - フルオロシクロヘキシル) - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] - N - (オキサン - 3 - イル) インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] - N - (4 - メチルオキサン - 4 - イル) インドール - 3 - カルボキサミド

20

4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] - N - (チアン - 4 - イル) インドール - 3 - カルボキサミド

N - (1, 1 - ジオキソチアン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] - N - (3 - メチルオキサン - 4 - イル) インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - [[4 - (メチルカルバモイル) フェニル] メチル] - N - (2 - メチルオキサン - 4 - イル) インドール - 3 - カルボキサミド

7 - エチル - 4 - フルオロ - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

30

4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - (2 - フルオロシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - (3, 3 - ジフルオロシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - フェニルピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

40

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 7 - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 7 - メチル - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (ピリミジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (オキサゾール - 5 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

50

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (イソオキサゾール - 5 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
 1 - ((6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

10

1 - (4 - (シクロプロピルカルバモイル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - ((6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 7 - メトキシ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 7 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

20

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 7 - メトキシ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 7 - メトキシ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

30

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 7 - メトキシ - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

1 - (4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

40

1 - (4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (ピリミジン - 5 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (ピリジン - 3 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 -

50

(ピロリジン - 1 - イル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
 4 - フルオロ - N - ((1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル)ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル)ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - (2, 2 - ジフルオロシクロヘキシル) - 4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

N - (2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル)ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

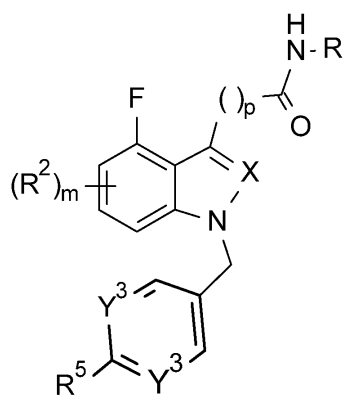
4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル)ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
 又は

4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル)ベンジル) - N - (3 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミドである。

【0031】

本発明のさらなる一実施態様は、式 I B :

【化 8】



IB

で示される化合物であり、

この化合物は、

4 - フルオロ - N - ((1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((2 - フェニルピリミジン - 5 - イル)メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミドである。

【0032】

本発明のさらなる一実施態様は、式 I C :

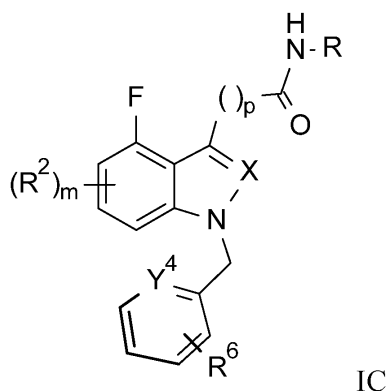
10

20

30

40

【化 9】



で示される化合物であり、
この化合物は、

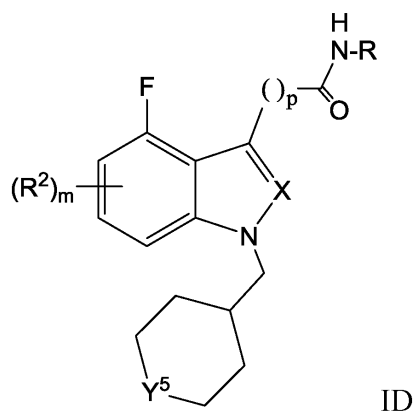
4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((5 - フェニルピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド又は
4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((5 - (チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カ
ルボキサミドである。

20

【 0 0 3 3 】

本発明のさらなる一実施態様は、式 I D :

【化 1 0】



で示される化合物であり、
この化合物は、

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - ((1 - (ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

40

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((1 - (ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド又は

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - ((1 - (ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミドである。

【 0 0 3 4 】

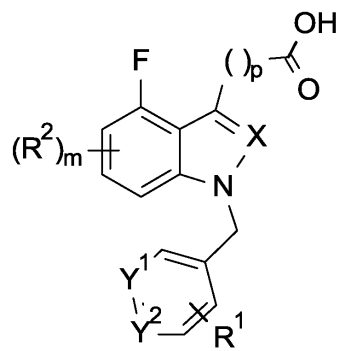
式 I の本化合物及びそれらの薬学的に許容しうる塩は、当技術分野において公知の方法

50

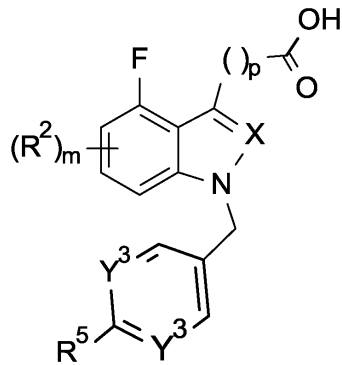
によって、例えば、以下に記載される方法によって調製され得、その方法は、

a) 活性化剤、例えば、BOP ((ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート) 又は塩化チオニルの存在下で、式：

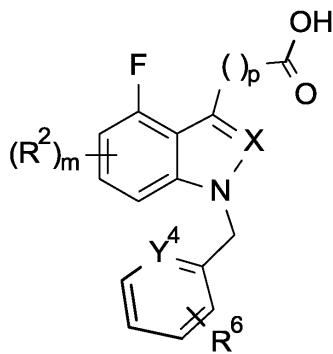
【化 1 1】



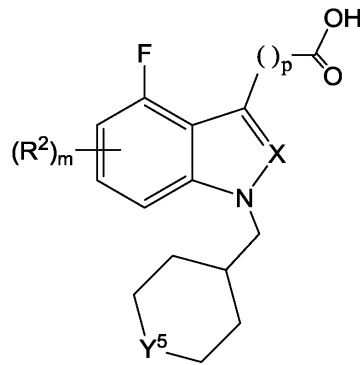
IIA,



IIB,



IIC 又は

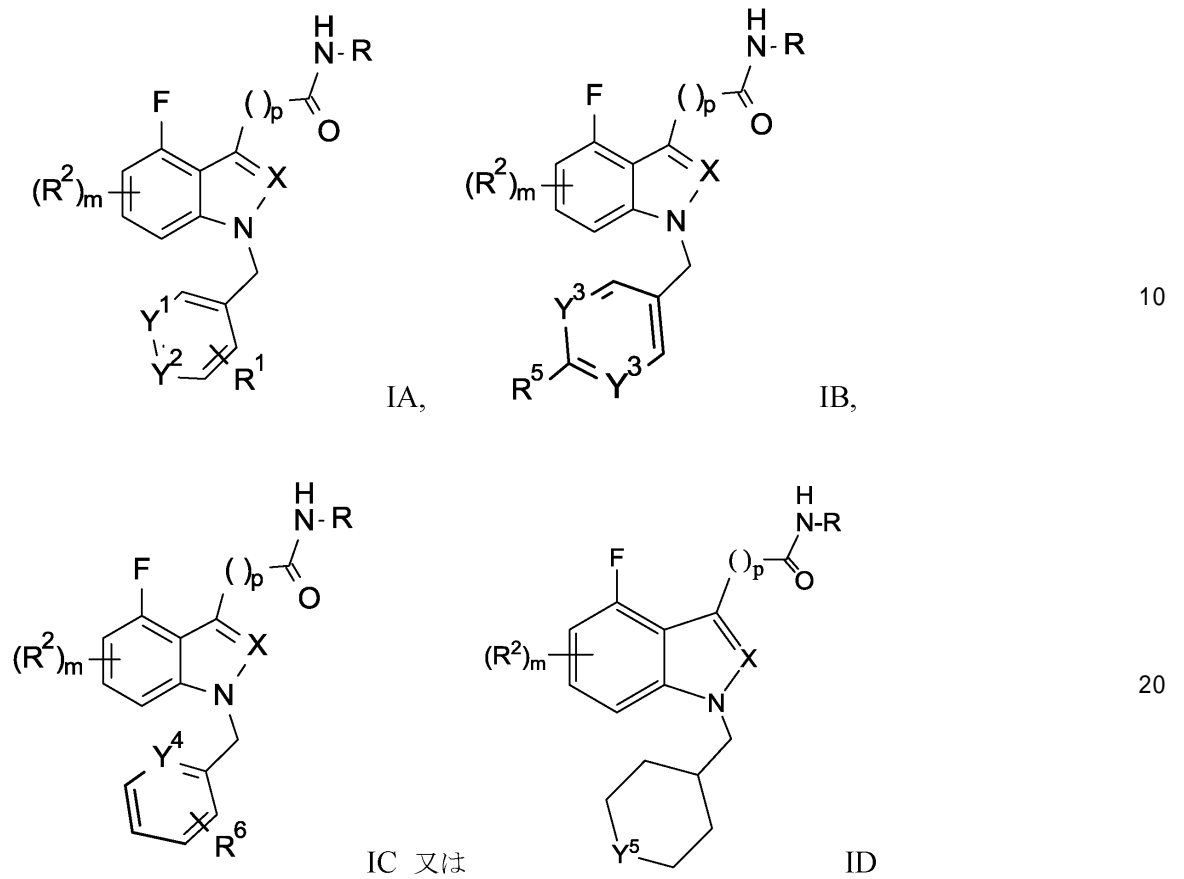


IID

で示される化合物と式 RNH_2 で示される化合物とを反応させて、式：

30

【化 1 2】

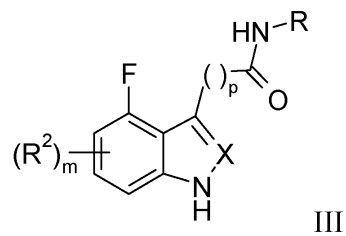


で示される化合物にすること

[式中、置換基は、先に定義されたとおりである]、又は

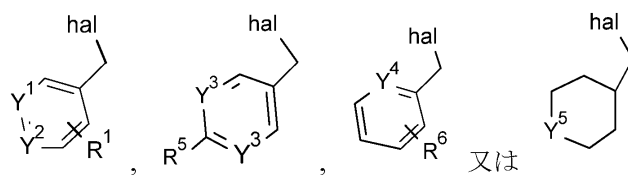
b) 炭酸セシウム又は水素化ナトリウムのような塩基の存在下で、式：

【化 1 3】



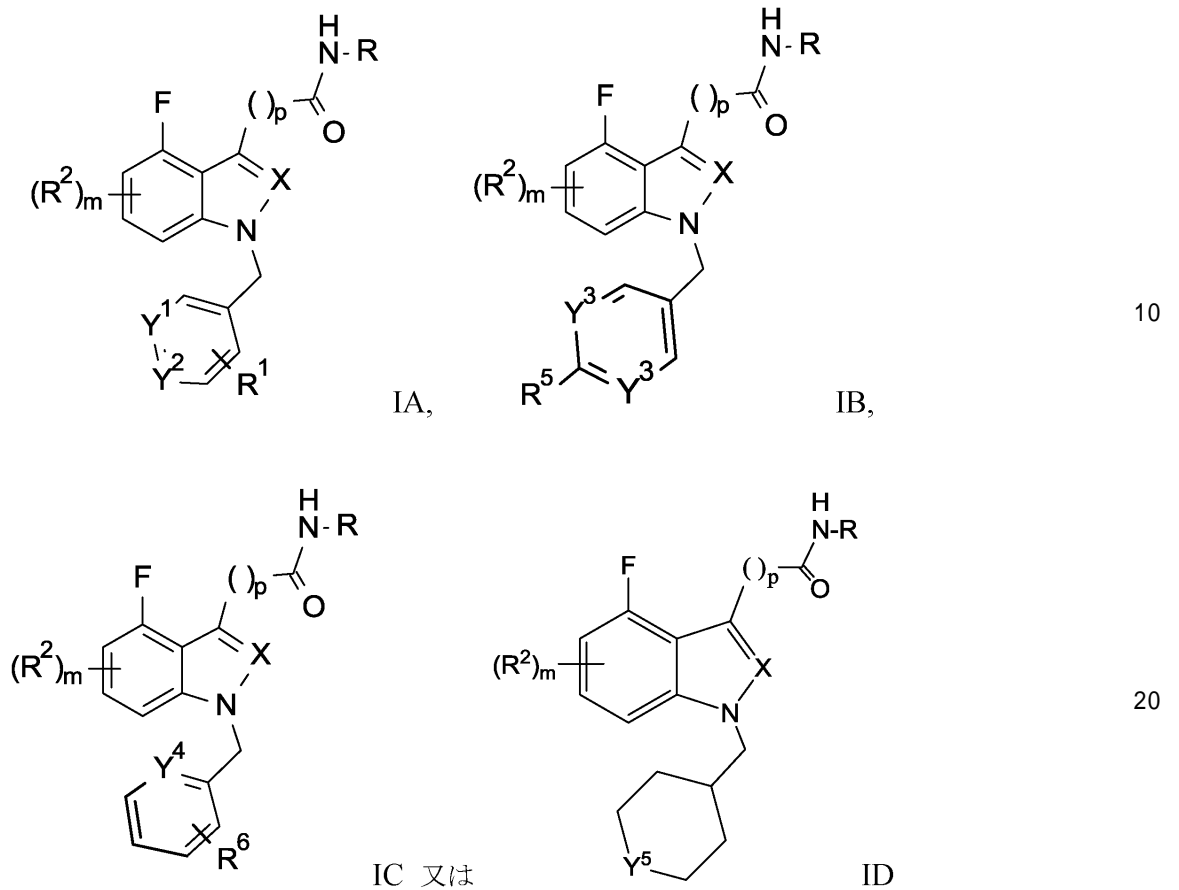
で示される化合物と式：

【化 1 4】



で示される化合物とを反応させて、式：

【化 1 5】



で示される化合物にすること

[式中、H a l は、ハロゲンであり、そしてその他の置換基は、先に定義されたとおりである]、及び所望ならば、

得られた化合物を薬学的に許容しうる酸付加塩に変換すること、を含む。

【 0 0 3 5】

式 I の化合物は、方法変形 a) 又は b) 及び以下のスキーム 1 ~ 2 に従って、調製されてもよい。出発物質は、市販されているか、又は公知の方法に従って調製されてもよい。

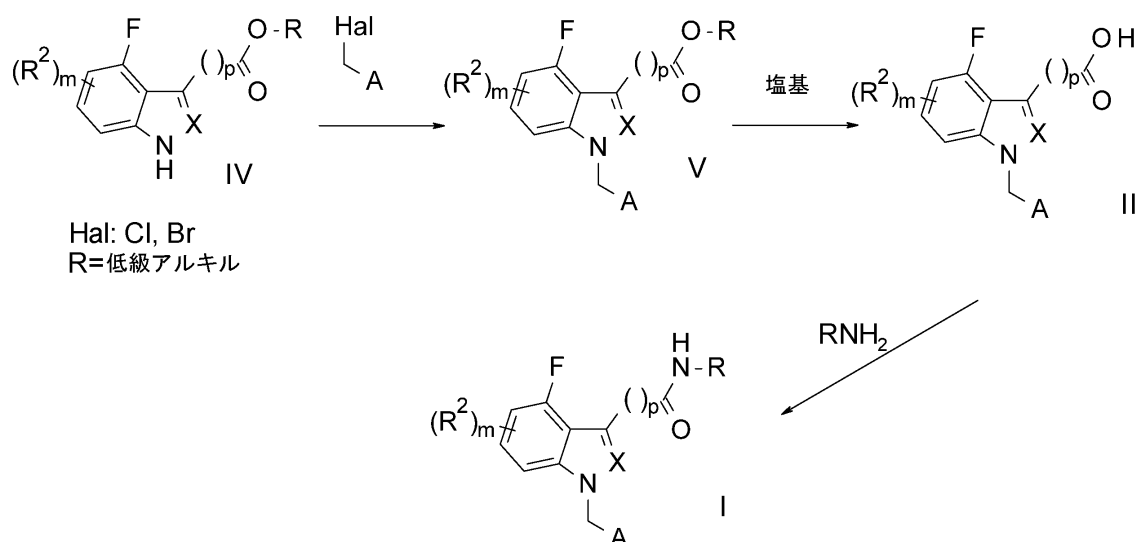
10

20

30

【化 16】

スキーム 1



10

置換基は、先に記載されたとおりである。

20

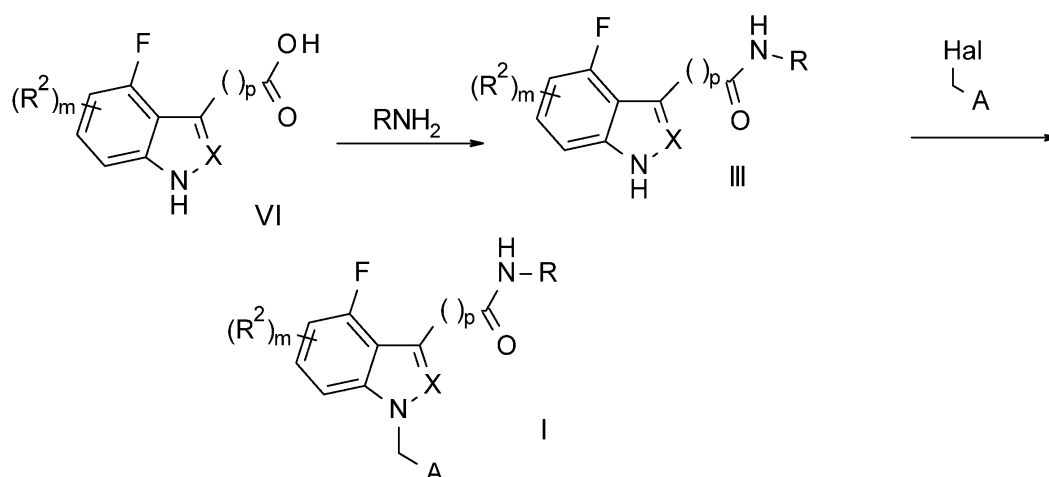
【0036】

一般式 I の化合物は、塩基、例えば、水素化ナトリウムの存在下で式 I V のエステル誘導体をアルキル化剤と反応させて V を与え、続いて、塩基、例えば、水酸化リチウムの存在下での V のけん化、及び得られた酸 I I のアミン RNH_2 とのカップリングによって、調製され得る。

【0037】

【化 17】

スキーム 2



30

40

置換基は、先に記載されたとおりである。

【0038】

一般式 I の化合物は、式 V I の酸誘導体をアミン RNH_2 とカップリングさせてアミド I I I を与え、続いて、塩基、例えば、炭酸セシウム又は水素化ナトリウムの存在下での I I I のアルキル化剤との反応によって、調製され得る。

【0039】

全ての反応は、典型的には、適切な溶媒中、かつアルゴン又は窒素の雰囲気下で、実施

50

される。

【0040】

いくつかの置換基 R^1 は、反応シーケンスの最後に、別の前駆体置換基から誘導されてもよい。例えば、式 I の化合物は、 R^1 としてエステル基を有して合成されてもよく、それは標準の手順によってカルボキサミド置換基に変換される。

【0041】

それらの調製が、実施例に記載されない限りにおいて、式 (I) の化合物ならびに全ての中間体生成物は、類似方法に従うか、又は先に記載された方法に従って、調製され得る。出発物質は、市販されているか、当技術分野において公知であるか、又は当技術分野において公知の方法によるかもしくはそれに類似して、調製されうる。

10

【0042】

化合物の単離及び精製

本明細書に記載される化合物及び中間体の単離及び精製は、所望ならば、任意の適切な分離又は精製手順、例えば、濾過、抽出、結晶化、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、厚層クロマトグラフィー、分取低圧又は高圧液体クロマトグラフィー、又はこれらの手順の組み合わせにより、実施され得る。適切な分離及び単離手順の具体的な例示は、本明細書において以下の調製例及び実施例を参照することによって得られ得る。しかしながら、当然ながら、他の同等の分離又は単離手順も使用され得る。

【0043】

式 I の化合物の塩

20

式 I の化合物は塩基性であり、そして対応する酸付加塩に変換されてもよい。この変換は、少なくとも化学量論量の適切な酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等、及び有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸等での処理によって達成される。典型的には、遊離塩基は、不活性有機溶媒、例えば、ジエチルエーテル、酢酸エチル、クロロホルム、エタノール又はメタノール等に溶解され、そして同様の溶媒に酸を加える。温度は、0 ~ 50 の間に維持される。得られた塩は、自然に沈殿するか、又はより極性の小さい溶媒を用いて溶液から取り出されてもよい。

30

【0044】

式 I の塩基性化合物の酸付加塩は、少なくとも化学量論当量の適切な塩基、例えば、水酸化ナトリウム又はカリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、アンモニア等での処理によって、対応する遊離塩基に変換されてもよい。

【0045】

式 I の化合物及びそれらの薬学的に使用可能な付加塩は、有益な薬理学的特性を有する。具体的には、本発明の化合物が神経新生薬 (neurogenic agent) として活性を有することが見出された。

【0046】

本化合物は、本明細書において以下で与えられる試験に従って調査された。

40

【0047】

M1 PAMアッセイ

本アッセイは、Fluorometric Imaging Plate Reader System (FLIPR, Molecular Devices) を用いて細胞内カルシウムを測定することによって、CHO細胞において発現されるアセチルコリンムスカリンレセプターでモジュレーター活性を有する化合物を選択するように設計されている。本アッセイは、FLIPRを使用して、基礎又はアセチルコリン刺激性 Ca^{2+} レベルに対する、試験化合物の数種の濃度の効果を研究するものである。

【0048】

CHOヒトM1を、実験の前日、PDL BioCoat 96ウェル黒色/透明プレート (Becton

50

354640) 中に 2×10^5 個の細胞/mLで蒔く。細胞を、以下の培地中、37℃及び5% CO_2 で成長させる：F12 Nut Mix (Gibco 21765)、熱失活した10% FCS (GIBCO 16000-044)、1% Pen Strep (Gibco, 15140) 及び200 $\mu\text{g/mL}$ ジェネティシン (Gibco 11811)。実験の当日、培地を除去し、そして20mM HEPES (Gibco 15630-056)、2mM Probenicid (Sigma P8761)、2mM Fluo-4AMエステル (Molecular Probes F-14202)、10% Pluronic acid Molecular Probes P-3000) を含むハンス平衡塩類溶液 (HBSS、14065-049、Gibco) を含有する色素添加緩衝液 $\text{pH} = 7.4$ 100mLと置き換え、そして37℃でインキュベートした。60分後、細胞外色素を除去し、そして37℃で予熱した20mM HEPES (Gibco、15630-056)、2mM Probenicid (Sigma P8761) を含むHBSS (Gibco 14065-049) を含有するFLIPR緩衝液で、Ebml cell washerを使用して細胞を5回洗浄し、各ウェル内にFLIPR緩衝液100mLを残した。細胞プレート及び希釈された化合物(1% DMSO最終濃度)を、FLIPRのプラットフォーム上に置き、そしてドアを閉めた。バックグラウンド蛍光及び基礎蛍光シグナルをチェックするためのシグナル試験を実施する。必要に応じてレーザー強度を調整する。希釈した試験化合物と一緒に2分間ブレインキュベーションが与えられて、30nMアセチルコリン対照との比較によってM1レセプターに対する任意のアゴニスト活性を決定する。任意のモジュレーター活性を決定するために、希釈した化合物を細胞に加え、そして2分間ブレインキュベーション後、EC₂₀のアセチルコリンを加え、FLIPR (Molecular Devices) での細胞内Ca²⁺の測定の前にさらなる2分間ブレインキュベーションを続ける。

10

20

【0049】

【表 1】
有効データの表

実施例	hM1 EC ₅₀ / ラット M1 EC ₅₀	実施例	hM1 EC ₅₀ / ラット M1 EC ₅₀	実施例	hM1 EC ₅₀ / ラット M1 EC ₅₀	
1	0.00564/ 0.06265	58	0.17359/ 10	114	0.017/ 0.015	10
2	0.03897/ 0.20758	59	0.00433/ 0.00435	115	0.05/ 0.028	
3	0.02518/ 0.09056	60	0.10092/ 0.18255	116	0.074/ 0.32	
4	0.29451/ 1.29408	61	0.34281/ 0.51525	117	0.014/ 0.029	20
5	0.08375/ 0.23056	62	0.43262/ 0.56325	118	0.009/ 0.029	
6	0.07002/ 0.14723	63	0.01955/ 0.05425	119	0.006/ 0.012	30
7	0.07002/ 0.14723	64	0.0547/ 0.07993	120	0.015/ 0.032	
8	0.27812/ 0.4268	65	0.03236/ 0.05995	121	0.006/ 0.017	
9	0.36503/ 0.41052	66	0.21649/ 0.41204	122	0.062/ 0.154	40

10	0.25567/ 0.39796	67	0.08278/ 0.18328	123	0.364/ 0.68	10
11	0.41296/ 0.61775	68	0.26659/ 0.18163	124	0.011/ 0.024	
12	0.12931/ 0.39801	69	0.34401/ -	125	0.166/ 0.623	
13	0.19182/ 0.24956	70	0.10203/ 0.28411	126	0.019/ 0.051	
14	0.12088/ 0.19809	71	0.00592/ 0.01202	127	0.019/ 0.026	20
15	0.01243/ 0.00961	72	0.0428/ 0.133	128	0.289/ 1.238	
16	0.23702/ 0.3368	73	0.0658/ 0.0943	129	0.027/ 0.066	
17	0.1004/ 0.1694	74	0.0548/ 0.0489	130	0.034/ 0.058	
18	0.06116/ 0.18456	75	0.0401/ 0.046	131	0.036/ 0.152	30
19	0.22859/ 0.57922	76	0.00433/ 0.00435	132	0.003/ 0.022	
20	0.20379/ 0.42486	77	0.00221/ 0.00247	133	0.048/ 0.084	
						40

21	0.06054/ 0.175	78	0.522/ 0.728	134	0.025/ 0.076	10
22	0.01776/ 0.06046	79	0.0168/ 0.0256	135	0.097/ 0.384	
23	0.01495/ 0.02579	80	0.11/ 0.263	136	0.134/ 0.428	
24	0.04629/ 0.08446	81	0.351/ -	137	0.009/ 0.034	
25	0.35873/ -	82	0.435/ -	138	0.016/ 0.038	20
26	0.08061/ 0.20053	83	0.184/ 0.16	139	0.423/ 2.627	
27	0.05596/ 0.08072	84	0.182/ 0.169	140	0.103/ 0.518	30
28	0.27196/ -	85	0.0429/ -	141	0.155/ 0.453	
29	0.22564/ -	86	0.00691/ 0.013	142	0.075/ 0.21	
30	0.01324/ 0.01411	87	0.0734/ 0.12	143	0.409/ 1.072	40
31	0.09063/ 0.16046	88	0.0143/ 0.0158	144	0.07/ 0.172	

32	0.1047/ 0.22344	89	0.319/ -	145	0.017/ 0.036
33	0.10375/ 0.22165	90	0.341/ -	146	0.002/ 0.005
34	0.34213/ -	91	0.0249/ -	147	0.197/ 0.323
35	0.22606/ -	92	0.035/ 0.057	148	0.084/ 0.139
36	0.01546/ 0.02591	93	0.191/ 1.881	149	0.438/ 0.348
37	0.04381/ 0.03954	94	0.066/ 0.141	150	0.05/ 0.034
38	0.13074/ 0.38163	95	0.027/ 0.05	151	0.194/ 0.299
39	0.20524/ -	96	0.028/ 0.073	152	0.26/ 0.609
40	0.47648/ -	97	0.465/ 1.886	153	0.056/ 0.056
41	0.21875/ 0.45572	98	0.032 0.134	154	0.272/ 0.837
42	0.11046/ 0.20003	99	0.054/ 0.195	155	0.011/ 0.005

10

20

30

40

43	0.48838/ 0.63158	100	0.004/ 0.015	156	0.003/ 0.01
44	0.006/ 0.0098	101	0.014/ 0.042	157	0.095/ 0.117
45	0.03613/ 0.07408	102	0.029/ 0.088	158	0.023/ 0.061
46	0.0103/ 0.02216	103	0.007/ 0.032	159	0.02/ 0.047
47	0.11766/ 0.39292	104	0.165/ 0.196	160	0.196/ -
48	0.25074/ 0.52781	105	0.288/ 0.627	161	0.121/ 0.307
49	0.04448/ 0.05247	106	0.189/ 0.187	162	0.214/ 0.751
50	0.01831/ 0.01388	107	0.482/ 0.767	163	0.059/ 0.082
51	0.01228/ 0.01116	108	0.414/ 0.952	164	0.048/ 0.088
52	0.01786/ 0.027	109	0.061/ 0.079	165	0.043/ -
53	0.04414/ 0.04752	110	0.141/ 0.482	166	0.035/ -

10

20

30

40

54	0.06964/ 0.1218	111	0.127/ 0.408	167	0.047/ -
55	0.00211/ 0.00282	112	0.072/ 0.168	168	0.097/ -
56	0.13603/ 0.28466	113	0.034/ 0.077		
57	0.13923/ -				

10

【 0 0 5 0 】

168個の式(Ⅰ)の化合物及びその薬学的に許容しうる塩は、医薬として、例えば、医薬製剤の形態で、使用され得る。医薬製剤は、例えば、錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の形態で、経口投与され得る。しかしながら、投与はまた、例えば、坐剤の形態で直腸内に、又は例えば、注射液剤の形態で非経口的に実施され得る。

20

【 0 0 5 1 】

式(Ⅰ)の化合物及びその薬学的に許容しうる塩は、医薬製剤の製造のために、薬学的に不活性な無機又は有機の担体と共に加工され得る。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等が、例えば、錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤のためのそのような担体として使用され得る。軟ゼラチンカプセル剤のための適切な担体は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体ポリオール類等であり；活性物質の性質に依存するが、軟ゼラチンカプセル剤の場合には通常、担体は必要とされない。液剤及びシロップ剤の製造のために適切な担体は、例えば、水、ポリオール類、ショ糖、転化糖、グルコース等である。アルコール類、ポリオール類、グリセリン、植物油等などの佐剤は、式(Ⅰ)の化合物の水溶性塩の水性注射液剤に使用され得るが、通常、必要ではない。坐剤のために適切な担体は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体のポリオール類等である。

30

【 0 0 5 2 】

加えて、医薬製剤は、保存料、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、香味料、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、マスキング剤又は酸化防止剤を含有することができる。これらはまた、さらに他の治療上有益な物質を含有することができる。

【 0 0 5 3 】

上述のように、式(Ⅰ)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩及び治療上不活性な賦形剤を含有している医薬はまた、1種以上の式(Ⅰ)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩と、所望により1種以上の他の治療上有益な物質とを、1種以上の治療上不活性な担体と共にガレヌス製剤の投与形態にすることを含む、そのような医薬の製造のための方法と同様に、本発明の目的である。

40

【 0 0 5 4 】

さらに上述のように、先に述べた疾患の予防及び/又は治療において有用な医薬の調製のための式(Ⅰ)の化合物の使用も、本発明の目的である。

【 0 0 5 5 】

投与量は、広い範囲内で変えることができ、そして当然ながら、各々の特定の症例にお

50

いて個々の要求に合わされるだろう。一般に、経口又は非経口投与のための有効投与量は、0.01～20mg/kg/日の間であり、記載された適応症の全てに対して0.1～10mg/kg/日の投与量が好ましい。したがって、体重70kgの成人のための1日投与量は、1日当たり0.7～1400mgの間、好ましくは1日当たり7～700mgの間である。

【0056】

本発明の化合物を含む医薬組成物：

錠剤処方（湿式顆粒化）

品目	成分	mg / 錠剤			
		5 mg	2.5 mg	100 mg	500 mg
1.	式Iの化合物	5	2.5	100	500
2.	無水乳糖DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	微晶質セルロース	30	30	30	150
5.	ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1
	合計	167	167	167	831

【0057】

製造手順

1. 品目1、2、3及び4を混合し、そして精製水と共に造粒する。
2. 顆粒を50 で乾燥させる。
3. 顆粒を適切な微粉碎装置に通す。
4. 品目5を加え、そして3分間混合し；適切な成形機で圧縮する。

【0058】

カプセル剤処方

品目	成分	mg / カプセル			
		5 mg	2.5 mg	100 mg	500 mg
1.	式Iの化合物	5	2.5	100	500
2.	含水乳糖	159	123	148	- - -
3.	トウモロコシデンプン	25	35	40	70
4.	タルク	10	15	10	25
5.	ステアリン酸マグネシウム	1	2	2	5
	合計	200	200	300	600

【0059】

製造手順

1. 品目1、2及び3を適切なミキサーで30分間混合する。
2. 品目4及び5を加え、そして3分間混合する。
3. 適切なカプセルに充填する。

【0060】

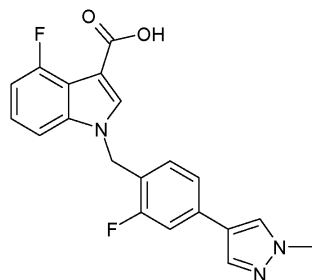
実験の部

中間体の調製

実施例A. 1

4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸

【化 18】



10

【0061】

工程 1：4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチル

N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の 4 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチル (150 mg、777 μmol) の懸濁液を、氷浴内で冷却した。油中 60 % 水素化ナトリウム分散液 (37.3 mg、932 μmol) を一度に加えた。混合物を、0 で 15 分間攪拌した。4 - (4 - (クロロメチル) - 3 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (実施例 B . 2) (174 mg、777 μmol) を一度に加えた。混合物を、0 で 1 時間攪拌し、20 % 塩化アンモニウム溶液でクエンチし、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗油状物を、n - ヘプタン及び酢酸エチル (0 ~ 100 %) から形成された勾配で溶離するシリカ (10 g) のフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物 208 mg (70 %) を明褐色の固体として与えた。MS (m/e) : 382.5 (M+H) ⁺.

20

【0062】

工程 2：4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸

THF (1.6 mL)、MeOH (0.8 mL) 及び水 (0.8 mL) 中の 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチル (195.9 mg、514 μmol) の溶液に、水酸化リチウム一水和物 (64.7 mg、1.54 mmol) を加えた。混合物を、室温で 1 時間攪拌し、次に 50 に 5 時間加熱し、そして最終的には室温で 2 日間攪拌した。混合物を水で希釈し、そして溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を水に溶かし、そして HCl 2 N を滴下して、pH を 2 ~ 3 に調整した。固体を濾過し、そして乾燥させて、標記化合物 (170 mg、90 %) を白色の固体として与えた。MS (m/e) : 366.2 (M-H) ⁻.

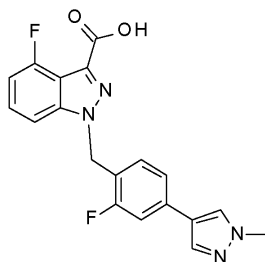
30

【0063】

実施例 A . 2

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸

【化 19】



40

実施例 A . 1 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 - フルオ

50

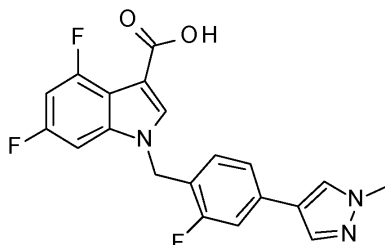
ロ - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸メチル (CAS 1427504-03-7) 及び 4 - (4 - (クロロメチル) - 3 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (実施例 B . 2) から調製した。白色の固体。MS (m/e): 369.4 (M+H)⁺.

【 0 0 6 4 】

実施例 A . 3

4 , 6 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸

【 化 2 0 】



10

実施例 A . 1 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸エチル及び 4 - (4 - (クロロ - メチル) - 3 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (実施例 B . 2) から調製した。白色の固体。MS (m/e): 386.4 (M+H)⁺.

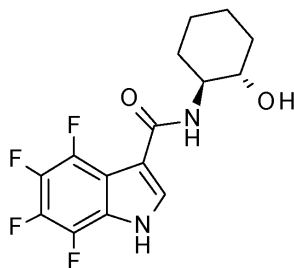
20

【 0 0 6 5 】

実施例 A . 4

4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - アミド

【 化 2 1 】



30

1 0 mL 容量のナシ型フラスコ内で、4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (2 0 0 mg、8 1 5 μmol)、(1 S , 2 S) - (+) - 2 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (1 3 6 mg、8 9 7 μmol) 及び (1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (V) (4 6 9 mg、1 . 1 mmol) を、CH₂Cl₂ (4 . 9 mL) 及びトリエチルアミン (3 3 0 mg、4 5 2 μL、3 . 2 6 mmol) と合わせて、オフホワイトの懸濁液を与えた。反応混合物を、室温で 2 日間撹拌した。反応混合物を、H₂O で希釈し、そして CH₂Cl₂ で抽出した。水層を EtOAc で抽出した。この有機層を、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、標記化合物 (3 9 0 mg、7 0 % 純粋) をオフホワイトの固体として与えた。MS (m/e): 331.4 (M+H)⁺.

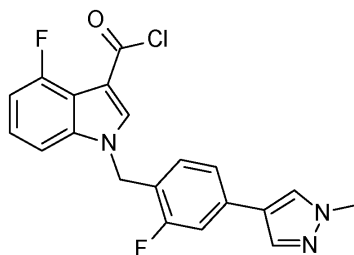
40

【 0 0 6 6 】

実施例 A . 5

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボニルクロリド

【化 2 2】



10

窒素下室温のジクロロエタン（2 mL）中の4-フルオロ-1-（2-フルオロ-4-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ベンジル）-1H-インドール-3-カルボン酸（実施例A．1）（200 mg、544 μ mol）の溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド 1 滴、続いて塩化オキサリル（212 mg、143 μ L、1.63 mmol）を加えた。反応混合物を、室温で3.5時間撹拌した。混合物を蒸発乾固させて、標記化合物（222 mg、106%）をオフホワイトの固体として与えた。

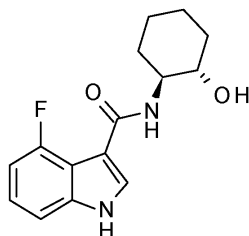
【0067】

実施例A．6

4-フルオロ-N-（（1S,2S）-2-ヒドロキシシクロヘキシル）-1H-インドール-3-カルボキサミド

20

【化 2 3】



アルゴン雰囲気下、ジクロロメタン（60 mL）中の室温の4-フルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸（1 g、5.58 mmol；CAS23077-42-1）の撹拌した懸濁液に、（1S,2S）-2-アミノシクロヘキサノール塩酸塩（931 mg、6.14 mmol）、BOP（2.96 g、6.7 mmol）及びトリエチルアミン（2.26 g、3.1 mL、22.3 mmol）を加えた。得られた明褐色の溶液を、室温で17時間撹拌した。混合物を濃縮し、そして残留物を、溶離剤として CH_2Cl_2 /MeOH 9:1 勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィー（50 g）クロマトグラフィーにより精製した。生成物含有画分を合わせ、そして濃縮して、粘性油状物を残した。それを CH_2Cl_2 /n-ヘプタン 3:2（25 mL）中でトリチュレートした。得られた懸濁液を、室温で1時間撹拌した。生成物を、濾過により回収し、 CH_2Cl_2 及びn-ヘプタンの1:1混合物で洗浄し、そして乾燥させて、標記化合物（1.2 g、75%）をオフホワイトの固体として与えた。

30

MS (m/e): 275.3 (M-H)⁻

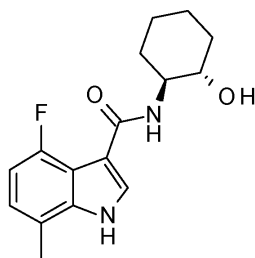
【0068】

実施例A．7

4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸（（1S,2S）-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル）-アミド

40

【化 2 4】



10

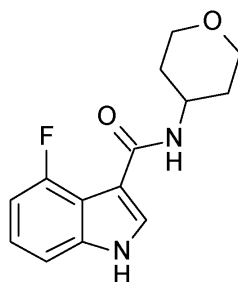
実施例 A . 6 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 - フルオロ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸及び (1 S , 2 S) - (+) - 2 - アミノ - シクロヘキサノール塩酸塩から調製した。白色の固体。

【 0 0 6 9 】

実施例 A . 8

4 - フルオロ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

【化 2 5】



20

実施例 A . 6 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (CAS 23077-42-1) 及びテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - アミンから調製した。白色の固体。MS (m/e): 263.2 (M+H)⁺.

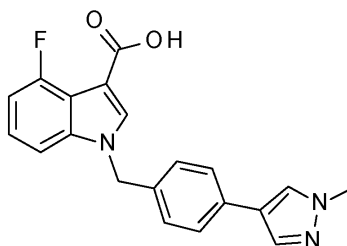
30

【 0 0 7 0 】

実施例 A . 9

4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸

【化 2 6】



40

実施例 A . 1 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチル及び 4 - (4 - (クロロメチル) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (実施例 B . 5) から調製した。オフホワイトの固体。MS (m/e): 350.6 (M+H)⁺.

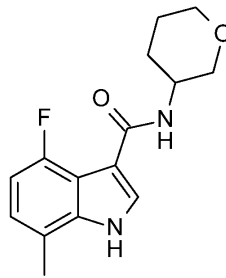
【 0 0 7 1 】

実施例 A . 1 0

50

4 - フルオロ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル) - アミド

【化 2 7】



10

実施例 A . 6 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 - フルオロ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸及びテトラヒドロ - ピラン - 3 - イルアミンから調製した。

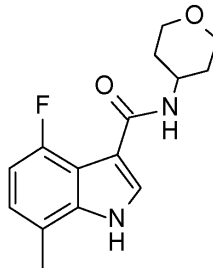
明黄色の固体。

【 0 0 7 2 】

実施例 A . 1 1

4 - フルオロ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミド

【化 2 8】



20

実施例 A . 6 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 - フルオロ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸及びテトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミンから調製した。

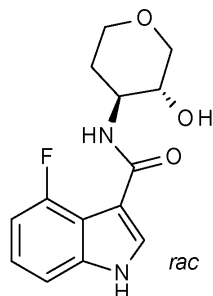
白色の泡状物。MS (m/e): 277.2 (M+H)⁺.

【 0 0 7 3 】

実施例 A . 1 2

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

【化 2 9】



40

【 0 0 7 4 】

工程 1 : 4 - フルオロ - N - ((3 R S , 4 S R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H

50

- ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

実施例 A . 6 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチル及び (3 R S , 4 S R) - 4 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール (CAS 215940-92-4) から調製した。明黄色の固体。MS (m/e): 279.4 (M+H)⁺。

【 0 0 7 5 】

工程 2 : 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

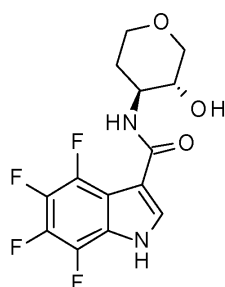
4 - フルオロ - N - ((3 R S , 4 S R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド (3 1 0 mg、1 . 1 mmol) を、Reposil Chiral NRカラム上で分離して、標記化合物 1 3 6 mg (4 4 %) をオフホワイトの固体として与えた (+ エナンチオマー)。MS (m/e): 279.4 (M+H)⁺。

【 0 0 7 6 】

実施例 A . 1 3

4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 ((3 R S , 4 S R) - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミド

【 化 3 0 】



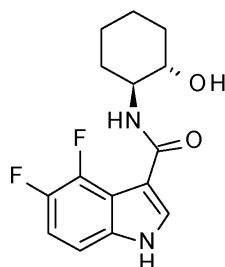
実施例 A . 6 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸及び (3 R S , 4 S R) - 4 - アミノ - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール (CAS 215940-92-4) から調製した。白色の固体。

【 0 0 7 7 】

実施例 A . 1 4

4 , 5 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - アミド

【 化 3 1 】



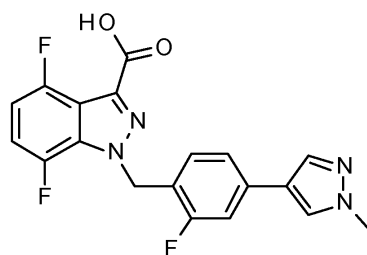
実施例 A . 6 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 , 5 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸及び (1 S , 2 S) - (+) - 2 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩から調製した。明褐色の固体。

【 0 0 7 8 】

実施例 A . 1 5

4 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 -

イル)ベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸
【化32】



10

【0079】

工程1: 4,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸

1N NaOH (11.8 mL) 中の4,7-ジフルオロインドリン-2,3-ジオン (2.0 g、10.9 mmol) の溶液を、50 で30分間撹拌した。溶液を、室温に冷えるにまかせ、1時間維持した。反応混合物を、0 に冷却し、そして亜硝酸ナトリウム (H_2O 2.8 mL 中、754 mg) の予冷した (0) 溶液で処理した。この溶液を、0 で H_2SO_4 (H_2O 2.2 mL 中、1.2 mL) の撹拌した溶液に加え、そして反応混合物を、その温度で30分間維持した。濃 HCl (4.2 mL) 中の SnCl_2 (5.9 g、26.2 mmol) の冷 (0) 溶液を、10分間、反応混合物にゆっくり加えた;そして反応混合物を、60分間維持した。反応混合物を、15% MeOH / CH_2Cl_2 で抽出した。溶媒の蒸発が、標記化合物を褐色の粘着性固体 (600 mg、55%) として与え、それを精製せずに次の工程で使用した。

20

【0080】

工程2: 4,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチル

MeOH (45 mL) 中の4,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (4.5 g、22.7 mmol) の溶液を、 H_2SO_4 (0.41 mL) で処理し、そして50で一晩撹拌した。反応の完了後、反応混合物を濃縮した。粗生成物を、溶離剤としてヘキサン中15% EtOAc を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物をオフホワイトの固体として (500 mg、10%) 与えた。

【0081】

工程3: 4,7-ジフルオロ-1-((2-フルオロ-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチル

アルゴン雰囲気下、DMF (3.00 mL) 中の0 の4,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチル (250 mg、1.2 mmol) の撹拌した溶液に、鉱油中60%水素化ナトリウム分散液 (47.1 mg、1.2 mmol) を一度に加えた。0 で15分間撹拌した後、4-((4-((クロロメチル)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (実施例B.2; 265 mg、1.2 mmol) を一度に加えた。氷浴を取り外し、そして室温での撹拌を17時間続けた。反応混合物を、 H_2O (10 mL) 及び飽和 NaCl 水溶液 (10 mL) に溶かし、そしてEtOAc で抽出した。水相をEtOAc (10 mL) で逆抽出した。合わせた有機物を、水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、溶離剤としてEtOAc / ヘプタン勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (251 mg、53 mg) を黄色の固体として、その位置異性体 (103 mg、22 mg) の4,7-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-2H-インダゾール-3-カルボン酸メチルと共に与えた。MS (m/e): 401.1 (M+H)⁺.

40

【0082】

工程4: 4,7-ジフルオロ-1-((2-フルオロ-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸

アルゴン雰囲気下、THF (2 mL) 及びメタノール (1 mL) 中の室温の4,7-ジフル

50

オロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸メチル (2 4 6 mg、6 1 4 μ mol) の攪拌した溶液に、水 (1 . 7 mL) 及び 1 N NaOH (1 . 2 3 mL、1 . 2 3 mmol) を加えた。室温での攪拌を 1 7 時間続けた。混合物 (清澄な橙色の溶液) を、1 N HCl (1 . 2 mL) で処理した。明黄色の懸濁液を、室温で 1 時間攪拌した。固体を濾過により回収し、 H_2O で洗浄し、そして乾燥させて、標記化合物 (2 2 1 mg、9 3 %) を明黄色の固体として与えた。

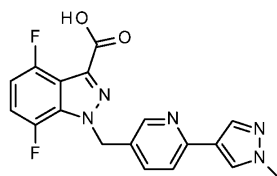
MS (m/e): 385.1 (M-H)⁻.

【 0 0 8 3 】

実施例 A . 1 6

4 , 7 - ジフルオロ - 1 - [[6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル] インダゾール - 3 - カルボン酸

【 化 3 3 】



10

20

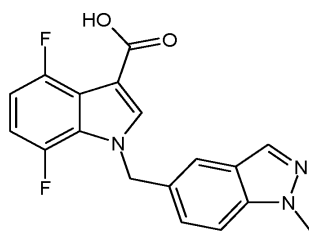
標記化合物を、実施例 A . 1 5 において記載された手順と同様にして、第 3 工程において 5 - (クロロメチル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン (実施例 B . 1) をアルキル化剤として使用して、調製した。オフホワイトの固体。MS (m/e): 368.2

【 0 0 8 4 】

実施例 A . 1 7

4 , 7 - ジフルオロ - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸

【 化 3 4 】



30

【 0 0 8 5 】

工程 1 : 4 , 7 - ジフルオロ - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチル

標記化合物を、実施例 2 6 において記載された手順と同様にして、4 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチルと 5 - (プロモメチル) - 1 - メチル - 1 H - インダゾール臭化水素酸塩を反応させて、得た。白色の固体。MS (m/e): 356.5 (M+H)⁺.

40

【 0 0 8 6 】

工程 2 : 4 , 7 - ジフルオロ - 1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸

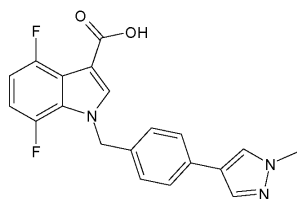
標記化合物を、実施例 A . 1、工程 2 において記載された手順と同様にして得た。白色の固体。MS (m/e): 342.5 (M+H)⁺.

【 0 0 8 7 】

実施例 A . 1 8

50

4, 7-ジフルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸
【化35】



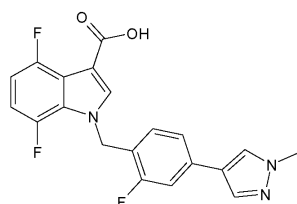
10

実施例A. 17の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4, 7-ジフルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸メチル及び4-(4-(クロロメチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール(実施例B. 5)から調製した。白色の固体。MS (m/e): 368.5 (M+H)⁺.

【0088】

実施例A. 19

4, 7-ジフルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸
【化36】



20

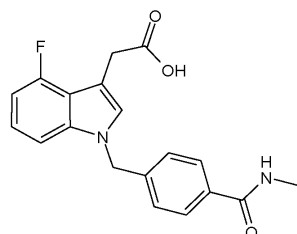
実施例A. 17の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4, 7-ジフルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸メチル及び4-(4-(クロロメチル)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール(実施例B. 2)から調製した。白色の固体。MS (m/e): 386.5 (M+H)⁺.

30

【0089】

実施例A. 20

2-(4-フルオロ-1-(4-(メチルカルバモイル)ベンジル)-1H-インドール-3-イル)酢酸
【化37】



40

実施例A. 17の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、2-(4-フルオロ-1H-インドール-3-イル)酢酸エチル(CAS 919295-78-6)及び4-(クロロメチル)-N-メチルベンズアミド(実施例B. 6)から調製した。褐色の固体。MS (m/e): 341.2 (M+H)⁺.

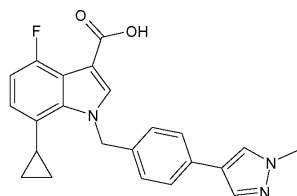
【0090】

実施例A. 21

7-シクロプロピル-4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸

50

イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸
【化38】



【0091】

工程1: 1-(7-ブロモ-4-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-エタノン 10

窒素下室温で、DMF (220 mL) 中の7-ブロモ-4-フルオロ-1H-インドール (23 g、107.4 mmol) の溶液に、トリフルオロ無水酢酸 (29.8 mL、214.95 mmol) を加えた。反応混合物を、40 で8時間攪拌し、室温に冷やし、水 (250 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (2 x 500 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (250 mL)、炭酸ナトリウム水溶液 (200 mL) で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を、ヘキサン中15% 酢酸エチルで溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物 20 g (60%) をオフホワイトの固体として与えた。LC-MS (ESI): 310 (M).

【0092】

工程2: 7-ブロモ-4-フルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸 20

窒素下室温で、メタノール (60 mL) 及び水 (60 mL) 中の1-(7-ブロモ-4-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-エタノン (5 g、16.12 mmol) の溶液に、NaOH (9.6 g、241.93 mmol) を加えた。混合物を、140 で16時間攪拌し、室温に冷やし、そして濃縮した。残留物を、水 (150 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。水層を、pH 約4まで50% HCl 水溶液で処理し、そして酢酸エチル (2 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機物を、ブライン (100 mL) 及び炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、標記化合物をオフホワイトの固体 (2.3 g、55%) として与えた。LC-MS (ESI): 256 (M-H)⁻.

【0093】

工程3: 7-ブロモ-4-フルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸メチル 30

HCl ガスを、室温で30分間、メタノール (200 mL) 中の7-ブロモ-4-フルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸 (11.2 g、43.4 mmol) の溶液の中にバブリングさせた。次に、反応混合物を、60 で16時間攪拌し、そして濃縮した。残留物を、水 (200 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (2 x 500 mL) で抽出した。合わせた有機物を、ブライン (250 mL) 及び炭酸ナトリウム水溶液 (250 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を、ヘキサン中20% 酢酸エチルで溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を褐色の固体として (7.1 g、60%) 与えた。LC-MS (ESI): 271 (M-H)⁻.

【0094】

工程4: 7-シクロプロピル-4-フルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸メチル 40

トルエン (200 mL) 中の7-ブロモ-4-フルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル (4.5 g、16.5 mmol) の溶液に、シクロプロピルボロン酸 (2.8 g、33.08 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.232 g、0.827 mmol)、及びK₃PO₄ (7.01 g、33.08 mmol) を加えた。反応混合物を、アルゴンで20分間パージした。Pd(OAc)₂ (0.371 g、1.65 mmol) を加え、そして混合物を、アルゴンでさらに10分間パージした。次に、反応混合物を、100 に加熱し、そして密閉管内でこの温度で16時間攪拌した。混合物を室温に冷やし、そしてセライトパッドを通して濾過して、それをEtOAc (100 mL) で洗浄した。水 (2 50

0.0 mL) を濾液に加えた。水層を、EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機物を、水 (100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。残留物を、ヘキサン中 20% 酢酸エチルで溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を灰色の固体として (2.3 g、60%) 与えた。LC-MS (ESI): 234 (M+H)⁺.

【0095】

工程 5: 7-シクロプロピル-4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸

実施例 A. 17 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、7-シクロプロピル-4-フルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸メチル及び 4-(4-(クロロメチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (実施例 B. 5) から調製した。オフホワイトの固体。MS (m/e): 388.3 (M-H)⁻.

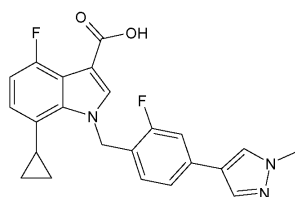
10

【0096】

実施例 A. 22

7-シクロプロピル-4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸

【化 39】



20

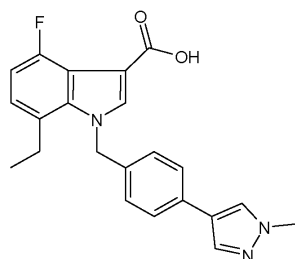
実施例 A. 21 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、7-シクロプロピル-4-フルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸メチル及び 4-(4-(クロロメチル)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (実施例 B. 2) から調製した。オフホワイトの固体。MS (m/e): 406.2 (M-H)⁻.

【0097】

実施例 A. 23

7-エチル-4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸

【化 40】



40

【0098】

工程 1: 4-フルオロ-7-ビニル-1H-インドール-3-カルボン酸メチル

1, 4-ジオキサン (30 mL) 及び水 (3 mL) 中の室温の 7-ブromo-4-フルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸メチル (実施例 A. 21、工程 3) (1.0 g、3.68 mmol) 及び 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン (1.13 g、7.35 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (2.39 g、7.35 mmol) を加え、そして混合物を、アルゴンで 10 分間パージした。[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物 (0.08 g、0.37 mmol) を加え、そして反応混合物を、アルゴンでさらに 10 分間パージ

50

した。次に、反応混合物を、80 に加熱し、そしてアルゴン下、この温度で16時間撹拌した。反応混合物を、室温に冷やし、セライトパッドを通して濾過し、それをEtOAc (50 mL) で洗浄した。濾液を、水 (100 mL) で希釈し、そしてEtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機物を、水 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。残留物を、ヘキサン中20% 酢酸エチルで溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を白色の固体 (500 mg、62%) として与えた。LC-MS (ESI): 220 (M+H)⁺.

【0099】

工程2: 7-エチル-4-フルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸メチル

メタノール (10 mL) 中の4-フルオロ-7-ビニル-1H-インドール-3-カルボン酸メチル (500 mg、2.28 mmol) 及び10%パラジウム担持活性炭 (4 mg、0.039 mmol) の混合物を、水素雰囲気下 (バルーン圧)、室温で4時間撹拌した。パラジウム触媒を濾別し、そして濾液を濃縮した。残留物を、ヘキサン中20% 酢酸エチルで溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物をオフホワイトの固体 (450 mg、89%) として与えた。LC-MS (ESI): 220 (M-H)⁻.

【0100】

工程3: 7-エチル-4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸

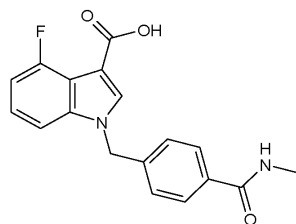
実施例A. 17の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、7-エチル-4-フルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸メチル及び4-(4-(クロロメチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (実施例B. 5) から調製した。白色の固体。MS (m/e): 378.2 (M+H)⁺.

【0101】

実施例A. 24

4-フルオロ-1-{[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル}-1H-インドール-3-カルボン酸

【化41】



実施例A. 17の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4-フルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸メチル及び4-(クロロメチル)-N-メチルベンズアミド (実施例B. 6) から調製した。オフホワイトの固体。LC-MS (ESI): 327.0 (M+H)⁺.

【0102】

実施例A. 25

7-エチル-4-フルオロ-1-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボン酸

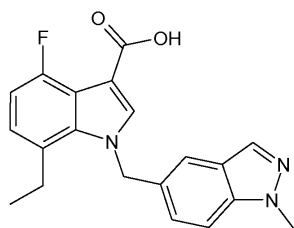
10

20

30

40

【化 4 2】



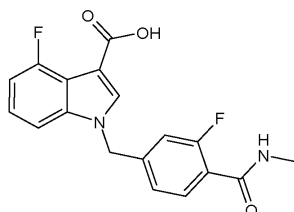
実施例 A . 1 7 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、7 - エチル - 4 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチル及び5 - (プロモメチル) - 1 - メチル - 1 H - インダゾール臭化水素酸塩から調製した。白色の固体。MS (m/e): 355.2 (M+H)⁺.

【 0 1 0 3 】

実施例 A . 2 6

4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸

【化 4 3】



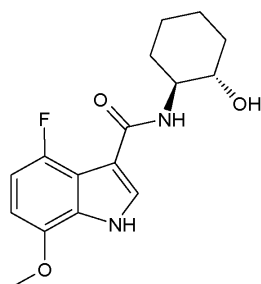
実施例 A . 1 7 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチル及び4 - (クロロメチル) - 2 - フルオロ - N - メチルベンズアミド (実施例 B . 7) から調製した。オフホワイトの固体。MS (m/e): 345.1 (M+H)⁺.

【 0 1 0 4 】

実施例 A . 2 7

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 7 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

【化 4 4】



アルゴン雰囲気下、ジクロロメタン (5 mL) 中の室温の (1 S , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (CAS 13374-30-6) (1 1 1 mg、7 3 4 μmol) の攪拌した溶液に、4 - フルオロ - 7 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (1 5 0 mg、6 6 7 μmol)、(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (BOP) (3 5 4 mg、8 0 0 μmol) 及びトリエチルアミン (2 7 0 mg、3 7 0 μL、2 . 6 7 mmol) を加えた。室温での攪拌を、1 7 時間

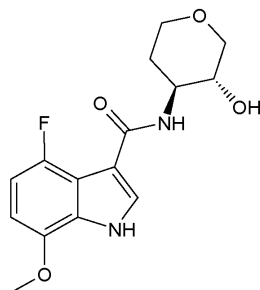
続けた。反応混合物を濃縮し、そして残留物を、ジクロロメタン及びメタノール（0～10％）から形成された勾配で溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物をオフホワイトの固体として（162mg、79％）与えた。MS (m/e) : 305.2 (M-H)⁻。

【0105】

実施例 A . 28

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

【化45】



10

実施例 A . 27 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 - フルオロ - 7 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸及び (3 R , 4 S) - 4 - アミノテトラヒドロピラン - 3 - オール塩酸塩（実施例 C . 1 ）から調製した。オフホワイトの固体。MS (m/e) : 307.1 (M-H)⁻。

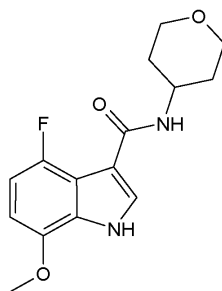
20

【0106】

実施例 A . 29

4 - フルオロ - 7 - メトキシ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

【化46】



30

実施例 A . 27 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 - フルオロ - 7 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸及び 4 - アミノテトラヒドロピランから調製した。オフホワイトの固体。MS (m/e) : 291.2 (M-H)⁻。

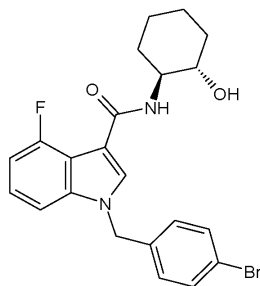
【0107】

実施例 A . 30

1 - (4 - ブロモベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

40

【化 4 7】



10

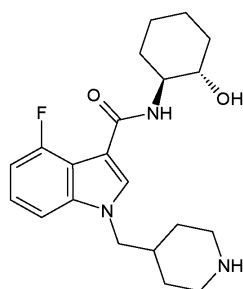
実施例 A . 1 7、工程 1 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド (実施例 A . 6) 及び 1 - ブロモ - 4 - (ブロモメチル) ベンゼンから調製した。白色の固体。MS (m/e): 445.3 (M+H)⁺.

【 0 1 0 8 】

実施例 A . 3 1

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

【化 4 8】



20

【 0 1 0 9 】

工程 1 : 4 - ((4 - フルオロ - 3 - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルカルバモイル) - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

30

実施例 A . 1 7、工程 1 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド (実施例 A . 6) 及び 4 - メタンスルホニルオキシメチルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (CAS 161975-39-9) から調製した。白色の固体。MS (m/e): 474.4 (M+H)⁺.

【 0 1 1 0 】

工程 2 : 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

アルゴン雰囲気下、ジオキサン (5 mL) 中の 0 の 4 - ((4 - フルオロ - 3 - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルカルバモイル) - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2 0 0 mg、4 2 2 μmol) の溶液に、ジオキサン中の HCl 4 M 溶液 (5 2 8 μL、2 . 1 1 mmol) を加えた。混合物を、室温で 5 時間撹拌した。反応混合物を、再び 0 まで冷却し、そしてジオキサン中の HCl 4 M 溶液 (5 2 8 μL、2 . 1 1 mmol) を加え、そして混合物を、室温でさらに 1 7 時間撹拌した。混合物を濃縮した。残留物を、CH₂Cl₂ / MeOH (9 5 : 5) に溶解し、そして飽和 Na₂CO₃ 水溶液で洗浄した。有機層を、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、標記化合物を明黄色の固体 (1 4 9 mg、8 9 %) として与えた。MS (m/e): 374.3 (M+H)⁺.

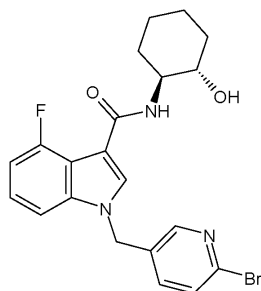
40

【 0 1 1 1 】

50

実施例 A . 3 2

1 - ((6 - プロモピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
【化 4 9】



10

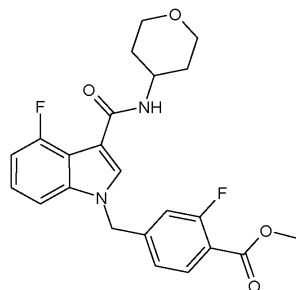
実施例 A . 1 7、工程 1 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド (実施例 A . 6) 及び 2 - プロモ - 5 - ピリジルメチルクロリドから調製した。白色の固体。MS(m/e): 448.2 (M+H)⁺.

【 0 1 1 2 】

実施例 A . 3 3

2 - フルオロ - 4 - ((4 - フルオロ - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル) 安息香酸メチル

【化 5 0】



30

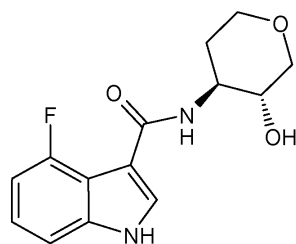
実施例 A . 1 7、工程 1 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 - フルオロ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド (実施例 A . 8) 及び 4 - (プロモメチル) - 2 - フルオロ安息香酸メチルから調製した。白色の固体。MS (m/e): 429.3 (M+H)⁺.

【 0 1 1 3 】

実施例 A . 3 4

4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

【化 5 1】



40

実施例 A . 2 7 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 - フル

50

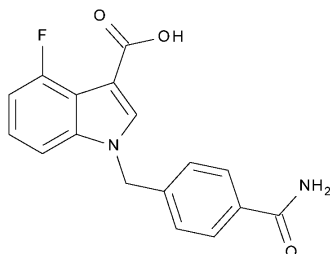
オロ - インドール - 3 - カルボン酸 (CAS 23077-42-1) 及び (3 R , 4 S) - 4 - アミノ
テトラヒドロピラン - 3 - オール塩酸塩 (実施例 C . 1) から調製した。明黄色の固体。
MS (m/e): 279.1 (M+H)⁺.

【 0 1 1 4 】

実施例 A . 3 5

1 - (4 - カルバモイル - ベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン
酸

【 化 5 2 】



10

実施例 A . 1 (工程 : 1 及び 2) の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化
合物を、4 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチル及び4 - クロロメチル
- ベンゾニトリルから調製した。MS (m/e): 313.4 (M+H)⁺.

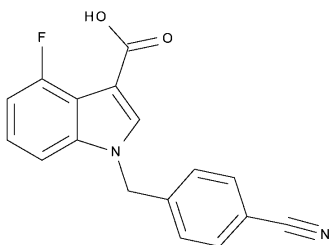
20

【 0 1 1 5 】

実施例 A . 3 6

1 - (4 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸

【 化 5 3 】



30

【 0 1 1 6 】

工程 1 : 1 - (4 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン
酸メチル

実施例 A . 1 (工程 1) の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、
4 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチル及び4 - クロロメチル - ベンゾ
ニトリルから調製した。

【 0 1 1 7 】

工程 2 : 1 - (4 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン
酸

40

密閉管内で、1 - (4 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カ
ルボン酸メチル (1 8 7 mg、6 0 7 μmol) 及びヨウ化リチウム (8 1 2 mg、6 . 1 mmol)
を、ピリジン (8 . 7 mL) と合わせた。反応混合物を、1 3 5 で 1 9 時間攪拌し、次
に水及び H C l 2 N で処理した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、そして乾燥させて、標記
化合物 8 5 mg (4 8 %) をオフホワイトの固体として与えた。MS (m/e): 295.4 (M+H)⁺.

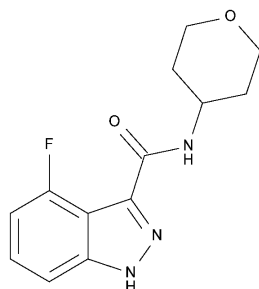
【 0 1 1 8 】

実施例 A . 3 7

4 - フルオロ - N - テトラヒドロピラン - 4 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキ
サミド

50

【化 5 4】



10

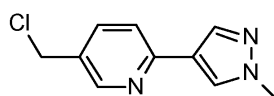
実施例 A . 6 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸及びテトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミンから調製した。MS (m/e): 264.4 (M+H)⁺.

【 0 1 1 9】

実施例 B . 1

5 - (クロロメチル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン

【化 5 5】



20

【 0 1 2 0】

工程 1 : (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノール

窒素下室温で、ジオキサン (2 0 mL) 中の (6 - クロロピリジン - 3 - イル) メタノール (1 g、6 . 8 mmol) の溶液に、1 - メチル - 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) - 1 H - ピラゾール (2 . 1 6 g、1 0 . 2 mmol)、続いて [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物 (2 7 6 mg、3 4 1 μmol) を加えた。水 (1 6 mL) 中の炭酸ナトリウム (2 . 1 7 g、2 0 . 5 mmol) の溶液を、混合物に加えた。反応混合物を、8 0 °C で 1 時間攪拌し、そして室温に冷やした。酢酸エチル (2 0 mL) 及び水 (1 0 mL) を加えた。水層を、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮した。褐色の粗固体を、n - ヘプタン及び酢酸エチル (0 ~ 1 0 0 %) から形成される勾配で溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物 1 g (7 7 %) を灰色の固体として与えた。MS (m/e): 190.2 (M+H)⁺.

30

【 0 1 2 1】

工程 2 : 5 - (クロロメチル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン

ジクロロメタン (3 0 mL) 中の (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノール (1 g、5 . 3 mmol) の溶液に、ジクロロメタン (5 mL) 中の塩化チオニル (1 . 2 7 g、7 7 5 μL、1 0 . 6 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を、室温で 3 時間攪拌し、そして炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (3 0 mL) でクエンチした。水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして蒸発させた。粗物質を、n - ヘプタン及び酢酸エチル (0 ~ 2 0 %) から形成される勾配で溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物 9 3 0 mg (8 5 %) を明灰色の固体として与えた。MS (m/e): 208.2 (M+H)⁺.

40

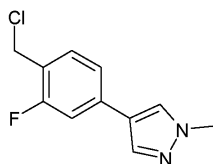
【 0 1 2 2】

実施例 B . 2

4 - (4 - (クロロメチル) - 3 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール

50

【化 5 6】



実施例 B . 1 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - メタノールから調製した。MS (m/e): 225.4 (M+H)⁺.

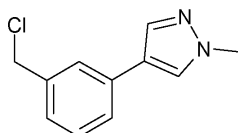
【0 1 2 3】

10

実施例 B . 3

4 - (3 - (クロロメチル) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール

【化 5 7】



実施例 B . 1 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、3 - ブロモフェニル - メタノールから調製した。MS (m/e): 207.4 (M+H)⁺.

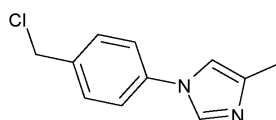
20

【0 1 2 4】

実施例 B . 4

1 - (4 - クロロメチル - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール

【化 5 8】



実施例 B . 1 (工程 2) の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、(4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) メタノールから調製した。MS (m/e): 207.3 (M+H)⁺.

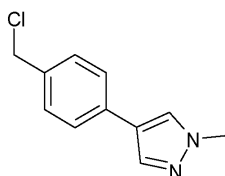
30

【0 1 2 5】

実施例 B . 5

4 - (4 - (クロロメチル) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール

【化 5 9】



40

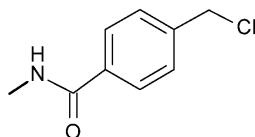
実施例 B . 1 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 - ブロモフェニル - メタノールから調製した。MS (m/e): 207.4 (M+H)⁺.

【0 1 2 6】

実施例 B . 6

4 - (クロロメチル) - N - メチルベンズアミド

【化 6 0】



アルゴン雰囲気下、ジクロロメタン（15 mL）中の 0 の 4 - （クロロメチル）ベンゾイルクロリド（1.6 g、8.49 mmol）の撹拌した冷溶液に、メチルアミン塩酸塩（521 mg、7.72 mmol）を加えた。ジクロロメタン（15 mL）中のトリエチルアミン（3.12 g、4.28 mL、30.9 mmol）の溶液を滴下した。0 での撹拌を 44 時間続けた。混合物を濃縮し、そして残留物を、ジクロロメタン及びメタノール（0 ~ 10 %）から形成される勾配で溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物 10 mg（収率：0.6 %）を白色の固体として与えた。MS (m/e): 184.2 (M+H)⁺.

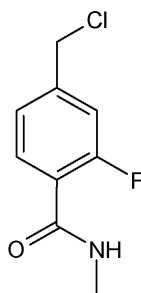
10

【0127】

実施例 B . 7

4 - （クロロメチル） - 2 - フルオロ - N - メチルベンズアミド

【化 6 1】



20

【0128】

工程 1：2 - フルオロ - 4 - ホルミル - N - メチルベンズアミド

アルゴン雰囲気下、ジクロロメタン（3 mL）中の室温の 2 - フルオロ - 4 - ホルミル安息香酸（1 g、5.95 mmol）の撹拌した懸濁液に、塩化チオニル（849 mg、521 μL、7.14 mmol）を滴下した。次に、DMF（0.25 mL）を滴下した。次に、混合物を 2 時間還流した。混合物を室温に冷やし、そしてそれを、撹拌し冷却した（0）水中のメチルアミン 40 % 溶液（1.66 g、1.85 mL、21.4 mmol）に 15 分間滴下した。添加が完了したら、0 での撹拌を 1 時間続けた。混合物を濃縮し、そして残留物を、ジクロロメタン及びメタノール（0 ~ 10 %）から形成される勾配で溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物をオフホワイトの固体として（330 mg、36 %）与えた。MS (m/e): 182.1 (M+H)⁺.

30

【0129】

工程 2：2 - フルオロ - 4 - （ヒドロキシメチル） - N - メチルベンズアミド

40

アルゴン雰囲気下、ジクロロメタン（8 mL）及びメタノール（2 mL）中の 2 - フルオロ - 4 - ホルミル - N - メチルベンズアミド（320 mg、1.77 mmol）の撹拌した冷（0）溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（134 mg、3.53 mmol）を少量ずつ加えた。冷却浴を取り外し、そして室温での撹拌を 6 時間続けた。混合物を濃縮し、そして残留物を、ジクロロメタン及びメタノール（0 ~ 10 %）から形成される勾配で溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物をオフホワイトの固体として（288 mg、89 %）与えた。MS (m/e): 184.1 (M+H)⁺.

【0130】

工程 3：4 - （クロロメチル） - 2 - フルオロ - N - メチルベンズアミド

アルゴン雰囲気下、ジクロロメタン（10 mL）中の 2 - フルオロ - 4 - （ヒドロキシメ

50

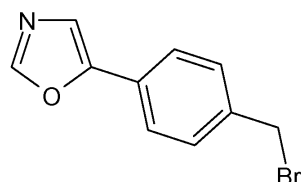
チル) - N - メチルベンズアミド (275 mg、1.5 mmol) の撹拌した冷 (0) 懸濁液に、ジクロロメタン (2 mL) 中の塩化チオニル (357 mg、219 μ L、3.00 mmol) の溶液を滴下した。冷却浴を取り外し、そして室温での撹拌を6時間続けた。混合物を濃縮し、そして残留物を、ジクロロメタン及びメタノール (0 ~ 10 %) から形成される勾配で溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を白色の固体 (255 mg、84 %) として与えた。MS (m/e): (M+H)⁺.

【0131】

実施例 B . 8

5 - (4 - ブロモメチル - フェニル) - オキサゾール

【化62】



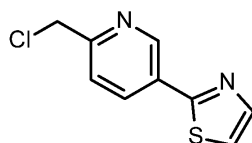
テトラクロロメタン (60 mL) 中の室温の 5 - (4 - メチルフェニル) - 1,3 - オキサゾール (2 g) の撹拌した溶液に、NBS (2.9 g) 及び過酸化ジベンゾイル (150 mg) を加えた。混合物を、150ワットのランプ下、77 で6時間撹拌し、そして次に室温に冷やした。不溶性物質を濾別した。濾液を、水及びNaHCO₃水溶液で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。残留物を、ジイソプロピルエーテル中50%ヘプタンで溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物 (1.35 g、45 %) を与えた。MS (m/e): 237 (M).

【0132】

実施例 B . 9

2 - (4 - (クロロメチル)フェニル)チアゾール

【化63】



ジクロロメタン (5 mL) 中の (5 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノール (65 mg、338 μ mol) の 0 ° の溶液に、アルゴン雰囲気下、スルフィニルジクロリド (sulfurous dichloride) (80.5 mg、49.1 μ L、676 μ mol) を加えた。混合物を、室温で3時間撹拌した。溶媒を蒸発させた。残留物を、ジクロロメタン及びメタノール (0 ~ 5 %) から形成される勾配で溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物 (40 mg、56 %) を明黄色の固体として与えた。MS (m/e): 211.1 (M+H)⁺.

【0133】

実施例 B . 10

メタンスルホン酸 (1 - (ピリミジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - イル)メチル

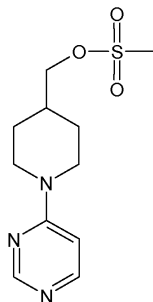
10

20

30

40

【化 6 4】



10

【0134】

工程 1：1 - (ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸エチル

アルゴン雰囲気下、1, 4 - ジオキサン (5 mL) 中の 4 - ブロモピリミジン塩酸塩 (200 mg、1.02 mmol)、炭酸セシウム (333 mg、1.02 mmol) 及びピペリジン - 4 - カルボン酸エチル (161 mg、158 µL、1.02 mmol) の混合物を、100 °で 17 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷やし、そして濃縮した。残留物を、ジクロロメタン及びメタノール (0 ~ 5 %) から形成される勾配で溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を明黄色の粘性油状物 (153 mg、63 %) として与えた。MS (m/e): 236.3 (M+H)⁺.

【0135】

20

工程 2：(1 - (ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタノール

アルゴン下、0 のメタノール (5 mL) 及びジクロロメタン (5 mL) 中の 1 - (ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸エチル (150 mg、638 µmol) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (145 mg、3.83 mmol) を一度に加えた。冷却浴を取り外し、そして混合物を、室温で 4 時間撹拌した。混合物を、再び 0 に冷却し、そして水素化ホウ素ナトリウム (145 mg、3.83 mmol) を一度に加えた。混合物を、室温で 17 時間撹拌し、そして濃縮した。残留物を、ジクロロメタン及びメタノール (0 ~ 5 %) から形成される勾配で溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を白色の固体 (80 mg、65 %) として与えた。MS (m/e): 194.2 (M+H)⁺.

【0136】

30

工程 3：メタンスルホン酸 (1 - (ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル

アルゴン下、0 のジクロロメタン (2 mL) 中の (1 - (ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタノール (80 mg、414 µmol) 及びトリエチルアミン (83.8 mg、115 µL、828 µmol) の撹拌した溶液に、ジクロロメタン (2 mL) 中のメタンスルホニルクロリド (94.8 mg、64.3 µL、828 µmol) の溶液を滴下した。反応混合物を、室温で 3 時間撹拌した。重炭酸ナトリウム (34.8 mg、414 µmol) を加え、そして混合物を 5 分間撹拌し、そして濾過した。濾液を濃縮し、そして残留物を、ジクロロメタン及びメタノール (0 ~ 5 %) から形成される勾配で溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を黄色の粘性油状物 (34.5 mg、31 %) として与えた。MS (m/e): 272.2 (M+H)⁺.

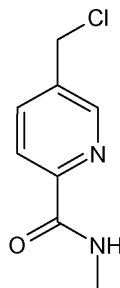
40

【0137】

実施例 B . 11

5 - (クロロメチル) - N - メチルピコリンアミド

【化 6 5】



10

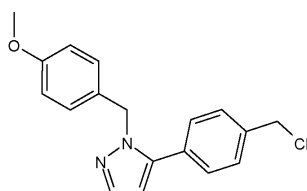
実施例 B . 1 0、工程 2 及び実施例 B . 9 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、6 - (メチルカルバモイル)ニコチン酸メチル (CAS 173371-36-3) から調製した。オフホワイトの固体。MS (m/e): 185.1 (M+H)⁺.

【0138】

実施例 B . 1 2

5 - (4 - (クロロメチル)フェニル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール

【化 6 6】



20

【0139】

工程 1 : 5 - ヨード - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール

アルゴン下、0 のジメチルアセトアミド (3 mL) 中の 5 - ヨード - 1 H - ピラゾール (0.2 g、1.03 mmol) の溶液に、鉱油中 60 % 水素化ナトリウム分散液 (41.2 mg、1.03 mmol) を一度に加えた。0 で 15 分間撹拌した後、1 - (ブロモメチル) - 4 - メトキシベンゼン (207 mg、1.03 mmol) を一度に加えた。冷却浴を取り外し、そして混合物を、室温で 17 時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水で洗淨した。水相を、酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機物を水で洗淨し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。残留物を、ヘプタン及び酢酸エチル (0 ~ 50 %) から形成される勾配で溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を無色の粘性油状物 (270 mg、83 %) として与えた。MS (m/e): 315.1 (M+H)⁺.

30

【0140】

工程 2 : (4 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)フェニル)メタノール

1, 2 - ジメトキシエタン (6 mL) 及び 2 M Na₂CO₃ 水溶液 (1.43 mL、2.86 mmol) 中の室温の 5 - ヨード - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール (0.27 g、860 μmol) 及び 4 - (ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸 (170 mg、1.12 mmol) の混合物を、超音波浴内で 5 分間アルゴンでパージした。次に、トリフェニルホスフィン (45.1 mg、172 μmol) 及び酢酸パラジウム (II) (19.3 mg、86.0 μmol) を加え、そして混合物を、アルゴン下、85 で 17 時間撹拌した。混合物を室温に冷やし、水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗淨し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。残留物を、ヘプタン及び酢酸エチル (0 ~ 50 %) から形成される勾配で溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を無色の粘性油状物 (160 mg、63 %) として与えた。MS (m/e): 295.2 (M+H)⁺.

40

50

【 0 1 4 1 】

工程 3 : 5 - (4 - (クロロメチル) フェニル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール

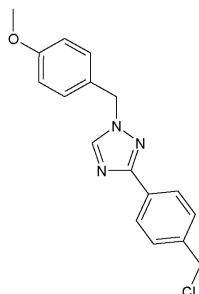
実施例 B . 9 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、(4 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) メタノールから調製した。オフホワイトの固体。MS (m/e): 313.2 (M+H)⁺.

【 0 1 4 2 】

実施例 B . 1 3

3 - (4 - (クロロメチル) フェニル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール

【 化 6 7 】



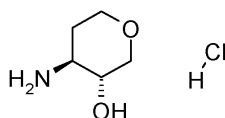
実施例 B . 1 3 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、5 - プロモ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾールから調製した。白色の固体。MS (m/e): 314.2 (M+H)⁺.

【 0 1 4 3 】

実施例 C . 1

(3 R , 4 S) - 4 - アミノテトラヒドロピラン - 3 - オール塩酸塩

【 化 6 8 】



【 0 1 4 4 】

工程 1 : メタンスルホン酸テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルエステル

0 で CH_2Cl_2 (5 0 0 mL) 中のテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール (2 5 g 、 2 4 5 mmol) 及びトリエチルアミン (4 0 . 1 mL 、 2 9 4 mmol) の溶液に、メタンスルホンクロリド (2 0 . 7 mL 、 2 6 9 mmol) を、温度を 0 ° ~ 4 ° の間に保持しながら、4 0 分間かけて滴下した。次に、反応混合物を、0 ° で 1 時間攪拌した。冷却浴を取り外し、そして混合物を、2 5 ° でさらに 9 0 分間攪拌した。混合物を水 (2 × 1 2 5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、メタンスルホン酸テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルエステル (3 8 g 、 8 6 % ; 粗) を液体として得て、それをいなるさらなる精製もせずに次の工程で使用した。

【 0 1 4 5 】

工程 2 : 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン

テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメタンスルホン酸塩 (2 0 g 、 1 1 1 mmol) 及び DBU (1 8 . 8 mL 、 1 2 5 . 6 mmol) の混合物を、標準大気圧下で蒸留した。9 0 ° ~ 9 6 ° での画分は、無色の液体としての 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (6 g 、 6 4 %) であった。

【 0 1 4 6 】

工程 3 : (1 S R , 6 R S) - 3 , 7 - ジオキサ - ビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタン

CH_2Cl_2 (3 0 0 mL) 中の 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (6 g 、 7 1 . 4 mmol)

,) の溶液に、3 - クロロ過安息香酸 (25 g、107.1 mmol) を 25 で少量ずつ加え、そしてその温度で 21 時間撹拌した。得られた白色の懸濁液を、水 (250 mL) で、そして次に Na_2SO_3 の水溶液で希釈した。混合物を、25 で 10 分間撹拌し、次に NaHCO_3 の飽和水溶液の添加によって塩基性化した。有機層を分離し、そして水層を CH_2Cl_2 で再抽出した。合わせた有機層を、 NaHCO_3 の飽和水溶液 (100 mL) 及びブライン (80 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、標記化合物 (5 g、70 % ; 粗) を黄色の液体として与えた。

【 0147 】

工程 4 : (3SR, 4RS) - 4 - アジドテトラヒドロピラン - 3 - オール

MeOH (50 mL) 中の (1SR, 6RS) - 3, 7 - ジオキサビシクロ [4.1.0] ヘプタン (5 g、49.9 mmol) の溶液に、アジ化ナトリウム (24.3 g、374.6 mmol)、塩化アンモニウム (20 g、374.6 mmol) 及び水 (5 mL) を加え、そして得られた混合物を、25 で 19 時間、そして次に 70 で 2 時間撹拌した。混合物を 0 に冷却し、そして沈殿した固体を濾過し、そしてメタノールで洗浄した。濾液を、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、酢酸エチルに取り、そして濾過した。減圧下での濾液の除去が、標記化合物 (5 g、70 % ; 粗) を黄色の液体として生成した。

【 0148 】

工程 5 : (3SR, 4RS) - 4 - アミノテトラヒドロピラン - 3 - オール

酢酸エチル (50 mL) 中の (3SR, 4RS) - 4 - アジドテトラヒドロピラン - 3 - オール (5 g、35 mmol) の溶液に、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 担持炭 (1.25 g、1.4 mmol) を加えた。混合物をアルゴンでパージし、そして次に水素のバルーン圧下、25 で 21 時間撹拌した。濾過による触媒の除去、続く減圧下での濾液の蒸発が、標記化合物 (4 g、粗) を与えた。

【 0149 】

工程 6 : (3S, 4R) - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - カルバミン酸ベンジルエステル及び ((3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - カルバミン酸ベンジルエステル

CH_2Cl_2 (100 mL) 中の (3SR, 4RS) - 4 - アミノテトラヒドロピラン - 3 - オール (10 g、85.4 mmol) 及び Et_3N (23.6 mL、170.9 mmol) の溶液に、クロロギ酸ベンジル (9.8 mL、59.9 mmol) を 0 で滴下した。添加の完了後、混合物を、25 で 2 時間撹拌した。混合物を水 (60 mL) で洗浄した。水層を、 CH_2Cl_2 で再抽出した。合わせた有機層は、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、エナンチオマーの 2 対の位置異性体の混合物 (16 g) を得た。この粗生成物を、溶離剤としてヘキサン中 45 % EtOAc を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の位置異性 (regioisomery) を有するエナンチオマーの対を白色の固体 (4.5 g、21 %) として得た。このエナンチオマー混合物を、 SFC によるキラル分離に付して、(3S, 4R) - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - カルバミン酸ベンジルエステル (1.7 g、8 %) 及び ((3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - カルバミン酸ベンジルエステル (1.7 g、8 %) を双方とも白色の固体として与えた。

【 0150 】

工程 7 : (3R, 4S) - 4 - アミノ - テトラヒドロ - ピラン - 3 - オール塩酸塩

MeOH (50 mL) 中の ((3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - カルバミン酸ベンジルエステル (1.1 g、4.4 mmol) の溶液に、10 % パラジウム担持炭 (140 mg、0.13 mmol) を加え、そして水素雰囲気下で 1 時間、反応混合物を撹拌した。触媒を濾別した。濾液を、 MeOH 中 1.25 M HCl で酸性化し、そして減圧下で濃縮して、(3R, 4S) - 4 - アミノ - テトラヒドロ - ピラン - 3 - オール塩酸塩をオフホワイトの固体 (500 mg、97 %) として得た。

【 0151 】

実施例の説明

10

20

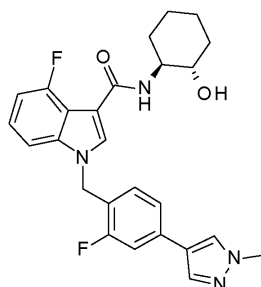
30

40

50

実施例 1

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール
- 3 - カルボキサミド
【化 6 9】



10

N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 -
(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カル
ボン酸 (実施例 A . 1) (3 0 mg、8 1 . 7 μ mol) の懸濁液に、トリエチルアミン (4
1 . 3 mg、5 6 . 8 μ L、4 0 8 μ mol) を加えた。混合物を、室温で 1 5 分間撹拌した。
(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサ
フルオロホスファート (B O P) (4 7 . 0 mg、1 0 6 μ mol) を加えた。懸濁液を、室
温で 1 時間撹拌した。 (1 S , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (1 2 . 4
mg、8 1 . 7 μ mol) を加えた。混合物を、室温で 1 6 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除
去した。残留物を水に取った。水層を、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を、硫酸
ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗油状物を、ヘプタン及び酢
酸エチル (0 ~ 1 0 0 %) から形成される勾配で溶離するシリカのフラッシュカラムクロ
マトグラフィーで精製して、標記化合物 1 0 mg (2 5 %) を明黄色の固体として与えた
。MS (m/e) : 465.5 (M+H) ⁺ .

20

【 0 1 5 2 】

実施例 1 と同様にして、以下の表の実施例 2 ~ 1 6 を、酸誘導体をアミンとカップリン
グさせることによって調製した。

30

【 0 1 5 3 】

【表 2】

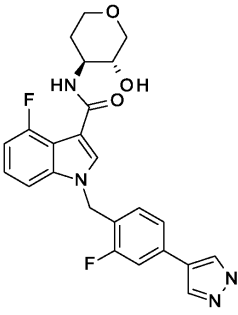
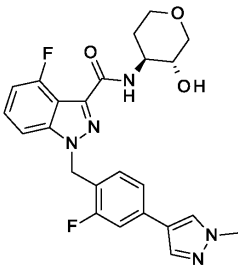
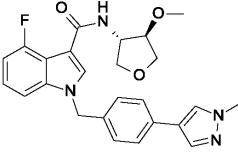
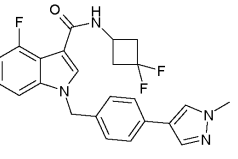
実施例 番号	構造	系統的名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
2		4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-((1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 1) 及び (1R, 2R)-2-アミノシクロヘキサノール塩酸塩	465.5
3		4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (実施例 A. 2) 及び (1S, 2S)-2-アミノシクロヘキサノール塩酸塩	466.5
4		4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-((1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (実施例 A. 2) 及び (1R, 2R)-2-アミノシクロヘキサノール塩酸塩	466.5
5		4, 6-ジフルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4, 6-ジフルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 3) 及び (1S, 2S)-2-アミノシクロヘキサノール塩酸塩	483.6

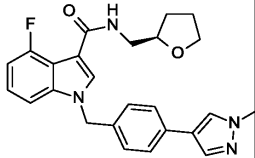
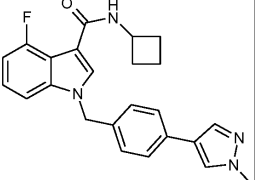
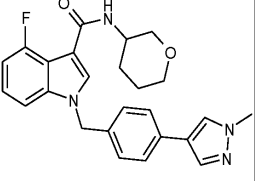
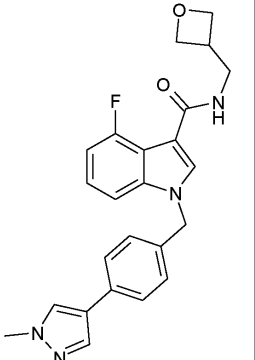
10

20

30

40

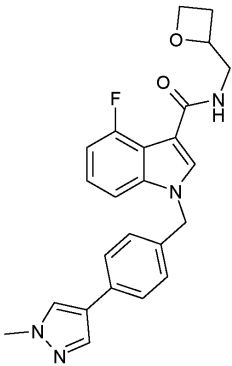
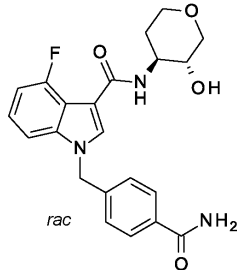
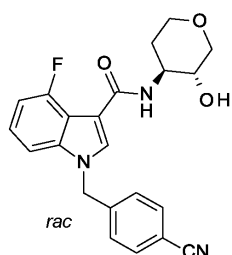
6		4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-((3RS, 4SR)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 1) 及び (3RS, 4SR)-4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール (CAS: 215940-92-4)	467.5	10
7		4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-((3RS, 4SR)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (実施例 A. 2) 及び (3RS, 4SR)-4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール (CAS: 215940-92-4)	468.5	20
8		4-フルオロ-N-[(3S, 4R)-4-メトキシオキシラン-3-イル]-1-[[4-(1-メチルピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 9) 及び (3S, 4R)-4-メトキシ-テトラヒドロフラン-3-イルアミン	419.5	30
9		N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 9) 及び 3,3-ジフルオロシクロブチルアミン	439.6	40

10		(R)-4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	(R)-4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 9) 及び [-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)]-メチルアミン	433.7
11		N-シクロブチル-4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 9) 及び シクロブチルアミン	403.6
12		4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 9) 及び テトラヒドロピラン-3-イルアミン	433.7
13		4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 9) 及び オキセタン-3-イル-メチルアミン	419.6

10

20

30

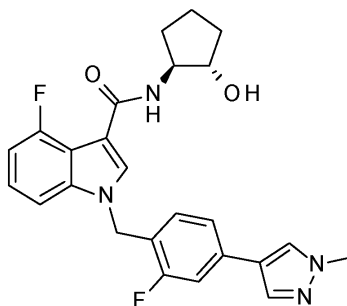
14		4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 9) 及び オキセタン-2-イル-メチルアミン	419.6
15		1-(4-カルバモイルベンジル)-4-フルオロ-N-((3RS, 4SR)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	1-(4-カルバモイルベンジル)-4-フルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 35) 及び (3RS, 4SR)-4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール (CAS: 215940-92-4)	412.5
16		1-(4-シアノベンジル)-4-フルオロ-N-((3RS, 4SR)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	1-(4-シアノベンジル)-4-フルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 36) 及び (3RS, 4SR)-4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール (CAS: 215940-92-4)	394.6

【 0 1 5 4 】

実施例 17

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

【 化 7 0 】



ジクロロメタン (1 . 2 mL) 中の 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボニルクロリド (実施例 A . 5) (3 0 mg、 7 7 . 8 μmol) 及びトリエチルアミン (3 1 . 5 mg、 4 3 . 3 μL、 3 1 1 μmol) の溶液に、 (1 S , 2 S) - 2 - アミノシクロペンタノール

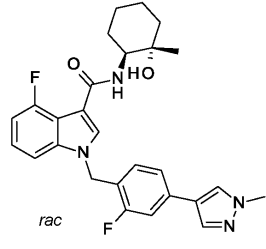
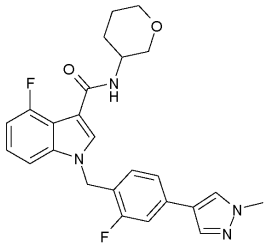
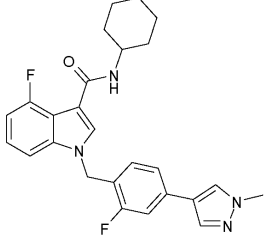
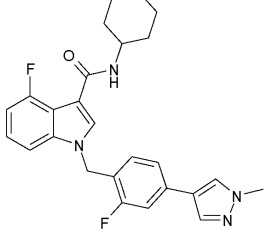
塩酸塩 (12.3 mg, 85.5 μmol) を加えた。混合物を、室温で一晩攪拌した。溶媒を、減圧下で除去した。水を加えた。得られた沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥させて、標記化合物 26 mg (74%) をオフホワイトの固体として与えた。MS (m/e): 451.4 (M+H)⁺.

【0155】

実施例 17 と同様にして、以下の表の化合物 18 ~ 25 を、4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボニルクロリド (実施例 A.5) 及びアミン誘導体から調製した:

【0156】

【表 3】

実施例番号	構造	系統的名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
18		4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-((1SR, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボニルクロリド (実施例 A.5) 及び (1SR, 2SR)-2-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール塩酸塩	479.5
19		4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボニルクロリド (実施例 A.5) 及び テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン塩酸塩	451.4
20		N-シクロヘキシル-4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボニルクロリド (実施例 A.5) 及び シクロヘキサミン	449.5
21		4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボニルクロリド (実施例 A.5) 及び テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン	451.4

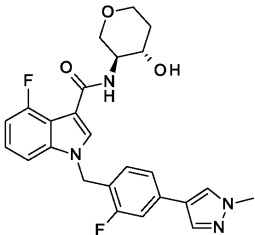
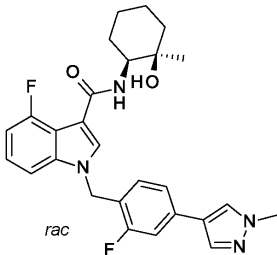
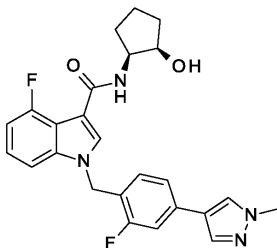
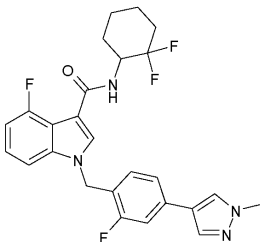
10

20

30

40

50

22		4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-((3S, 4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボニル クロリド (実施例 A. 5) 及び (3S, 4S)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール	467.5
23		4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-((1SR, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボニル クロリド (実施例 A. 5) 及び (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール塩酸塩	479.4
24		4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-((1S, 2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボニル クロリド (実施例 A. 5) 及び (1S, 2R)-2-アミノシクロペンタノール塩酸塩	451.4
25		N-(2, 2-ジフルオロシクロヘキシル)-4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボニル クロリド (実施例 A. 5) 及び 2, 2-ジフルオロシクロヘキサンアミン塩酸塩	485.4

【 0 1 5 7 】

实施例 26

4, 5, 6, 7 - テトラフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

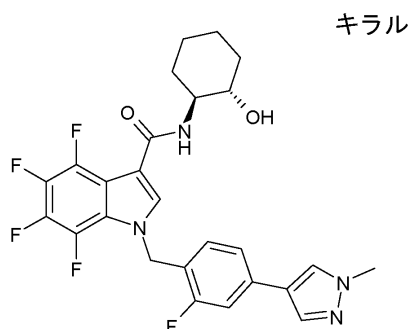
10

20

30

40

【化 7 1】



10

マイクロ波管内で、4, 5, 6, 7-テトラフルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(50 mg、104 μ mol; 実施例 A . 4)、4-(4-(クロロメチル)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール(34 mg、151 μ mol; 実施例 B . 2) 及び炭酸セシウム(98.7 mg、303 μ mol)を、N,N-ジメチルアセトアミド(N,N-dimethylacetamide)(633 μ L)と合わせて、無色の懸濁液を与えた。反応混合物を、室温で2日間攪拌し、次にH₂Oに溶かし、そしてEtOAcで抽出した。有機層をH₂Oで、そして次に飽和NaCl溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。粗物質を、溶離剤としてCH₂Cl₂/MeOH勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(39 mg、72%)を無色の固体として与えた。MS (m/e): 519.4 (M+H)⁺

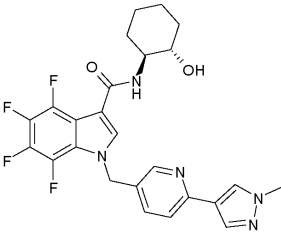
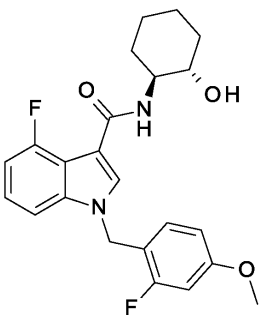
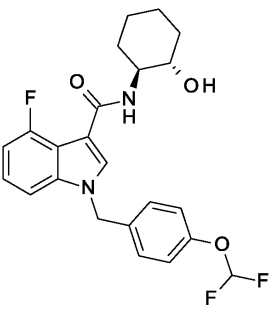
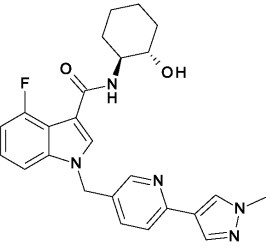
20

【0158】

実施例 26 と同様にして、以下の表の化合物 27 ~ 61 を、指示されたアミドとアルキル化剤との反応によって調製した。

【0159】

【表 4】

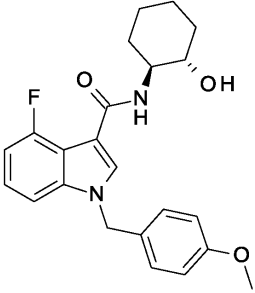
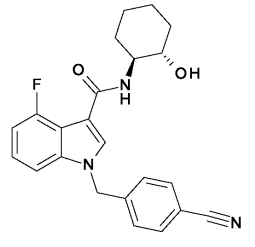
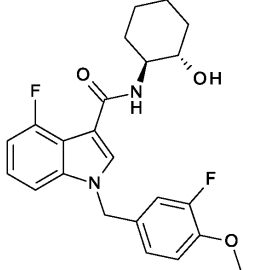
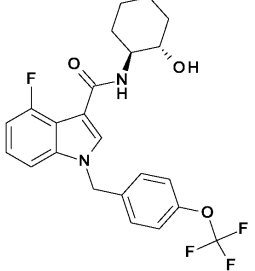
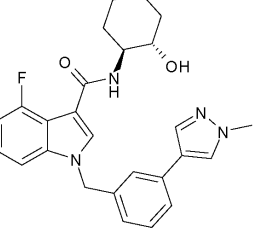
実施 例番 号	構造	系統的名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
27		4, 5, 6, 7-テトラフルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4, 5, 6, 7-テトラフルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸 ((1S, 2S)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-アミド (実施例 A. 4) 及び 5-(クロロメチル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン (実施例 B. 1)	502.4
28		4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 1-(クロロメチル)-2-フルオロ-4-メトキシベンゼン	415.5
29		1-(4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)-4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 1-(ブロモメチル)-4-(ジフルオロメトキシ)ベンゼン	433.4
30		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 5-(クロロメチル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン (実施例 B. 1)	448.5

10

20

30

40

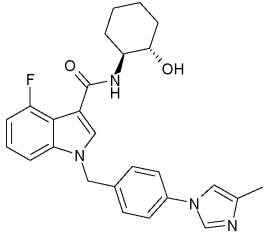
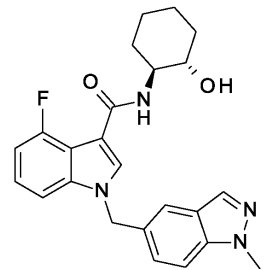
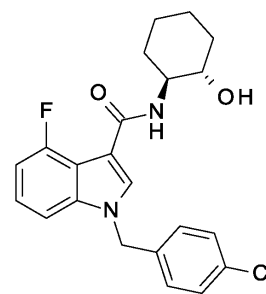
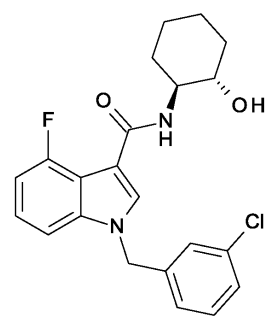
31		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 1-(ブロモメチル)-4-メトキシベンゼン	397.5
32		1-(4-シアノベンジル)-4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 4-(クロロメチル)ベンゾニトリル	392.5
33		4-フルオロ-1-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 4-(ブロモメチル)-2-フルオロ-1-メトキシベンゼン	415.5
<u>34</u>		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 1-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン	451.4
35		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 4-(3-(クロロメチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (実施例 B. 3)	447.5

10

20

30

40

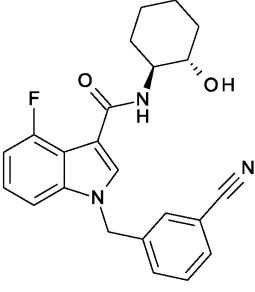
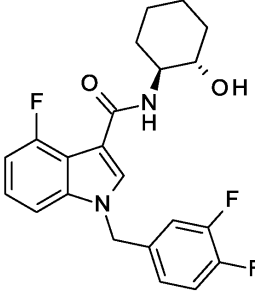
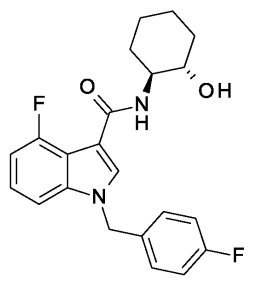
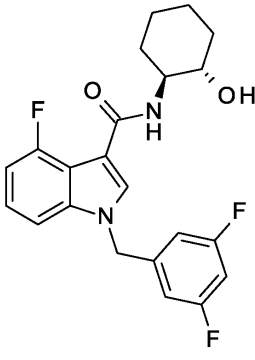
36		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 1-(4-クロロメチル-フェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール (実施例 B. 4)	447.5
37		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-((1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 5-(ブロモメチル)-1-メチル-1H-インダゾール臭化水素酸	421.5
38		1-(4-クロロベンジル)-4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 1-クロロ-4-(クロロメチル)ベンゼン	401.4
39		1-(3-クロロベンジル)-4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 1-クロロ-3-(クロロメチル)ベンゼン	401.4

10

20

30

40

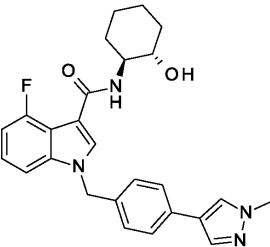
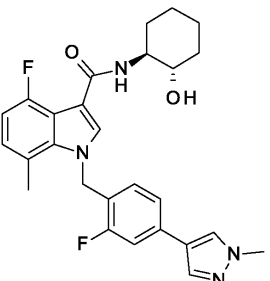
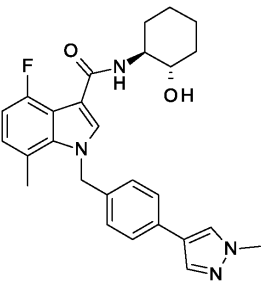
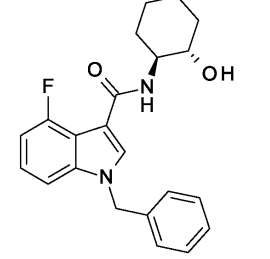
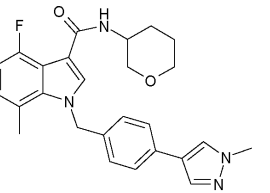
40		1-(3-シアノベンジル)- 4-フルオロ-N- ((1S, 2S)-2-ヒドロキシ シクロヘキシル)-1H-イ ンドール-3-カルボキサ ミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)- 2-ヒドロキシシクロヘキ シル)-1H-インドール-3- カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 3-(ブロモメチ ル)ベンゾニトリル	392.5
41		1-(3, 4-ジフルオロベン ジル)-4-フルオロ-N- ((1S, 2S)-2-ヒドロキシ シクロヘキシル)-1H-イ ンドール-3-カルボキサ ミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)- 2-ヒドロキシシクロヘキ シル)-1H-インドール-3- カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 4-(クロロメチ ル)-1, 2-ジフルオロベン ゼン	403.4
42		4-フルオロ-1-(4-フル オロベンジル)-N- ((1S, 2S)-2-ヒドロキシ シクロヘキシル)-1H-イ ンドール-3-カルボキサ ミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)- 2-ヒドロキシシクロヘキ シル)-1H-インドール-3- カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 1-(クロロメチ ル)-4-フルオロベンゼン	385.5
43		1-(3, 5-ジフルオロベン ジル)-4-フルオロ-N- ((1S, 2S)-2-ヒドロキシ シクロヘキシル)-1H-イ ンドール-3-カルボキサ ミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)- 2-ヒドロキシシクロヘキ シル)-1H-インドール-3- カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 1-(クロロメチ ル)-3, 5-ジフルオロベン ゼン	403.5

10

20

30

40

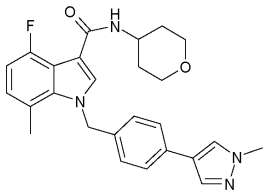
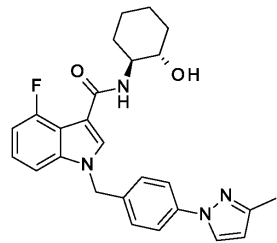
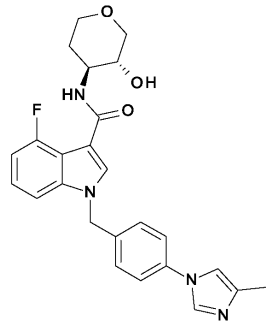
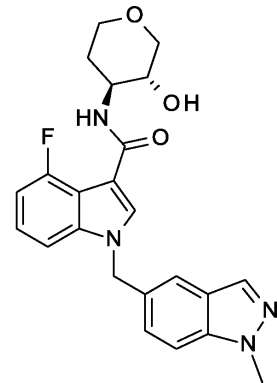
44		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 4-(4-(クロロメチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (実施例 B. 5)	447.5
45		4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 ((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-アミド (実施例 A. 7) 及び 4-(4-(クロロメチル)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (実施例 B. 2)	479.6
46		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-メチル-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 ((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-アミド (実施例 A. 7) 及び 4-(4-(クロロメチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (実施例 B. 5)	461.7
47		1-ベンジル-4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び (ブromoメチル)ベンゼン	367.5
48		4-フルオロ-7-メチル-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 (テトラヒドロ-ピラン-3-イル)-アミド (実施例 A. 10) 及び 4-(4-(クロロメチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (実施例 B. 5)	447.5

10

20

30

40

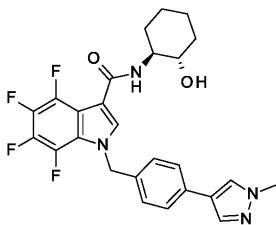
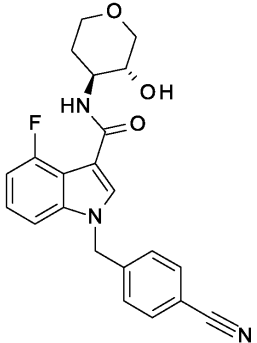
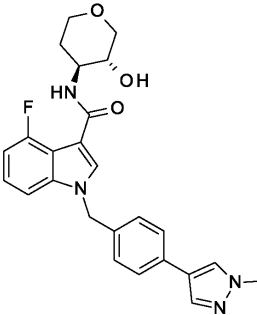
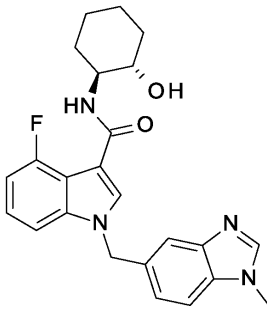
49		4-フルオロ-7-メチル-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アミド(実施例 A. 11) 及び 4-(4-(クロロメチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール(実施例 B. 5)	447.7
50		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(実施例 A. 6) 及び 1-(4-クロロメチル-フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール	447.4
51		4-フルオロ-N-((3R, 4S)又は(3S, 4R)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((3R, 4S)又は(3S, 4R)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(実施例 A. 12) 及び 1-(4-クロロメチル-フェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール(実施例 B. 4)	449.4
52		4-フルオロ-N-((3R, 4S)又は(3S, 4R)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-((1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((3R, 4S)又は(3S, 4R)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(実施例 A. 12) 及び 5-(プロモメチル)-1-メチル-1H-インダゾール臭化水素酸	441.2

10

20

30

40

53		4, 5, 6, 7-テトラフルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4, 5, 6, 7-テトラフルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸 ((1S, 2S)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-アミド (実施例 A. 4) 及び 4-(4-(クロロメチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (実施例 B. 5)	501.6
54		1-(4-シアノベンジル)-4-フルオロ-N-((3R, 4S)又は(3S, 4R)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((3R, 4S)又は(3S, 4R)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 12) 及び 4-(クロロメチル)ベンゾニトリル	394.5
55		4-フルオロ-N-((3R, 4S)又は(3S, 4R)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((3R, 4S)又は(3S, 4R)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 12) 及び 4-(4-(クロロメチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (実施例 B. 5)	449.4
56		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 5-(クロロメチル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール	421.5

10

20

30

40

57		4,5-ジフルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4,5-ジフルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸 ((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-アミド (実施例 A. 14) 及び 4-(4-(クロロメチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (実施例 B. 5)	465.5
58		4,5-ジフルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4,5-ジフルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸 ((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-アミド (実施例 A. 14) 及び 5-(クロロメチル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン (実施例 B. 1)	466.7
59		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4-(メチルカルバモイル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 4-(クロロメチル)-N-メチルベンズアミド (実施例 B. 6)	424.7
60		4,5-ジフルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4,5-ジフルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸 ((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-アミド (実施例 A. 14) 及び 1-(4-クロロメチル-フェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール (実施例 B. 4)	465.5
61		4,5-ジフルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4,5-ジフルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸 ((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-アミド (実施例 A. 14) 及び 1-(4-クロロメチル-フェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール (実施例 B. 4) 及び 1-(4-(クロロメチル)フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール	465.5

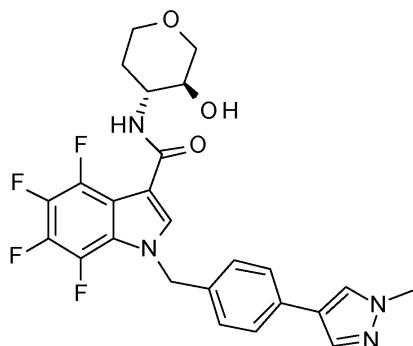
4, 5, 6, 7 - テトラフルオロ - N - ((3 S , 4 R) 又は (3 R , 4 S)) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

及び

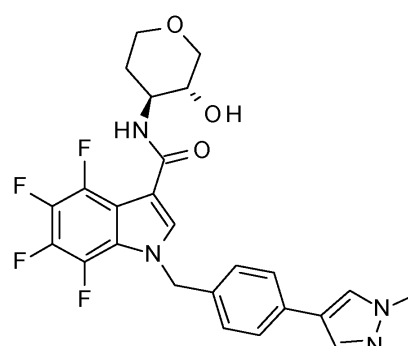
実施例 6 3

4, 5, 6, 7 - テトラフルオロ - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R)) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

【化 7 2】



及び



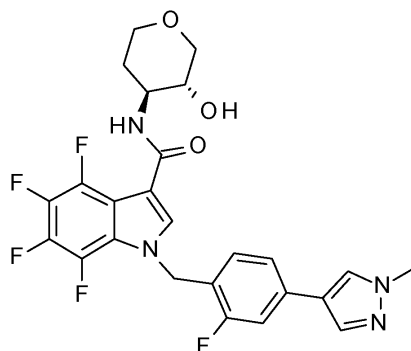
実施例 2 6 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4, 5, 6, 7 - テトラフルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 ((3 R S , 4 S R) - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミド (実施例 A . 1 3) 及び 4 - (4 - (クロロメチル) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (実施例 B . 5) から調製し、Reposil chiral NRカラム上でのキラル分離が続いた。実施例 6 2 : (-) エナンチオマー、MS (m/e): 503.4 (M+H)⁺、及び実施例 6 3 : (+) エナンチオマー、MS (m/e): 503.4 (M+H)⁺。

【 0 1 6 1 】

実施例 6 4

4, 5, 6, 7 - テトラフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R)) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

【化 7 3】



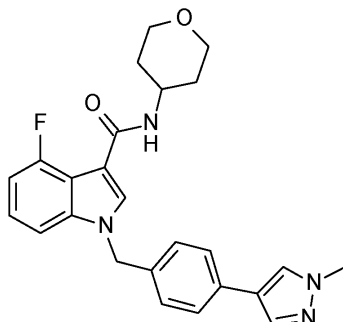
実施例 2 6 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、キラル型の 4, 5, 6, 7 - テトラフルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 ((3 R S , 4 S R) - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミド (実施例 A . 1 3) 及び 4 - (4 - (クロロメチル) - 3 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (実施例 B . 2) から調製し、塩化メチレン及びメタノール (0 ~ 5 %) から形成された勾配を用いた分離クロマトグラフィーでの精製が続いて、標記化合物 5 3 mg (4 4 %

）を白色の固体として与えた。MS (m/e): 519.5 (M+H)⁺.

【 0 1 6 2 】

実施例 6 5

4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
【 化 7 4 】



10

窒素下、0 の N , N - ジメチルホルムアミド (5 0 0 μ L) 中の 4 - フルオロ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド (実施例 A . 8) (5 0 mg、1 9 1 μ mol) の懸濁液に、油中 6 0 % 水素化ナトリウム分散液 (9 . 1 5 mg、2 2 9 μ mol) を加えた。混合物を、0 で 1 5 分間撹拌した。この時間の後、4 - (4 - (クロロメチル) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (実施例 B . 5) (3 9 . 4 mg、1 9 1 μ mol) を一度に加えた。混合物を、氷浴冷却下で 5 時間撹拌して、2 0 % 塩化アンモニウム溶液でクエンチし、そして水で希釈した。粗物質を、n - ヘプタン及び酢酸エチル (0 ~ 8 0 %) から形成される勾配で溶離するアミンのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物 6 0 mg (7 3 %) を白色の固体として与えた。MS (m/e): 433.5 (M+H)⁺.

20

【 0 1 6 3 】

実施例 6 5 と同様にして、以下の表の化合物 6 6 ~ 6 9 を、指示されたアミドとアルキル化剤との反応によって調製した。

30

【 0 1 6 4 】

【表 5】

実施 例番 号	構造	系統的名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
66		4-フルオロ-1-((1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)メチル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 8) 及び 5-(プロモメチル)-1-メチル-1H-インダゾール臭化水素酸	407.5
67		4-フルオロ-1-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 8) 及び 1-(4-クロロメチルフェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール (実施例 B. 4)	433.5
68		4-フルオロ-1-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 8) 及び 5-(クロロメチル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン (実施例 B. 1)	434.4
69		4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (実施例 A. 37) 及び 4-(4-(クロロメチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (実施例 B. 5)	434.5

【0165】

実施例 7 0

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
ベンジル) - N - ((3 S , 4 R) 又は (3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ -
2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

及び

実施例 7 1

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
ベンジル) - N - ((3 R , 4 S) 又は (3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ -

10

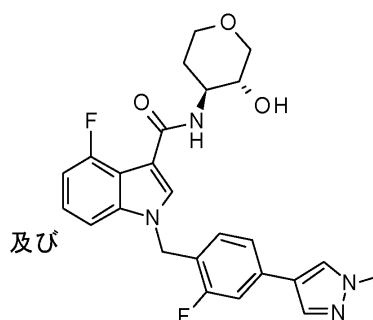
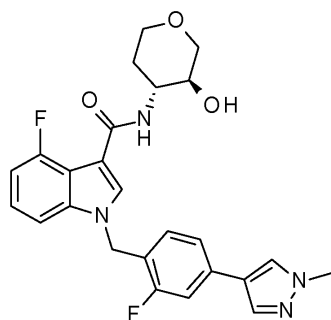
20

30

40

50

2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド
【化 7 5】



10

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
ベンジル) - N - ((3 R S , 4 S R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン
- 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド (実施例 6) (2 2 0 mg) を、Re
prosil Chiral NRカラム上で分離して、標記化合物 (実施例 8 1、(-) エナンチオマー
) 9 4 mg (4 3 %) をオフホワイトの固体として (MS (m/e): 467.3 (M+H)⁺)、そして
化合物 (実施例 8 2、(+) エナンチオマー) 9 1 mg (4 1 %) をオフホワイトの固体
として (MS (m/e): 467.4 (M+H)⁺) 与えた。

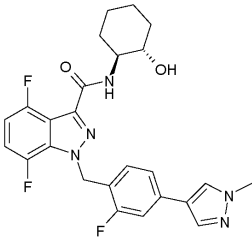
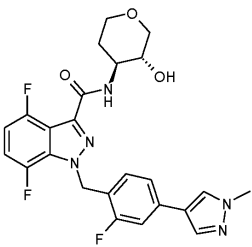
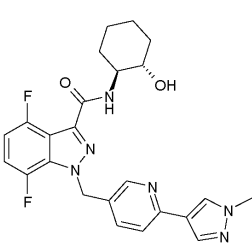
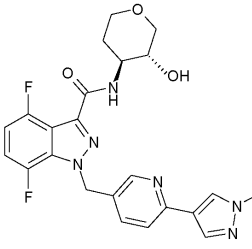
【 0 1 6 6 】

20

実施例 1 と同様にして、以下の表の実施例 7 2 ~ 7 5 を、酸誘導体をアミンとカップリ
ングさせることによって調製した。

【 0 1 6 7 】

【表 6】

実施例 番号	構造	系統的名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
72		4,7-ジフルオロ-1-((2-フルオロ-4-(1-メ チル-1H-ピラゾール 4-イル)ベンジル)-N- (<u>(1S, 2S)</u> -2-ヒドロキ シシクロヘキシル)- 1H-インダゾール-3- カルボキサミド	4,7-ジフルオロ-1-(2- フルオロ-4-(1-メチル 1H-ピラゾール-4-イル) ベンジル)-1H-インダゾ ール-3-カルボン酸 (実 施例 A. 15) 及び (1S, 2S)-2-アミノシク ロヘキサノール塩酸塩	484.2
73		4,7-ジフルオロ-1-((2-フルオロ-4-(1-メ チル-1H-ピラゾール 4-イル)ベンジル)-N- (<u>(3R, 4S)</u> -3-ヒドロキ シテトラヒドロ-2H- ピラン-4-イル)-1H- インダゾール-3-カル ボキサミド	4,7-ジフルオロ-1-(2- フルオロ-4-(1-メチル 1H-ピラゾール-4-イル) ベンジル)-1H-インダゾ ール-3-カルボン酸 (実 施例 A. 15) 及び (3R, 4S)-4-アミノテト ラヒドロピラン-3-オー ル塩酸塩 (実施例 C. 1)	486.1
74		4,7-ジフルオロ-N-(<u>(1S, 2S)</u> -2-ヒドロキ シシクロヘキシル)- 1-((6-(1-メチル-1H -ピラゾール-4-イル) <u>ピリジン</u> -3-イル) メチル)-1H-インダ ゾール-3-カルボキ サミド	4,7-ジフルオロ-1-[[6 -(1-メチルピラゾール -4-イル) <u>ピリジン</u> -3- イル]メチル]インダゾ ール-3-カルボン酸 (A . 16) 及び (1S, 2S)-2- アミノシクロヘキサノ ール塩酸塩	467.3
75		4,7-ジフルオロ-N-(<u>(3R, 4S)</u> -3-ヒドロキ シテトラヒドロ-2H- ピラン-4-イル)-1-((6-(1-メチル-1H-ピ ラゾール-4-イル) <u>ピ リジン</u> -3-イル)メチ ル)-1H-インダゾ ール-3-カルボキサミ ド	4,7-ジフルオロ-1-[[6 -(1-メチルピラゾール -4-イル) <u>ピリジン</u> -3- イル]メチル]インダゾ ール-3-カルボン酸 (A . 16) 及び (3R, 4S)-4- アミノテトラヒドロピ ラン-3-オール 塩酸塩 (実施例 C. 1)	469.3

【0168】

実施例 26 と同様にして、以下の表の化合物 76 ~ 85 を、指示されたアミドとアルキル化剤との反応によって調製した。

【0169】

【表 7】

実施 例 番号	構造	系統的名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
76		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4-(メチルカルバモイル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 4-(クロロメチル)-N-メチルベンズアミド (CAS 220875-88-7)	424.7
77		1-(4-カルバモイルベンジル)-4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 4-(クロロメチル)ベンズアミド (CAS 84545-14-2)	410.3
78		1-((6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-4-フルオロ-N-((3R, 4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((3R, 4S)又は(3S, 4R)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (A. 12) 及び 5-(クロロメチル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリジン (CAS 1250524-50-5)	437.3
79		4-フルオロ-N-((3R, 4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(チアゾール-2-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((3R, 4S)又は(3S, 4R)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (A. 12) 及び 2-(4-(クロロメチル)フェニル)チアゾール (CAS 906352-61-2)	452.3
80		1-(4-(2-アミノ-2-オキソエチル)ベンジル)-4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 2-(4-(ブロモメチル)フェニル)アセトアミド (CAS 847486-99-1)	424.3

10

20

30

40

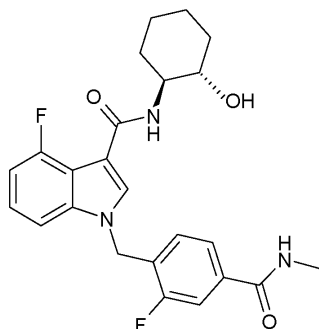
81		1-(3-カルバモイルベンジル)-4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 3-(クロロメチル)ベンズアミド (CAS 135654-16-9)	410.3
82		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 1-(ブROMOMETHYL)-4-(メチルスルホニル)ベンゼン (CAS 53606-06-7)	445.2
83		4-フルオロ-N-((3R, 4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((3R, 4S)又は(3S, 4R)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (A. 12) 及び 3-(4-(クロロメチル)フェニル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール (CAS 449209-35-2)	451.3
84		4-フルオロ-N-((3R, 4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((3R, 4S)又は(3S, 4R)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (A. 12) 及び 1-(4-(クロロメチル)フェニル)ピロリジン-2-オン (CAS 36152-29-1)	452.3
85		4-((4-フルオロ-3-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシルカルバモイル)-1H-インドール-1-イル)メチル)フェニルカルバミン酸エチル	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び (4-クロロメチル-フェニル)-カルバミン酸エチル エステル (CAS 873372-18-0)	452.4

【 0 1 7 0 】

実施例 8 6

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミドの調製

【化 7 6】



10

【0171】

工程 1：3 - フルオロ - 4 - ((4 - フルオロ - 3 - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルカルバモイル) - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル) 安息香酸メチル標記化合物を、実施例 26 において記載された手順と同様にして、4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド (実施例 A . 6) と 4 - ブロモメチル - 3 - フルオロ - 安息香酸メチルエステル (CAS 128577-47-9) とを反応させて、得た。オフホワイトの固体。MS (m/e): 443.5 (M+H)⁺.

【0172】

工程 2：4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

20

アルゴン雰囲気下、ジオキサン (3 mL) 中の室温のメチルアミン塩酸塩 (22 . 9 mg、339 μmol) の撹拌した懸濁液に、トルエン中のトリメチルアルミニウム 2 M 溶液 (170 μL、339 μmol) を一度に加えた。室温で 2 時間撹拌した後、3 - フルオロ - 4 - ((4 - フルオロ - 3 - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルカルバモイル) - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル) 安息香酸メチル (50 mg、113 μmol) を一度に加えた。反応混合物を 100 に加熱し、そしてその温度での撹拌を一晩続けた。橙色のスラリーを室温に冷やし、そして水 0 . 5 mL で処理した。次に、MgSO₄を加えた。室温で 15 分間撹拌した後、混合物を濾過し、そしてケーキをメタノールで洗浄した。濾液を濃縮した。粗生成物を、溶離剤として CH₂Cl₂ / MeOH 勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (18 mg、36 %) を白色の固体として与えた。MS (m/e): 442.2 (M+H)⁺.

30

【0173】

実施例 86 と同様にして、以下の表の化合物 87 ~ 90 を、指示されたアミドとアルキル化剤との反応によって調製し、トリメチルアルミニウムの存在下、メチル又はジメチルアミン塩酸塩を用いたエステルの変換が続いた。

【0174】

【表 8】

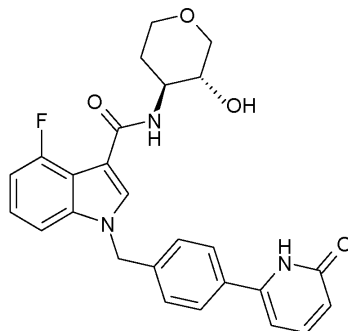
実施 例 番号	構造	系統的名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
87		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-((6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 5-クロロメチル-ピリジン-2-カルボン酸 エチルエステル (CAS 39977-48-5), 次にメチルアミン塩酸塩	425.3
88		4-フルオロ-1-(3-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)ベンジル)-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び メチル 4-(ブROMOMETHYL)-2-フルオロ安息香酸 (CAS 85070-57-1), 次にメチルアミン塩酸塩	442.3
89		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(3-(メチルカルバモイル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び メチル 3-(ブROMOMETHYL)ベンゾアート (CAS 1129-28-8), 次にメチルアミン塩酸塩	424.3
90		1-(3-(ジメチルカルバモイル)ベンジル)-4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び メチル 3-(ブROMOMETHYL)ベンゾアート (CAS 1129-28-8), 次にジメチルアミン塩酸塩	438.3

【0175】

実施例 9 1

4 - フルオロ - 1 - (4 - (1 , 6 - ジヒドロ - 6 - オキソピリジン - 2 - イル) ベンジル) - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミドの調製

【化 77】



10

【0176】

工程 1 : 1 - (4 - ブロモベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

標記化合物を、実施例 26 において記載された手順と同様にして、4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド (実施例 A . 12) と 1 - ブロモ - 4 - (クロロメチル) ベンゼンとを反応させて、得た。白色の固体。MS (m/e): 447.1 (M+H)⁺.

【0177】

工程 2 : 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

アルゴン雰囲気下、1, 2 - ジメトキシエタン (2 mL) 中の 1 - (4 - ブロモベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド (128 mg, 286 μmol) 及び 6 - メトキシピリジン - 2 - イルボロン酸 (65.7 mg, 429 μmol) の溶液に、炭酸セシウム (186 mg, 572 μmol)、水 (0.2 mL) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (9.9 mg, 8.6 μmol) を加えた。反応混合物を、90 °で一晩攪拌し、室温に冷やし、そして濃縮した。粗生成物を、溶離剤として CH₂Cl₂ / MeOH 勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物 (92 mg, 68 %) を白色の固体として与えた。MS (m/e): 476.3 (M+H)⁺.

【0178】

工程 3 : 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

アルゴン雰囲気下、室温のアセトニトリル (0.6 mL) 中の 4 - フルオロ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド (50 mg, 105 μmol) の溶液に、ヨウ化ナトリウム (23 mg, 155 μmol) 及びトリメチルクロロシラン (17 mg, 20.2 μL, 158 μmol) を加えた。この混合物に、アセトニトリル (0.1 mL) / 水 (52 μL) の溶液を滴下した。混合物を、60 °で7時間攪拌した。室温に冷やした後、混合物を 10 % Na₂S₂O₃ 水溶液に注ぎ、そして CH₂Cl₂ で抽出した。有機相を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、溶離剤として CH₂Cl₂ / MeOH 勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (15 mg, 28 %) を白色の固体として与えた。MS (m/e): 462.3 (M+H)⁺.

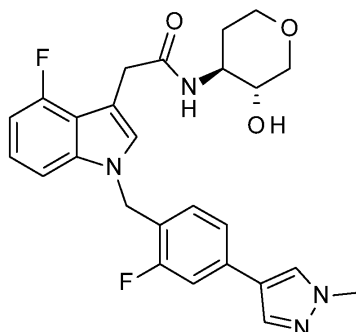
【0179】

実施例 92

2 - [4 - フルオロ - 1 - [[2 - フルオロ - 4 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル)

50

フェニル]メチル]インドール-3-イル]-N-[(3R,4S)-3-ヒドロキシオキササン-4-イル]アセトアミド
【化78】



10

【0180】

工程1: 2-(4-フルオロ-1H-インドール-3-イル)酢酸エチル

ジクロロメタン(50 mL)中の4-フルオロ-1H-インドール(1 g、7.4 mmol)及び2-ジアゾ酢酸エチル(1.06 g、973 µL、9.25 mmol)の撹拌した混合物に、室温でかつアルゴン雰囲気下、トリフルオロメタンスルホン酸銅(II)(134 mg、370 µmol)(発熱性)を加えた。混合物を、室温で一晩撹拌し、次にCH₂Cl₂で希釈し、水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。粗生成物を、溶離剤としてヘプタン/EtOAc勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を異性体の2-(4-フルオロインドール-1-イル)酢酸エチル(815 mg)との混合物として得て、これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。MS (m/e): 222.2 (M+H)⁺.

20

【0181】

工程2: 2-(4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-イル)酢酸エチル

N,N-ジメチルアセトアミド(10 mL)中の2-(4-フルオロ-1H-インドール-3-イル)酢酸エチル(0.8 g、2.17 mmol)の撹拌した溶液に、室温でかつアルゴン雰囲気下、4-(4-(クロロメチル)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール(487 mg、2.17 mmol)及び炭酸セシウム(707 mg、2.2 mmol)を加えた。混合物を、室温で一晩撹拌し、次にEtOAcで希釈し、そして水で洗浄した。水層をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。粗生成物を、溶離剤としてヘプタン/EtOAc勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(548 mg、62%)を無色の粘性油状物として得た。MS (m/e): 410.3 (M+H)⁺.

30

【0182】

工程3: 2-(4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-イル)酢酸

MeOH(1.5 mL)及びTHF(1.5 mL)中の2-(4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-イル)酢酸エチル(0.54 g、1.32 mmol)の懸濁液に、室温でかつアルゴン雰囲気下、水中の水酸化カリウム溶液 1M(2.64 mL、2.64 mmol)を加えた。混合物を、75 °で4時間撹拌し、次に室温に冷やした。水中2M HCl(2.64 mL、5.3 mmol)を、撹拌下、0 °で加えた。混合物を、室温で30分間撹拌した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、回収し、そして乾燥させて、標記化合物(475 mg、94%)をオフホワイトの固体として与えた。MS (m/e): 382.3 (M+H)⁺.

40

【0183】

工程4: 2-[4-フルオロ-1-[[2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]インドール-3-イル]-N-[(3R,4S)-3-ヒドロキシオキササン-4-イル]アセトアミド

50

D M F (1 mL) 中の 2 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸 (50 mg、131 μ mol) の溶液に、室温でかつアルゴン雰囲気下、(3 R , 4 S) - 4 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール塩酸塩 (20 . 1 mg、131 μ mol)、D I E A (50 . 8 mg、68 . 7 μ L、393 μ mol) 及び H A T U (59 . 8 mg、157 μ mol) を加えた。黄色の溶液を、室温で一晩攪拌した。混合物を、水に注ぎ、そして E t O A c で抽出した。有機層を水で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。粗生成物を、溶離剤として C H ₂ C l ₂ / M e O H 勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (30 mg、48 %) を白色の固体として得た。MS (m/e): 481.3 (M+H) ⁺.

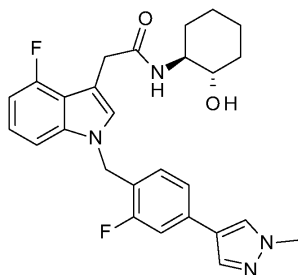
10

【 0 1 8 4 】

実施例 9 3

2 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセトアミドの調製

【 化 7 9 】



20

標記化合物を、実施例 9 2 において記載された手順と同様にして得た。オフホワイトの固体。MS (m/e): 479.3 (M+H) ⁺.

【 0 1 8 5 】

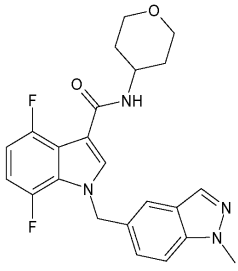
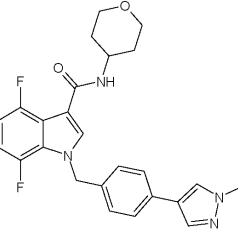
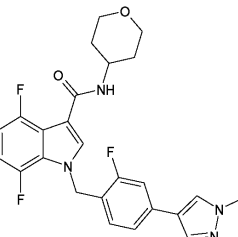
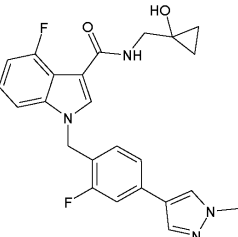
実施例 9 4 ~ 1 3 1

実施例 1 と同様にして、以下の表の実施例 9 4 ~ 1 3 1 を、酸誘導体をアミンとカップリングさせることによって調製した。

30

【 0 1 8 6 】

【表 9】

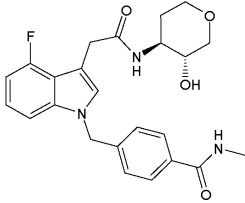
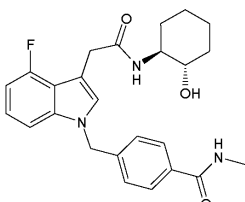
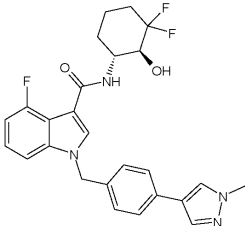
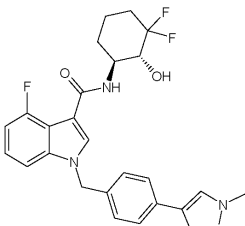
実施例 番号	構造	系統的名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
94		4,7-ジフルオロ-1- ((1-メチル-1H-イン ダゾール-5-イル) メチル)-N-(テ トラヒドロ-2H-ピ ラン-4-イル)-1H- インドール-3-カル ボキサミド	4,7-ジフルオロ-1- ((1-メチル-1H-イン ダゾール-5-イル)メチ ル)-1H-インドール-3- カルボン酸 (実施例 A. 17) 及び テトラヒ ドロ-ピラン-4-イル- アミン	425.3
95		4,7-ジフルオロ-1- (4-(1-メチル-1H-ピ ラゾール-4-イル) ベンジル)-N-(テ トラヒドロ-2H- ピラン-4-イル)- 1H-インドール-3- カルボキサミド	4,7-ジフルオロ-1-(4- (1-メチル-1H-ピラゾ ール-4-イル)ベンジ ル)-1H-インドール-3- カルボン酸 (実施例 A. 18) 及び テトラヒ ドロ-ピラン-4-イル- アミン	451.3
96		4,7-ジフルオロ-1- (2-フルオロ-4-(1- メチル-1H-ピラゾ ール-4-イル)ベン ジル)-N-(テトラヒ ドロ-2H-ピラン-4- イル)-1H-インド ール-3-カルボキサミ ド	4,7-ジフルオロ-1-(2- フルオロ-4-(1-メチル -1H-ピラゾール-4-イ ル)ベンジル)-1H-イン ドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 19) 及び テ トラヒドロ-ピラン-4- イル-アミン	469.3
97		4-フルオロ-1-(2- フルオロ-4-(1-メ チル-1H-ピラゾ ール-4-イル)ベン ジル)-N-((1-ヒドロ キシシクロプロピ ル)メチル)-1H-イ ンドール-3-カルボ キサミド	4-フルオロ-1-(2-フル オロ-4-(1-メチル-1H- ピラゾール-4-イル)ベ ンジル)-1H-インド ール-3-カルボン酸 (実 施例 A. 1) 及び 1-(ア ミノメチル)シクロプ ロパノール	437.3

10

20

30

40

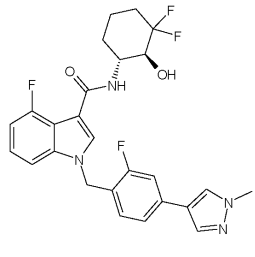
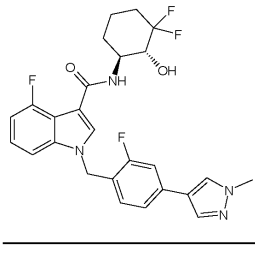
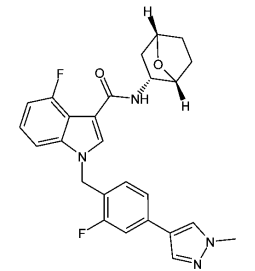
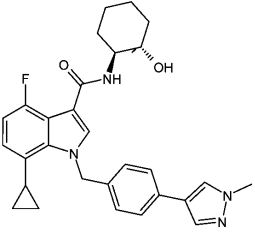
98		4-((4-フルオロ-3-(2-((3R, 4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-2-オキソエチル)-1H-インドール-1-イル)メチル)-N-メチルベンズアミド	2-(4-フルオロ-1-(4-(メチルカルバモイル)ベンジル)-1H-インドール-3-イル)酢酸 (実施例 A. 20) 及び (3R, 4S)-4-アミノテトラヒドロピラン-3-オール塩酸塩 (実施例 C. 1)	440.3
99		4-((4-フルオロ-3-(2-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-2-オキソエチル)-1H-インドール-1-イル)メチル)-N-メチルベンズアミド	2-(4-フルオロ-1-(4-(メチルカルバモイル)ベンジル)-1H-インドール-3-イル)酢酸 (実施例 A. 20) 及び (3R, 4S)-4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール塩酸塩	438.4
100		N-((1R, 2S)-3, 3-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 9) 及び (1S, 6R)-6-アミノ-2, 2-ジフルオロシクロヘキサノール (CAS 1109284-40-3)	483.3
101		N-((1S, 2R)-3, 3-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	(R) 4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 9) 及び (1R, 6S)-6-アミノ-2, 2-ジフルオロシクロヘキサノール	483.3

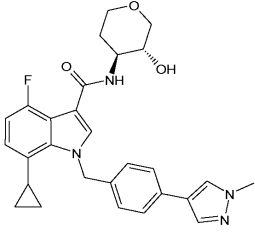
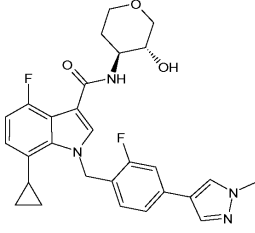
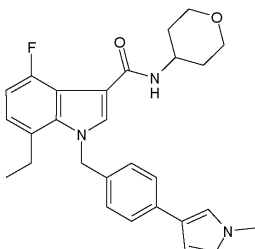
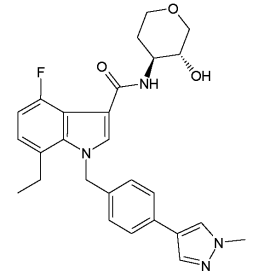
10

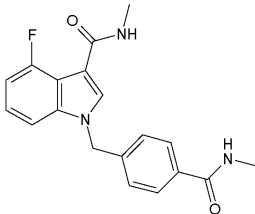
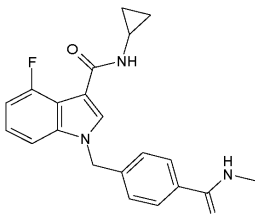
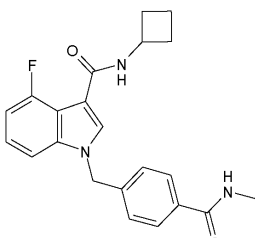
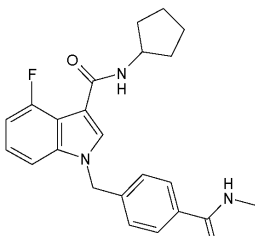
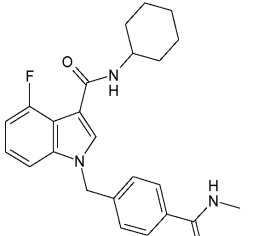
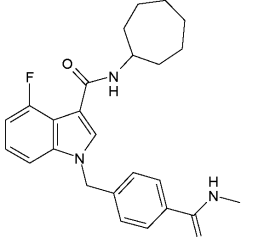
20

30

40

102		N-((1R, 2S)-3, 3-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 1) 及び (1S, 6R)-6-アミノ-2, 2-ジフルオロシクロヘキサノール (CAS 1109284-40-3)	501.3	10
103		N-((1S, 2R)-3, 3-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 1) 及び (1R, 6S)-6-アミノ-2, 2-ジフルオロシクロヘキサノール	501.3	20
104		N-((エンド)-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 1) 及び (エンド)-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミン二塩酸塩	463.2	30
105		7-シクロプロピル-4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	7-シクロプロピル-4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 21) 及び (3R, 4S)-4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール塩酸塩	487.3	40

106		7-シクロプロピル-4-フルオロ-N-((3R, 4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	7-シクロプロピル-4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 21) 及び (3R, 4S)-4-アミノテトラヒドロピラン-3-オール塩酸塩 (実施例 C. 1)	489.3	10
107		7-シクロプロピル-4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-((3R, 4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	7-シクロプロピル-4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 22) 及び (3R, 4S)-4-アミノテトラヒドロピラン-3-オール塩酸塩 (実施例 C. 1)	507.3	20
108		7-エチル-4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-((3R, 4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	7-エチル-4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 23) 及び テトラヒドロピラン-4-イルアミン	461.3	30
109		7-エチル-4-フルオロ-N-((3R, 4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	7-エチル-4-フルオロ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 23) 及び (3R, 4S)-4-アミノテトラヒドロピラン-3-オール塩酸塩 (実施例 C. 1)	477.3	40

110		4-フルオロ-N-メチル-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-{{[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル}-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 24) 及びメチルアミン塩酸塩	340
111		N-シクロプロピル-4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-{{[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル}-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 24) 及びシクロプロピルアミン	365.6
112		N-シクロブチル-4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-{{[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル}-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 24) 及びシクロブチルアミン	380
113		N-シクロペンチル-4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-{{[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル}-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 24) 及びシクロペンチルアミン	394
114		N-シクロヘキシル-4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-{{[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル}-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 24) 及びシクロヘキシルアミン	408
115		N-シクロヘプチル-4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-{{[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル}-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 24) 及びシクロヘプチルアミン	422

10

20

30

40

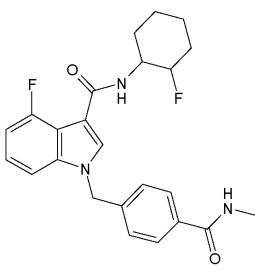
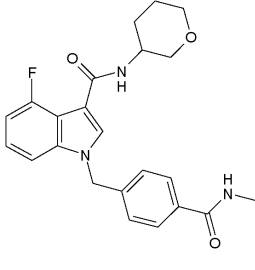
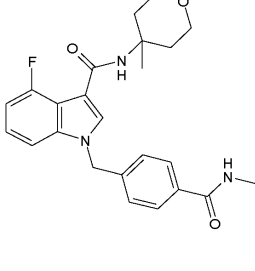
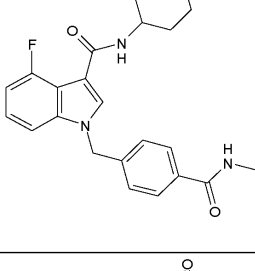
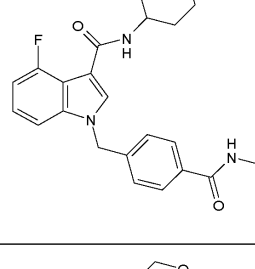
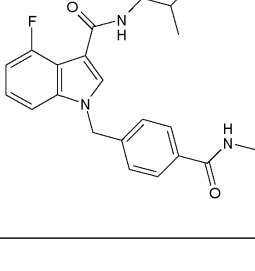
116		N-(<u>シ</u> クロプロピルメチル)-4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-{{[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル}-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 24) 及び (<u>シ</u> クロプロピルメチル)アミン	380
117		N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-{{[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル}-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 24) 及び 4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-アミン	444
118		N-(3,3-ジフルオロシクロヘキシル)-4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-{{[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル}-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 24) 及び 3,3-ジフルオロシクロヘキサン-1-アミン塩酸塩	444
119		N-(2,2-ジメチルオキサン-4-イル)-4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-{{[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル}-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 24) 及び 2,2-ジメチルオキサン-4-アミン	438
120		N-(2,2-ジフルオロシクロヘキシル)-4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-{{[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル}-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 24) 及び 2,2-ジフルオロシクロヘキサン-1-アミン	444

10

20

30

40

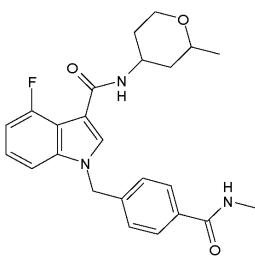
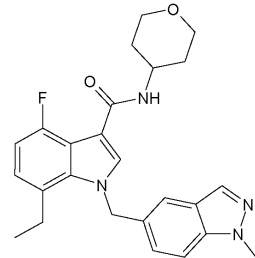
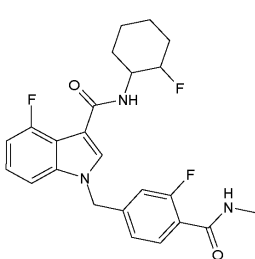
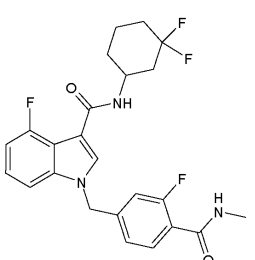
121		4-フルオロ-N-(2-フルオロシクロヘキシル)-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 24) 及び 2-フルオロシクロヘキサン-1-アミン	426
122		4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]-N-(オキサン-3-イル)インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 24) 及び オキサン-3-アミン	410
123		4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]-N-(4-メチルオキサン-4-イル)インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 24) 及び 4-メチルオキサン-4-アミン	424
124		4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]-N-(チアン-4-イル)インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 24) 及び チアン-4-アミン	426
125		N-(1,1-ジオキソチアン-4-イル)-4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 24) 及び 4-アミノテトラヒドロチオピラン二酸化物	458
126		4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]-N-(3-メチルオキサン-4-イル)インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 24) 及び 3-メチルオキサン-4-アミン	424

10

20

30

40

127		4-フルオロ-1-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]-N-(2-メチルオキサン-4-イル)インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-{[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル}-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 24) 及び 2-メチルオキサン-4-アミン	424
128		7-エチル-4-フルオロ-1-((1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)メチル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	7-エチル-4-フルオロ-1-((1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 25) 及び テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミン	435.4
129		4-フルオロ-1-(3-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)ベンジル)-N-(2-フルオロシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(3-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 26) 及び 2-フルオロシクロヘキサン-1-アミン	444.3
130		N-(3,3-ジフルオロシクロヘキシル)-4-フルオロ-1-(3-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(3-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 26) 及び 3,3-ジフルオロシクロヘキサン-1-アミン塩酸塩	462.3

【 0 1 8 7 】

実施例 1 3 1 ~ 1 5 4

実施例 2 6 と同様にして、以下の表の実施例 1 3 1 ~ 1 5 4 を、指示されたアミドとアルキル化剤との反応によって調製した。

【 0 1 8 8 】

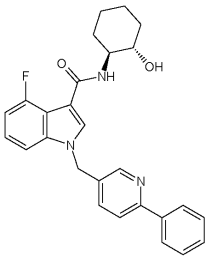
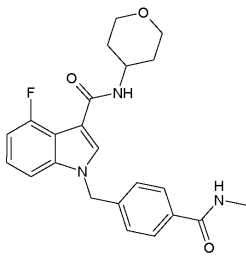
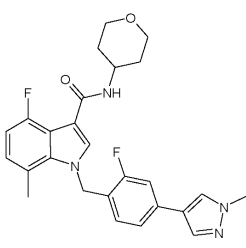
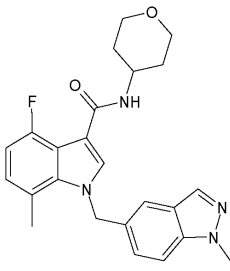
10

20

30

40

【表 10】

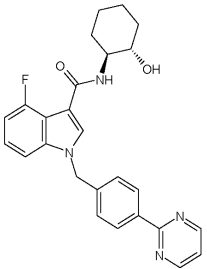
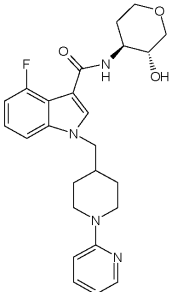
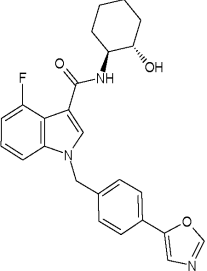
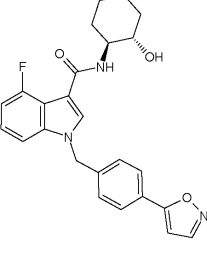
実施例 番号	構造	系統的名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
131		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-((6-フェニルピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 2-クロロメチル-5-フェニルピリジン (CAS 146775-28-2)	444.4
132		4-フルオロ-1-(4-(メチルカルバモイル)ベンジル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 8) 及び 4-(クロロメチル)-N-メチルベンズアミド (実施例 B. 6)	410.3
133		4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 (テトラヒドロ-ピラン-3-イル)-アミド (実施例 A. 11) 及び 4-(4-(クロロメチル)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (実施例 B. 2)	465.3
134		4-フルオロ-7-メチル-1-((1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)メチル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 (テトラヒドロ-ピラン-3-イル)-アミド (実施例 A. 11) 及び 5-(ブロモメチル)-1-メチル-1H-インダゾール臭化水素酸	421.3

10

20

30

40

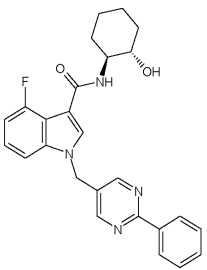
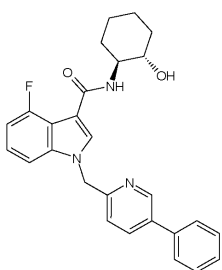
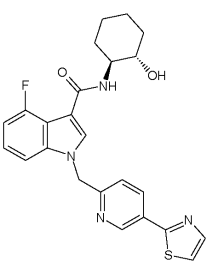
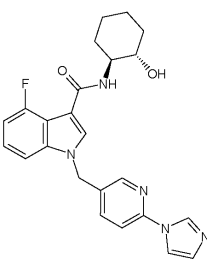
135		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4-(ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 2-[4-(クロロメチル)フェニル]ピリジン	445.3
136		4-フルオロ-N-((3R, 4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-((1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((3R, 4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 34) 及び [1-(2-ピリジル)-4-ピペリジル]メチルメタンスルホン酸塩 (CAS 199117-81-2)	453.3
137		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4-(オキサゾール-5-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 5-(4-ブromoメチル-フェニル)-オキサゾール (実施例 B. 8)	434.3
138		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4-(イソオキサゾール-5-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 5-(4-ブromoメチル-フェニル)-イソオキサゾール (CAS 169547-50-6)	434.3

10

20

30

40

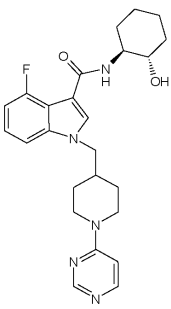
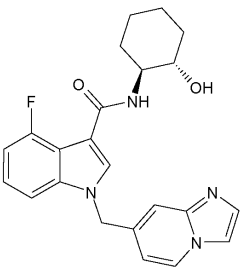
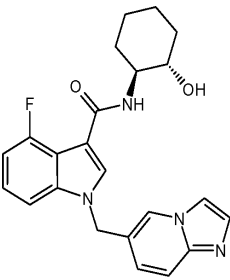
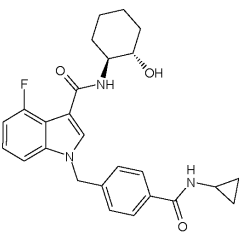
139		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-((2-フェニルピリミジン-5-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 5-(クロロメチル)-2-フェニルピリミジン	445.3
140		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-((5-フェニルピリジン-2-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 2-クロロメチル-5-フェニルピリジン (CAS 146775-28-2)	444.3
141		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-((5-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 2-(4-(クロロメチル)フェニル)チアゾール (実施例 B. 9)	451.3
142		1-((6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 5-(クロロメチル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン	434.2

10

20

30

40

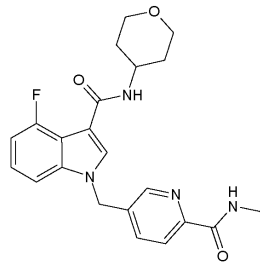
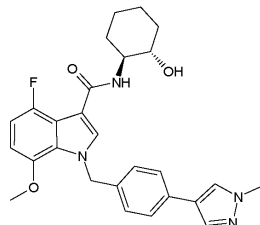
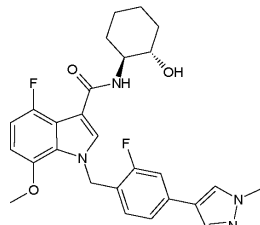
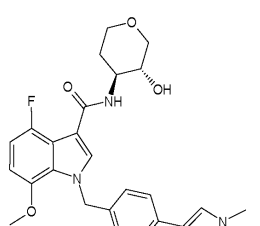
143		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-((1-(ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び (1-(ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メチルメタンスルホン酸塩 (実施例 B. 10)	452.4
144		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルメチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 7-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン	407.3
145		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルメチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 6-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩	407.3
146		1-(4-(シクロプロピルカルバモイル)ベンジル)-4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 4-クロロメチル-N-シクロプロピル-ベンズアミド (CAS 873371-67-6)	450.2

10

20

30

40

147		4-フルオロ-1-((6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メチル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 8) 及び 5-(クロロメチル)-N-メチルピコリンアミド (実施例 B. 11)	411.2
148		4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-メトキシ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-メトキシ-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 27) 及び 5-(クロロメチル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン (実施例 B. 1)	477.3
149		4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-メトキシ-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-メトキシ-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 27) 及び 4-(4-(クロロメチル)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (実施例 B. 2)	495.2
150		4-フルオロ-N-((3R, 4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-メトキシ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((3R, 4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-メトキシ-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 28) 及び 5-(クロロメチル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン (実施例 B. 1)	479.2

10

20

30

40

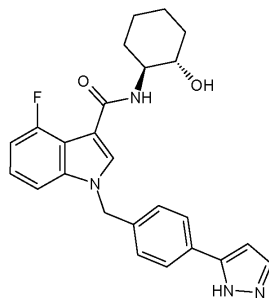
151		4-フルオロ-7-メトキシ-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-カルボキサミド	4-フルオロ-7-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 29) 及び 5-(クロロメチル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン (実施例 B. 1)	463.2	10
152		4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-7-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 29) 及び 4-(4-(クロロメチル)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (実施例 B. 2)	481.2	20
153		4-フルオロ-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-((3R, 4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-メトキシ-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((3R, 4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-メトキシ-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 28) 及び 4-(4-(クロロメチル)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (実施例 B. 2)	497.2	30
154		4-フルオロ-7-メトキシ-1-((1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)メチル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-7-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 29) 及び 5-(ブロモメチル)-1-メチル-1H-インダゾール臭化水素酸	437.2	40

【 0 1 8 9 】

实施例 155

1 - (4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

【化 8 0】



10

【 0 1 9 0 】

工程 1：4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

実施例 26 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド (実施例 A . 6) 及び 5 - (4 - (クロロメチル) フェニル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール (実施例 B . 12) から調製した。白色の固体。
MS (m/e): 553.5 (M+H)⁺.

【 0 1 9 1 】

20

工程 2：1 - (4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

E t O H (3 mL) 及び酢酸 (3 . 0 0 mL) 中の室温の 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド (95 mg、172 μmol) 及び 10 % パラジウム担持活性炭 (91 . 5 mg、86 . 0 μmol) の混合物を、水素雰囲気下 (パルーン圧)、17 時間攪拌した。触媒を濾過し、そして E t O H でリンスした。濾液を濃縮し、そして残留物を、ジクロロメタン及びメタノール (0 ~ 5 %) から形成される勾配で溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を白色の固体 (11 . 9 mg、16 %) として与えた。MS (m/e): 433.3 (M+H)⁺.

30

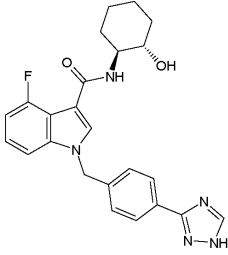
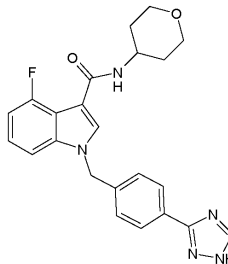
【 0 1 9 2 】

実施例 156 及び 157

実施例 155 の合成に関して記載された手順と同様にして、以下の表の実施例 156 及び 157 を、指示されたアミドとアルキル化剤との反応、続く水素化によって調製した。

【 0 1 9 3 】

【表 1 1】

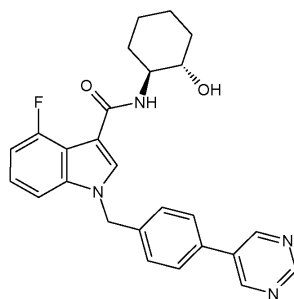
実施例 番号	構造	系統的名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
156		1-(4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 6) 及び 3-(4-(クロロメチル)フェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール (実施例 B. 13)	433.5
157		1-(4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-4-フルオロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 8) 及び 3-(4-(クロロメチル)フェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール (実施例 B. 13)	420.3

【0194】

実施例 158

4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4 - (ピリミジン - 5 - イル) ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

【化 8 1】



アルゴン下、1, 2 - ジメトキシエタン (2 mL) 中の 1 - (4 - ブロモベンジル) - 4 - フルオロ - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド (実施例 A . 30) (0 . 1 g、225 μmol) 及びピリミジン - 5 - イルボロン酸 (41 . 7 mg、337 μmol) の溶液に、炭酸セシウム (146 mg、449 μmol)、水 (0 . 2 mL) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (7 . 78 mg、6 . 74 μmol) を加えた。混合物を、90 で 17 時間攪拌し、室温に冷やし、そして濾過した。ケーキを、ジクロロメタン (dichloromethane) でリンスした。濾液を濃縮し、そして残留物を、ジクロロメタン及びメタノール (0 ~ 5 %) から

10

20

30

40

50

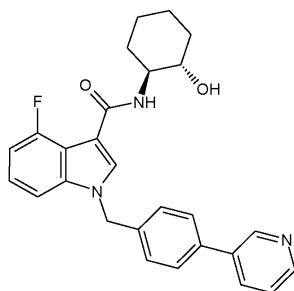
形成される勾配で溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を白色の固体 (48.3 mg、43%) として与えた。MS (m/e): 445.3 (M+H)⁺.

【0195】

実施例 159

4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4-(ピリジン-3-イル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド

【化82】



10

実施例 158 の合成に関して記載された手順と同様にして、標記化合物を、1-(4-プロモベンジル)-4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 30) とピリジン-3-イルボロン酸との反応によって調製した。オフホワイトの固体。MS (m/e): 444.3 (M+H)⁺.

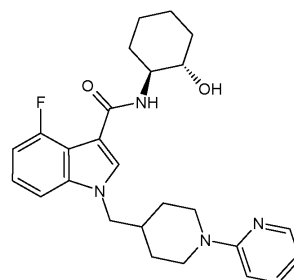
20

【0196】

実施例 160

4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-((1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド

【化83】



30

アルゴン下、室温のキシレン (9 mL) 中の 4-フルオロ-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド (実施例 A. 31) (150 mg、402 μmol)、2-プロモピリジン (63.5 mg、38.5 μL、402 μmol)、炭酸カリウム (99.9 mg、723 μmol) 及び水 (15.2 mg、15.2 μL、843 μmol) の攪拌した混合物に、酢酸パラジウム (II) (3.61 mg、16.1 μmol) 及び 9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン (11.6 mg、20.1 μmol) を加えた。反応混合物を脱気し、そしてアルゴンで逆充填した (3 回)。次に、混合物を、140 °C に 17 時間加熱し、室温に冷やし、ジクロロメタンで希釈し、室温で 5 分間攪拌し、そして濾過した。濾液を濃縮し、そして残留物を、ジクロロメタン及びメタノール (0~5%) から形成される勾配で溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物をオフホワイトの固体として (27 mg、15%) 与えた。MS (m/e): 451.3 (M+H)⁺.

40

【0197】

実施例 161 及び 162

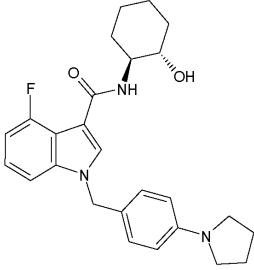
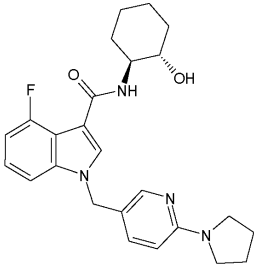
実施例 160 の合成に関して記載された手順と同様にして、以下の表の実施例 161 及

50

び 162 を調製した。

【0198】

【表12】

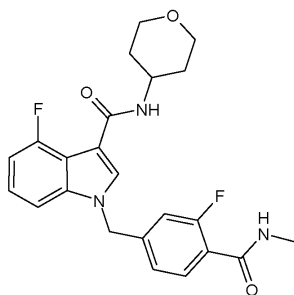
実施例 番号	構造	系統的名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
161		4-フルオロ-N- ((1S, 2S)-2-ヒドロ キシシクロヘキシ ル)-1-(4-(ピロリ ジン-1-イル)ベン ジル)-1H-インド ール-3-カルボキサミ ド	1-(4-ブロモベンジ ル)-4-フルオロ-N- ((1S, 2S)-2-ヒドロ キシシクロヘキシ ル)-1H-インドール-3-カル ボキサミド (実施例 A. 30) 及び ピロリジ ン	436.4
162		4-フルオロ-N- ((1S, 2S)-2-ヒドロ キシシクロヘキシ ル)-1-((6-(ピロリ ジン-3-イル)メチ ル)-1H-インドール -3-カルボキサミド	1-((6-ブロモピリジン -3-イル)メチル)-4-フ ルオロ-N-((1S, 2S)-2- ヒドロキシシクロヘキ シル)-1H-インドール- 3-カルボキサミド (実 施例 A. 32) 及び ピロ リジン	437.4

【0199】

実施例 163

4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - (テ
トラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

【化84】



標記化合物を、実施例 86 において記載された手順と同様にして、2 - フルオロ - 4 -
((4 - フルオロ - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H
- インドール - 1 - イル) メチル) 安息香酸メチル (実施例 A . 33) とメチルアミン塩
酸塩とを反応させて、得た。白色の固体。MS (m/e): 423.3 (M+H)⁺.

【0200】

実施例 164

4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - (テ
トラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

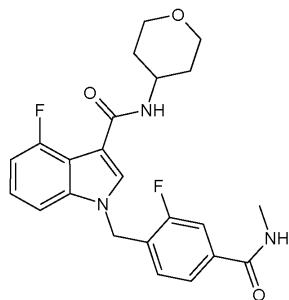
10

20

30

40

【化 8 5】



【 0 2 0 1】

10

工程 1 : 3 - フルオロ - 4 - ((4 - フルオロ - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル) 安息香酸メチル

標記化合物を、実施例 2 6 において記載された手順と同様にして、4 - フルオロ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド (実施例 A . 8) と 4 - (ブロモメチル) - 3 - フルオロ安息香酸メチル (CAS 128577-47-9) とを反応させて、得た。オフホワイトの固体。MS (m/e): 429.3 (M+H)⁺.

【 0 2 0 2】

工程 2 : 4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

20

標記化合物を、実施例 8 6 において記載された手順と同様にして、3 - フルオロ - 4 - ((4 - フルオロ - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル) 安息香酸メチルとメチルアミン塩酸塩とを反応させて、得た。白色の固体。MS (m/e): 428.3 (M+H)⁺.

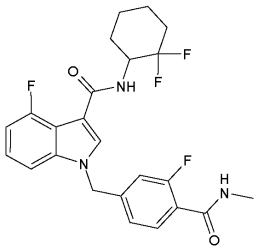
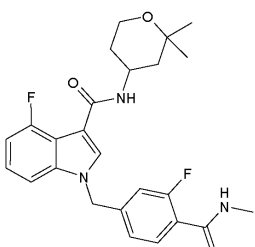
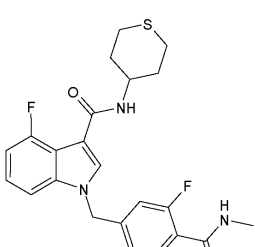
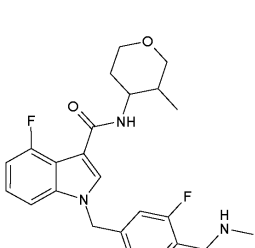
【 0 2 0 3】

実施例 1 6 5 ~ 1 6 8

実施例 1 と同様にして、以下の表の実施例 1 6 5 ~ 1 6 8 を、酸誘導体をアミンとカップリングさせることによって調製した。

【 0 2 0 4】

【表 13】

実施例 番号	構造	系統的名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
165		N-(2,2-ジフルオロシクロヘキシル)-4-フルオロ-1-(3-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(3-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 26) 及び 2,2-ジフルオロシクロヘキサン-1-アミン	462.2
166		N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-フルオロ-1-(3-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(3-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 26) 及び 2,2-ジメチルオキサン-4-アミン	456.2
167		4-フルオロ-1-(3-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)ベンジル)-N-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(3-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 26) 及び チアン-4-アミン	444.2
168		4-フルオロ-1-(3-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)ベンジル)-N-(3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	4-フルオロ-1-(3-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (実施例 A. 26) 及び 3-メチルオキサン-4-アミン	442.3

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 493/08	(2006.01)	C 0 7 D 493/08	A
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 401/06	(2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 413/10	(2006.01)	C 0 7 D 413/10	
C 0 7 D 403/06	(2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 8 A
C 0 7 D 401/10	(2006.01)	C 0 7 D 401/10	
A 6 1 K 31/4155	(2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/416	(2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/404	(2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/4245	(2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/4196	(2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(72)発明者 ピナール, エマニュエル

フランス国、エフ - 6 8 4 8 0 リンスドルフ、リュ・ドゥ・ピュジョ 7

(72)発明者 リックマン, トマ

フランス国、エフ - 6 8 1 2 8 ロズノー、リュ・ドゥ・ヴィラージュ・ヌフ 4 7 ベー

(72)発明者 シャフハウザー, エルヴェ

フランス国、エフ - 6 8 4 4 0 ハプスハイム、リュ・デ・ペルドリ 6

(72)発明者 ブラン, ジャン - バティスト

フランス国、エフ - 6 8 5 1 0 シーレンツ、リュ・デ・エラブル 5 ベー

審査官 三木 寛

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 3 / 1 0 6 7 9 5 (WO, A 1)

特表 2 0 1 3 - 5 1 4 3 5 8 (JP, A)

国際公開第 2 0 1 3 / 1 2 9 6 2 2 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 209/42

C07D 209/22

C07D 231/56

C07D 401/06

C07D 401/10

C07D 401/14

C07D 403/06

C07D 403/10

C07D 405/12

C07D 405/14

C07D 409/12

C07D 413/10

C07D 413/14

C07D 417/14

C07D 471/04

C07D 493/08

CAplus/REGISTRY(STN)