

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-513500

(P2008-513500A)

(43) 公表日 平成20年5月1日(2008.5.1)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 401/04 (2006.01)	C07D 401/04	C S P	4C063
C07D 409/14 (2006.01)	C07D 409/14		4C086
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14		
C07D 405/14 (2006.01)	C07D 405/14		
C07D 417/14 (2006.01)	C07D 417/14		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 194 頁) 最終頁に続く

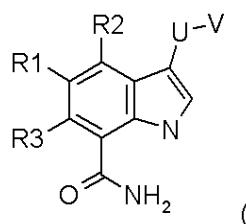
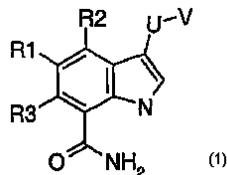
(21) 出願番号	特願2007-532632 (P2007-532632)	(71) 出願人	397009934 グラクソ グループ リミテッド G LAXO G R O U P L I M I T E D イギリス ミドルセックス ユービー6 Oエヌエヌ グリーンフォード バークレー アベニュー グラクソ ウエルカム ハウス (番地なし) G l a x o W e l l c o m e H o u s e , B e r k e l e y A v e n u e G r e e n f o r d , M i d d l e s e x U B 6 O N N , G r e a t B r i t a i n
(86) (22) 出願日	平成17年9月21日 (2005. 9. 21)		
(85) 翻訳文提出日	平成19年5月21日 (2007. 5. 21)		
(86) 國際出願番号	PCT/US2005/033752		
(87) 國際公開番号	W02006/034317		
(87) 國際公開日	平成18年3月30日 (2006. 3. 30)		
(31) 優先権主張番号	60/611, 761		
(32) 優先日	平成16年9月21日 (2004. 9. 21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/695, 454		
(32) 優先日	平成17年6月30日 (2005. 6. 30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化学物質

(57) 【要約】

本発明は、新規インドールカルボキシアミド誘導体を対象とする。詳しくは、本発明は、式(I)で示される化合物(式中、R1、R2、R3、UおよびVは、上記にて定義している)およびその医薬上許容される塩を対象とする。本発明の化合物は、I K K 2 の阻害物質であり、関節リウマチ、喘息およびCOPD(慢性閉塞性肺疾患)のような不適当なI K K 2 (I K K としても知られている)活性に関連する障害の治療に有用であり得る。したがって、本発明はまた、本発明の化合物を含む医薬組成物を対象とする。本発明はさらにまた、本発明の化合物または本発明の化合物を含む医薬組成物を使用するI K K 2 活性を阻害する方法およびI K K 2 活性に関連する障害の治療を対象とする。

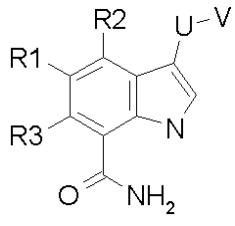


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

[式中、

R 1 は、 H、 ハロゲンまたは - Y Z 基であり；

R 2 は、 H、 フルオロまたはクロロであり；

R 3 は、 H、 フルオロまたはクロロであり；

Y は、 結合、 C₁ - C₆ アルキレン、 C₂ - C₆ アルケニレンまたは C₂ - C₆ アルキニレンであり；Z は、 置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、 ここで、 該アリールおよびヘテロアリールは、 ハロ； - CN； - N(Rb)SO₂Re； - N(Rb)C(O)Ra； - C(O)NRaRb； - C(O)NRFrg； - C(O)H； - SO₂Ri； - NRArB； - SO₂NRArB； - SO₂NRfRg； - ORc； - N(Rb)C(O)NRaRb； - N(Rb)C(O)NRFrg； - N(Rb)C(O)ORD； C₁ - C₆ アルキル； - NRArB、 C₃ - C₆ シクロアルキル、 フェニル、 - ORc、 ヘテロシクロアルキル、 および OH、 - C(O)NH₂ または 1 個もしくは 2 個の C₁ - C₆ アルキル基で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されている C₁ - C₆ アルキル； C₁ - C₆ ハロアルキル； - NRArB、 C₃ - C₆ シクロアルキル、 フェニル、 ヘテロシクロアルキル、 および 1 個または 2 個の C₁ - C₆ アルキル基で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されている C₁ - C₆ ハロアルキル； ヘテロシクロアルキル； ならびに 1 個または 2 個の C₁ - C₆ アルキル基で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されていてもよく；

20

U は、 結合、 C₁ - C₆ アルキレンまたは C₂ - C₆ アルケニレンであり；

V は、 フェニル、 5 員もしくは 6 員ヘテロアリール、 5 ~ 7 品ヘテロシクロアルキル、 C₅ - C₇ シクロアルキルまたは C₅ - C₇ シクロアルケニルであり（ それぞれ、 - N(Rb)S(O)_mR4、 - S(O)_mN(Rb)R4 または - S(O)_mR4 によって置換されている）；

m は、 1 または 2 であり；

R 4 は、 - X - R 5 基であり；

X は、 結合、 C₁ - C₆ アルキレン、 C₂ - C₆ アルケニレン、 C₂ - C₆ アルキニレン、 アリール、 C₁ - C₆ アルキレン - アリール、 ヘテロアリール、 C₁ - C₆ アルキレン - ヘテロアリール、 ヘテロシクロアルキル、 C₁ - C₆ アルキレン - ヘテロシクロアルキル、 C₄ - C₇ シクロアルキル、 C₁ - C₆ アルキレン - C₄ - C₇ シクロアルキル、 C₅ - C₇ シクロアルケニルまたは C₁ - C₆ アルキレン - C₅ - C₇ シクロアルケニルであり；

40

R 5 は、 - NRArB、 - ORj、 置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、 ここで、 該置換されていてもよいヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよいヘテロアリールは、 ハロ； ヘテロアリール； オキソ； - CN； - C(O)Ra； - N(Rb)SO₂Re； - N(Rb)C(O)Ra； - NRArB； - C(O)NRaRb； - C(O)NRFrg； - SO₂NRArB； - SO₂NRfRg； - ORc； - C(O)ORc； - N(Rb)C(O)NRaRb； - N(Rb)C(O)NRfRg； - N(Rb)C(O)ORD； C₁ - C₆ アルキル； - NRArB、 - ORc、 - C(O)NRaRb、 - C(O)Rc、 C₃ - C₆ シクロアルキル、 ヘテロシクロアルキルおよびフェ

50

ニルからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁～C₆アルキル；C₁～C₆ハロアルキル；-N R a R b、-O R c、-C(O)N R a R b、C₃～C₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびフェニルからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁～C₆ハロアルキル；ヘテロシクロアルキル；C₁～C₆アルキル、ハロ、-O R c、ハロアルキル、CNおよび-SO₂R iからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているヘテロシクロアルキル；フェニル；ならびにハロ、-O R c、ハロアルキル、-CNおよび-SO₂R iからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているフェニルからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されていてもよく；

R aは、各々、独立して、H；-O R h；C₂～C₆アルケニル；C₂～C₆アルキニル；C₁～C₆アルキル；ハロ、-CN、-C(O)NH₂、-NR k R k、-SO₂R i、-N(R b)SO₂R e、-C(O)OR b、-N(R b)C(O)R b、-O R c、-S R c、C₃～C₇シクロアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル、フェノリルおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁～C₆アルキル；フェニル；ハロ、オキソ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、NH₂、ヘテロアリール、-O R cおよび-NR f R gからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているフェニル；ヘテロアリール；ハロ、オキソ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、NH₂、ヘテロアリール、-O R cおよび-NR f R gからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₃～C₇シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；ならびにハロ、オキソ、C₁～C₆アルキル、-CH₂C(O)R b、C₁～C₆ハロアルキル、-C(O)OR b、NH₂、ヘテロアリール、-O R cおよびNR f R gからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R bは、各々、独立して、H；C₁～C₆アルキル；1個の-O R cで置換されているC₁～C₆アルキル；およびC₃～C₇シクロアルキルからなる群から選択され；

R cは、各々、独立して、H；C₁～C₆アルキル；OH、C₃～C₆シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁～C₆アルキル；C₁～C₆ハロアルキル；OH、C₃～C₆シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁～C₆ハロアルキル；C₃～C₇シクロアルキル；C₁～C₃アルキル1～3個で置換されているC₃～C₇シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；C₁～C₃アルキル基1～3個で置換されているヘテロシクロアルキル；アリール；ハロ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃ハロアルキルおよびOHからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているアリール；ヘテロアリール；ならびにハロ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃ハロアルキルおよびOHからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているヘテロアリールからなる群から選択され；

R dは、各々、独立して、置換されていてもよいC₁～C₃アルキルであり、ここで、該C₁～C₃アルキルは、C₃～C₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいフェニルおよび置換されていてもよいヘテロアリールからなる群から選択される置換基1～3個で置換されていてもよく；ここで、該フェニルおよびヘテロアリールは、ハロ、C₁～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルからなる群から選択される置換基1～3個で置換されていてもよく；

R eは、各々、独立して、C₁～C₆アルキル；フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルおよびNR a R bからなる群から選択される置換基1個で置換されているC₁～C₆アルキル；フェニル；ハロ、CN、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキルおよびOR hからなる群から選択される置換基1～3個で置換されているフェニル；ヘテロア

リール；ハロ、C N、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆ハロアルキルおよび-O R hからなる群から選択される置換基1～3個で置換されているヘテロアリール；C₅ - C₇シクロアルキル；ハロ、C₁ - C₆アルキルおよびC₃ - C₆シクロアルキルからなる群から選択される置換基1～3個で置換されているC₅ - C₇シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；ならびにハロ、C₁ - C₆アルキルおよびC₃ - C₆シクロアルキルからなる群から選択される置換基1～3個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R f およびR g は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって構成原子5～7個を有する環を形成し、ここで、該環は、構成原子としてさらなるヘテロ原子1個を含有していてもよく、該環は、飽和または不飽和であるが芳香族ではなく、該環は、C₁ - C₃アルキル置換基1個または2個で置換されていてもよく；

R h は、各々、独立して、H、C₁ - C₆アルキルおよびC₁ - C₆ハロアルキルからなる群から選択され；

R i は、各々、独立して、C₁ - C₃アルキルおよびフェニルからなる群から選択され；R j は、H、置換されていてもよいC₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆ハロアルキル、ヘテロアリールおよび置換されていてもよいフェニルからなる群から選択され、ここで、該置換されていてもよいC₁ - C₆アルキルは、ヒドロキシ；C₁ - C₆アルコキシ；-OCH₂CH₂N(CH₃)₂；メチルチオ；C₃ - C₆シクロアルキル；C₁ - C₃アルキル基1個によって置換されているC₃ - C₆シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；C₁ - C₃アルキル基1個、オキソ基1個または4-フルオロベンジル基1個によって置換されているヘテロシクロアルキル；-NRKRk；ヘテロアリール；-NHCO(O)CH₃；および-S(O)₂R i から各々独立して選択される置換基1個または2個によって置換されていてもよく；ここで、該フェニルは、C₁ - C₃アルコキシ；-NHCO(O)CH₃；-C(O)NH₂；ハロ；CF₃；-S(O)₂R i ；-S(O)₂NHR i ；ヒドロキシ；-C₁ - C₃-アルキル-NRKRk；-NRKRk；C₁ - C₃アルキル；ヘテロシクロアルキル；および-C(O)CH₃基1個で置換されているヘテロシクロアルキルから各々独立して選択される置換基1～3個によって置換されていてもよく；

R k は、各々、独立して、H；C₁ - C₆アルキル；ヒドロキシリル基1個または2個で置換されているC₁ - C₆アルキル；フェニル；およびC₁ - C₃アルキル基1個で置換されているフェニルから選択される】

で示される化合物、またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは多形体。

【請求項2】

Z が、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールが、ハロ；-CN；-N(R b)SO₂Re；-N(R b)C(O)Ra；-C(O)NRaRb；-C(O)NRfRg；-C(O)H；-SO₂Ri；-NRArb；-SO₂NRaRb；-SO₂NRfRg；-ORc；-N(R b)C(O)ORD；C₁ - C₆アルキル；-NRArb、C₃ - C₆シクロアルキル、フェニル、-ORc、ヘテロシクロアルキル、およびC₁ - C₆アルキル基1個または2個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁ - C₆アルキル；C₁ - C₆ハロアルキル；-NRArb、C₃ - C₆シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキル、およびC₁ - C₆アルキル基1個または2個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁ - C₆ハロアルキル；ヘテロシクロアルキル；ならびにC₁ - C₆アルキル基1個または2個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されていてもよく；

R a が、各々、独立して、H；C₂ - C₆アルケニル；C₂ - C₆アルキニル；C₁ - C₆アルキル；ハロ、-CN、-C(O)NH₂、-NRKRk、-SO₂Ri、-N(R b)SO₂Re、-C(O)ORB、-N(R b)C(O)RB、-ORc、-SRC、C₃ - C₇シクロアルキル、C₁ - C₆ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル、フェノリルおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁ -

C_6 アルキル；フェニル；ハロ、オキソ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 NH_2 、ヘテロアリール、-ORcおよび-NRfRgからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているフェニル；ヘテロアリール；ハロ、オキソ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 NH_2 、ヘテロアリール、-ORcおよび-NRfRgからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているヘテロアリール； C_3 - C_7 シクロアルキル；ハロ、オキソ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 NH_2 、ヘテロアリール、-ORcおよび-NRfRgからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されている C_3 - C_7 シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；ならびにハロ、オキソ、 C_1 - C_6 アルキル、-CH₂C(O)Rb、 C_1 - C_6 ハロアルキル、-C(O)ORb、 NH_2 、ヘテロアリール、-ORcおよびNRfRgからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

Rjが、H、置換されていてもよい C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、ヘテロアリールおよび置換されていてもよいフェニルからなる群から選択され、ここで、該置換されていてもよい C_1 - C_6 アルキルが、ヒドロキシ；メチルチオ； C_3 - C_6 シクロアルキル； C_1 - C_3 アルキル基1個で置換されている C_3 - C_6 シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル； C_1 - C_3 アルキル基1個、オキソ基1個または4-フルオロベンジル基1個で置換されているヘテロシクロアルキル；-N(RkRk；ヘテロアリール；-NH₂(O)CH₃；ならびに-S(O)₂Riから各々独立して選択される置換基1個または2個によって置換されていてもよく；ここで、該フェニルが、 C_1 - C_3 アルコキシ、-NH₂(O)CH₃、-C(O)NH₂、ハロ、CF₃、-S(O)₂Ri、-S(O)₂NHRi、ヒドロキシ、-C₁- C_3 -アルキル-N(RkRk、-N(RkRk、 C_1 - C_3 アルキル、ヘテロシクロアルキル、および-C(O)CH₃基1個で置換されているヘテロシクロアルキルから各々独立して選択される置換基1～3個によって置換されていてもよい。

請求項1記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは多形体。

【請求項3】

R1が-YZ基であり；

Yが結合であり；

Zが、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、ここで、該フェニルおよびヘテロアリールが、ハロ；シアノ；-N(Rb)SO₂Re；-N(Rb)C(O)Ra； C_1 - C_6 アルキル；ならびに-NRaRb、-ORc、ヘテロシクロアルキル、および C_1 - C_3 アルキル基1個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から選択される置換基1個または2個で置換されていてもよく；

R2がHであり；

R3がHであり；

Uが結合であり；

Vが、フェニル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり（それぞれ、-N(Rb)S(O)mR4、-S(O)mN(Rb)R4または-S(O)mR4によって置換されている）；

mが1または2であり；

R4がX-R5基であり；

Xが、結合、 C_1 - C_6 アルキレン、ヘテロアリールまたは C_1 - C_6 アルキレン-ヘテロシクロアルキルであり；

R5が、NRaRb、ORj、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールが、ハロ；-C(O)Ra；-NRaRb；ヘテロシクロアルキル； C_1 - C_6 アルキル基1個で置換されているヘテロシクロアルキル；フェニル； C_1 - C_6 アルキル；-ORc、-C(O)Rc、-C(O)N(Ra)Rbおよびフェニルからなる群から選択される置換基1個または2個で置換されている C_1 - C_6 アルキル；ヘテロアリール；オキソ；N(R

10

20

30

40

50

b) C(O)Ra ; - ORc ; - C(O)NRaRb ; ならびに - C(O)ORc からなる群から独立して選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されていてもよく；

Ra が、各々、独立して、H ; ヘテロシクロアルキル ; - C(O)ORb 基 1 個で置換されているヘテロシクロアルキル ; C₂ - C₆ アルキニル ; 置換されていてもよいC₁ - C₆ アルキル ; C₃ - C₆ シクロアルキル ; 1 個の - ORc で置換されている C₃ - C₇ シクロアルキル ; ならびにフェニルからなる群から選択され、ここで、該置換されていてもよいC₁ - C₆ アルキルが、ハロ、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、- ORc、N(Rb)SO₂Re、- N(Rk)₂、C₃ - C₇ シクロアルキル、フェニルおよびフェノリルからなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されていてもよく；

Rb が、各々、独立して、H ; C₁ - C₆ アルキル ; - ORc 基 1 個で置換されている C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択され；

Rc が、各々、独立して、H、C₁ - C₆ アルキル、ヘテロシクロアルキルおよびアリールからなる群から選択され；

Re が、各々、独立して、C₁ - C₆ アルキル；フェニル；および C₁ - C₆ アルキル基 1 個で置換されているフェニルからなる群から選択され；

Ri が、各々、独立して、C₁ - C₃ アルキルおよびフェニルからなる群から選択され；

Rj が、H、置換されていてもよいC₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、ヘテロアリールおよび置換されていてもよいフェニルからなる群から選択され、ここで、該置換されていてもよいC₁ - C₆ アルキルが、ヒドロキシ；メチルチオ；C₃ - C₆ シクロアルキル；C₁ - C₃ アルキル基 1 個で置換されている C₃ - C₆ シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；C₁ - C₃ アルキル基 1 個、オキソ基 1 個または 4 - フルオロベンジル基 1 個で置換されているヘテロシクロアルキル；- N(Rk)Rk；ヘテロアリール；- NH C(O)CH₃；および - S(O)₂Ri から各々独立して選択される置換基 1 個または 2 個によって置換されていてもよく；ここで、該フェニルが、C₁ - C₃ アルコキシ；- NH C(O)CH₃；- C(O)NH₂；ハロ；CF₃；- S(O)₂Ri；- S(O)₂NHRi；ヒドロキシ；- C₁ - C₃ - アルキル - N(Rk)Rk；- N(Rk)Rk；C₁ - C₃ アルキル；ヘテロシクロアルキル；ならびに - C(O)CH₃ 基 1 個で置換されているヘテロシクロアルキルから各々独立して選択される置換基 1 ~ 3 個によって置換されていてもよく；

Rk が、各々、独立して、H、C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは多形体。

【請求項 4】

R1 が - YZ 基であり；

Y が結合であり；

Z が、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、ここで、該フェニルおよびヘテロアリールが、ハロ；シアノ；- N(Rb)SO₂Re；- N(Rb)C(O)Ra；C₁ - C₆ アルキル；ならびに - N(Ra)Rb、- ORc、ヘテロシクロアルキル、および 1 個の OH、- C(O)NH₂ または C₁ - C₃ アルキル基で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から選択される置換基 1 個で置換されている C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択される置換基 1 個または 2 個で置換されていてもよく；

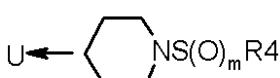
R2 が H であり；

R3 が H であり；

U が結合であり；

V が

【化 2】



であり；

m が 2 であり；

10

20

30

40

50

R₄が-X-R₅基であり；

Xが結合またはC₁-C₆アルキレンであり；

R₅が-NR_aR_b、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールが、ハロ；-C(O)R_a；-NR_aR_b；ヘテロシクロアルキル；C₁-C₆アルキル基1個で置換されているヘテロシクロアルキル；フェニル；C₁-C₆アルキル；-OR_c、-C(O)R_c、-C(O)NR_aR_bおよびフェニルからなる群から選択される置換基1個または2個で置換されているC₁-C₆アルキル；ヘテロアリール；オキソ；N(R_b)C(O)R_a；-OR_c；-C(O)NR_aR_b；ならびに-C(O)OR_cからなる群から独立して選択される置換基1~3個で置換されていてもよく；

R_aが、各々、独立して、H；-OR_h；ヘテロシクロアルキル；-C(O)OR_b基1個で置換されているヘテロシクロアルキル；C₂-C₆アルキニル；置換されていてもよいC₁-C₆アルキル；C₃-C₆シクロアルキル；-OR_c基1個で置換されているC₃-C₇シクロアルキル；およびフェニルからなる群から選択され、ここで、該置換されていてもよいC₁-C₆アルキルが、ハロ、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、-OR_c、N(R_b)SO₂Re、-N(R_k)₂、C₃-C₇シクロアルキル、フェニルおよびフェノリルからなる群から選択される置換基1~3個で置換されていてもよく；

R_bが、各々、独立して、H；C₁-C₆アルキル；-OR_c基1個で置換されているC₁-C₆アルキルからなる群から選択され；

R_cが、各々、独立して、H、C₁-C₆アルキル、ヘテロシクロアルキルおよびアリールからなる群から選択され；

R_eが、各々、独立して、C₁-C₆アルキル；フェニル；およびC₁-C₆アルキル基1個で置換されているフェニルからなる群から選択され；

R_hが、各々、独立して、H、C₁-C₆アルキルおよびC₁-C₆ハロアルキルからなる群から選択され；

R_kが、各々、独立して、H、C₁-C₆アルキルからなる群から選択される、請求項1記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは多形体。

【請求項5】

Zが、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、ここで、該フェニルおよびヘテロアリールが、ハロ；シアノ；-N(R_b)SO₂Re；-N(R_b)C(O)R_a；C₁-C₆アルキル；ならびに-NR_aR_b、-OR_c、ヘテロシクロアルキル、およびC₁-C₃アルキル基1個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から選択される置換基1個で置換されているC₁-C₆アルキルからなる群から選択される置換基1個または2個で置換されていてもよく；

R_aが、各々、独立して、H；ヘテロシクロアルキル；-C(O)OR_b基1個で置換されているヘテロシクロアルキル；C₂-C₆アルキニル；置換されていてもよいC₁-C₆アルキル；C₃-C₆シクロアルキル；-OR_c基1個で置換されているC₃-C₇シクロアルキル；およびフェニルからなる群から選択され、ここで、該置換されていてもよいC₁-C₆アルキルが、ハロ、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、-OR_c、N(R_b)SO₂Re、-N(R_k)₂、C₃-C₇シクロアルキル、フェニルおよびフェノリルからなる群から選択される置換基1~3個で置換されていてもよい、

請求項4記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは多形体。

【請求項6】

R₁が-YZ基であり；

Yが結合であり；

Zがフェニルであり；

R₂がHであり；

R₃がHであり；

Uが結合であり；

Vが

10

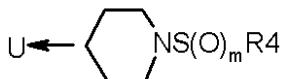
20

30

40

50

【化3】



であり；

*m*が2であり；

R₄がX-R₅基であり；

Xが結合またはC₁-C₆アルキレンであり；

R₅が-O-R_jであり；

R_iが、各々、独立して、C₁-C₃アルキルおよびフェニルからなる群から選択され；

R_jが、H、置換されていてもよいC₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、ヘテロアリールおよび置換されていてもよいフェニルからなる群から選択され、ここで、該置換されていてもよいC₁-C₆アルキルが、ヒドロキシ；C₁-C₆アルコキシ；-OCH₂CH₂N(CH₃)₂；メチルチオ；C₃-C₆シクロアルキル；C₁-C₃アルキル基1個で置換されているC₃-C₆シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；C₁-C₃アルキル1個、オキソ基1個または4-フルオロベンジル基1個で置換されているヘテロシクロアルキル；-NR_kR_k；ヘテロアリール；-NHCOCH₃；ならびに-S(O)₂R_iから各々独立して選択される置換基1個または2個によって置換されていてもよく；ここで、該フェニルが、C₁-C₃アルコキシ；-NHCOCH₃；-C(O)NH₂；ハロ；CF₃；-S(O)₂R_i；-S(O)₂NHR_i；ヒドロキシ；-C₁-C₃-アルキル-NR_kR_k；-NR_kR_k；C₁-C₃アルキル；ヘテロシクロアルキル；および-C(O)CH₃基1個で置換されているヘテロシクロアルキルから各々独立して選択される置換基1~3個によって置換されていてもよく；

R_kが、各々、独立して、H；C₁-C₆アルキル；ヒドロキシリル基1個または2個で置換されているC₁-C₆アルキル；フェニル；およびC₁-C₃アルキル基1個で置換されているフェニルから選択される、

請求項1記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは多形体。

【請求項7】

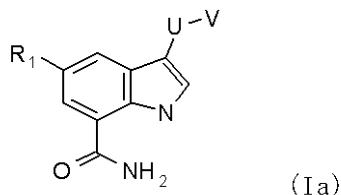
R_jが、H、置換されていてもよいC₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、ヘテロアリールおよび置換されていてもよいフェニルからなる群から選択され、ここで、該置換されていてもよいC₁-C₆アルキルが、ヒドロキシ；メチルチオ；C₃-C₆シクロアルキル；C₁-C₃アルキル基1個で置換されているC₃-C₆シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；C₁-C₃アルキル基1個、オキソ基1個または4-フルオロベンジル基1個で置換されているヘテロシクロアルキル；-NR_kR_k；ヘテロアリール；-NHCOCH₃；ならびに-S(O)₂R_iから各々独立して選択される置換基1個または2個によって置換されていてもよく；ここで、該フェニルが、C₁-C₃アルコキシ；-NHCOCH₃；-C(O)NH₂；ハロ；CF₃；-S(O)₂R_i；-S(O)₂NHR_i；ヒドロキシ；-C₁-C₃-アルキル-NR_kR_k；-NR_kR_k；C₁-C₃アルキル；ヘテロシクロアルキル；および-C(O)CH₃基1個で置換されているヘテロシクロアルキルから各々独立して選択される置換基1~3個によって置換されていてもよい、

請求項6記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは多形体。

【請求項8】

式Ia：

【化4】



[式中、

R₁は、H、ハロゲンまたは-Y-Z基であり；

10

Yは、結合、C₁-C₆アルキレン、C₂-C₆アルケニレンまたはC₂-C₆アルキニレンであり；

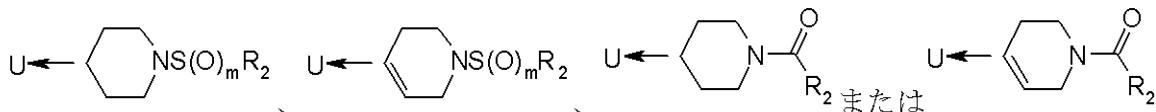
Zは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールは、ハロ；CN；N(Rb)SO₂Re；N(Rb)C(O)Ra；C(O)NRaRb；C(O)NRfRg；SO₂NRaRb；SO₂NRfRg；ORc；N(Rb)C(O)NRaRb；N(Rb)C(O)NRfRg；N(Rb)C(O)ORd；C₁-C₆アルキル；NRaRb、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキル、およびC₁-C₆アルキル基1個または2個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される置換基1~3個で置換されているC₁-C₆アルキル；C₁-C₆ハロアルキル；NRaRb、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキル、およびC₁-C₆アルキル基1個または2個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される置換基1~3個で置換されているC₁-C₆ハロアルキル；ヘテロシクロアルキル；ならびにC₁-C₆アルキル基1個または2個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される置換基1~3個で置換されているC₁-C₆ハロアルキル；

20

Uは、結合、C₁-C₆アルキレンまたはC₂-C₆アルケニレンであり；Vは、フェニル、5員もしくは6員ヘテロアリール、5~7員ヘテロシクロアルキル、C₅-C₇シクロアルキルまたはC₅-C₇シクロアルケニルであるか（それぞれ、N(Rb)S(O)_mR₂によって置換されている）；またはVは、N(Rb)S(O)_mR₂、

30

【化5】



であり；

mは、1または2であり；

R₂は、X-R₃基であり；

Xは、結合、C₁-C₆アルキレン、C₂-C₆アルケニレン、C₂-C₆アルキニレン、アリール、C₁-C₆アルキレン-アリール、ヘテロアリール、C₁-C₆アルキレン-ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、C₁-C₆アルキレン-ヘテロシクロアルキル、C₄-C₇シクロアルキル、C₁-C₆アルキレン-C₄-C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニルまたはC₁-C₆アルキレン-C₅-C₇シクロアルケニルであり；

40

R₃は、NRaRb、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり；ここで、該ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、ハロ；ヘテロシクロアルキル；オキソ；CN；C(O)Ra；N(Rb)SO₂Re；N(Rb)C(O)Ra；NRaRb；C(O)NRaRb；C(O)NRfRg；SO₂NRaRb；SO₂NRfRg；ORc；C(O)ORc；N(Rb)C(O)NRaRb；N(Rb)C(O)NRfRg；N(Rb)C(O)ORd；C₁-C₆アルキル；NRaRb、ORc、C(O)NRaRb、C₃-C₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびフェニルからなる群

50

から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁～C₆アルキル；C₁～C₆ハロアルキル；N R a R b、O R c、C(O)N R a R b、C₃～C₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびフェニルからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁～C₆ハロアルキル；ヘテロシクロアルキル；ハロ、O R c、ハロアルキル、C NおよびS O₂R iからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているヘテロシクロアルキル；フェニル；ならびにハロ、O R c、ハロアルキル、C NおよびS O₂R iからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているフェニルからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されていてもよく；

R aは、各々、独立して、H；C₂～C₆アルケニル；C₁～C₆アルキル；ハロ、C N、C(O)N H₂、N(C H₃)₂、S O₂R i、C(O)O R b、N(R b)C(O)R b、O R c、S R c、C₃～C₇シクロアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁～C₆アルキル；フェニル；ハロ、オキソ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、N H₂、ヘテロアリール、O R cおよびN R f R gからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているフェニル；ヘテロアリール；ハロ、オキソ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、N H₂、ヘテロアリール、O R cおよびN R f R gからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているヘテロアリール；C₃～C₇シクロアルキル；ハロ、オキソ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、N H₂、ヘテロアリール、O R cおよびN R f R gからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₃～C₇シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；ならびにハロ、オキソ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、N H₂、ヘテロアリール、O R cおよびN R f R gからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R bは、各々、独立して、H、C₁～C₃アルキルおよびC₃～C₇シクロアルキルからなる群から選択され；

R cは、各々、独立して、H；C₁～C₆アルキル；O H、C₃～C₆シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁～C₆アルキル；C₁～C₆ハロアルキル；O H、C₃～C₆シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁～C₆ハロアルキル；C₃～C₇シクロアルキル；C₁～C₃アルキル基1～3個で置換されているC₃～C₇シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；C₁～C₃アルキル基1～3個で置換されているヘテロシクロアルキル；アリール；ハロ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃ハロアルキルおよびO Hからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているアリール；ヘテロアリール；ならびにハロ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃ハロアルキルおよびO Hからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているヘテロアリールからなる群から選択され；

R dは、各々、独立して、置換されていてもよいC₁～C₃アルキルであり、ここで、該C₁～C₃アルキルは、C₃～C₆シクロアルキル、置換されていてもよいフェニルおよび置換されていてもよいヘテロアリールからなる群から選択される置換基1～3個で置換されていてもよく；ここで、該フェニルおよびヘテロアリールは、ハロ、C₁～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルからなる群から選択される置換基1～3個で置換されていてもよく；

R eは、各々、独立して、C₁～C₆アルキル；フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルおよびN R a R bからなる群から選択される置換基1個で置換されているC₁～C₆アルキル；フェニル；ハロ、C N、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキルおよびO R hからなる群から選択される置換基1～3個で置換されているフェニル；ヘテロアリール；ハロ、C N、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキルおよびO R hからなる群から選択される置換基1～3個で置換されているヘテロアリール；C₅～C₇シクロアルキル；ハロ、C₁～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルからなる群から選択される置

換基 1 ~ 3 個で置換されている C₅ - C₇ シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；ならびにハロ、C₁ - C₆ アルキルおよび C₃ - C₆ シクロアルキルからなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f および R_g は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって構成原子 5 ~ 7 個を有する環を形成し、ここで、該環は、構成原子としてさらなるヘテロ原子 1 個を含有していてもよく、該環は、飽和または不飽和であるが芳香族ではなく、該環は、C₁ - C₃ アルキル置換基 1 個または 2 個で置換されていてもよく；

R_h は、各々、独立して、H、C₁ - C₆ アルキルおよび C₁ - C₆ ハロアルキルからなる群から選択され；

R_i は、各々、独立して、C₁ - C₃ アルキルおよび OH からなる群から選択される] 10 で示される化合物、またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは多形体。

【請求項 9】

R₁ が - Y Z 基であり；

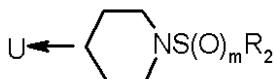
Y が結合であり；

Z が、ヘテロアリール；フェニル；またはハロ、N(R_b)SO₂Re、SO₂NRaR_b、C₁ - C₆ アルキル、ならびに N RaR_b、ヘテロシクロアルキル、および C₁ - C₃ アルキル基 1 個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から選択される置換基 1 個で置換されている C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択される置換基 1 個で置換されているフェニルであり；

U が結合であり；

V が

【化 6】



であり；

m が 2 であり；

R₂ が X - R₃ 基であり；

X が結合または C₁ - C₆ アルキレンであり；

R₃ が N RaR_b、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり；ここで、該ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールが、ハロ、置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキル、ヘテロアリール、オキソ、N(R_b)C(O)Ra、ORc および C(O)ORc からなる群から独立して選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されていてもよく；ここで、該 C₁ - C₆ アルキルが、NRaR_b 基 1 個で置換されていてもよく；

R_a が、各々、独立して、H、置換されていてもよい C₁ - C₃ アルキルおよびフェニルからなる群から選択され、ここで、該 C₁ - C₃ アルキルが、ハロおよびフェニルからなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されていてもよく；

R_b が、各々、独立して、H および C₁ - C₃ アルキルからなる群から選択され；

R_c が、各々、独立して、H、C₁ - C₆ アルキルおよびアリールからなる群から選択され；

R_e が、各々、独立して、C₁ - C₆ アルキルおよびフェニルからなる群から選択される、

請求項 8 記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは多形体。

【請求項 10】

以下の化合物である請求項 1 記載の化合物：

3 - { 1 - [(2 - アミノエチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[2 - (ジメチルアミノ)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

10

20

30

40

50

3 - (1 - {[3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - フェニル - 3 - (1 - {[3 - (1 - ピペリジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (4 - モルホリニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - フェニル - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - {[3 - (2 - メチル - 1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (シクロペンチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル)
- 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[2 - (シクロペンチルアミノ)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - { [2 - (1 - ピロリジニル)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - {[2 - (ジメチルアミノ)エチル]スルホニル} - 4 - ヒペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[2 - (シクロペンチルアミノ)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピベリジニル)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - { 1 - [(2 - ヒドロキシエチル)スルホニル] - 4 - ヒペリジニル } - 5 - フェニル
 - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 3 - (1 - ピリジル - 4 - フィルミル) - 1 - メチル - 2 - ピリジン

ルホニル} - 4 - ピペリシニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド;
3 - (1 - {[2 - (メチルアミノ)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェノキシカルボキシル。

5 - フェニル - 3 - (1 - { [2 - (1 - ピペリジニル)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル)エチル

リシニル) - 1 H - イントール - 1 - ガルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェノール - 1 H - インダノール - 2 - ガルボキシカルボニル

3 - [1 - ({ 2 - [[2 - (ジメチルアミノ)エチル] (メチル)アミノ] エチル } スルホニル) - 1 - ピペリジン - 5 - ニール - 1 ハイドロキシカルボネートカルボネート]

3 - (1 - { [2 - (4 - モルホリニル)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - イソトール - 7 - カルボキシミド ;
3 - (1 - { [2 - (4 - ピペリジニル)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -

フェニル-1H-イントール-7-カルボキシアミド；
3-[1-(2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エチル]スルホニル)アセトキニル、5-フニル-1H-イントール-3-カルボキシアミド；

ル) - 4 - ヒペリシニル] - 3 - フェニル - 1 H - イントール - 7 - フルボキシアミト;

3 - (1 - { [2 - (シクロペンチルアミノ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) -
 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (シクロブチルアミノ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5
 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - [1 - ({ 2 - [(フェニルメチル) アミノ] エチル } スルホニル) - 4
 - ピペリジニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - (1 - { [2 - (1 - ピロリジニル) エチル] スルホニル } - 4 - ピペ
 リジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) エチル] スルホニル } - 4 - ピ
 ペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [[3 - (ジメチルアミノ) プロピル] (メチル) アミノ] エチル } スルホニ
 ル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (1 , 4 ' - ビペリジン - 1 ' - イル) エチル] スルホニル } - 4 - ピペ
 リジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (ジエチルアミノ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フ
 ェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - (1 - { [2 - (2 - フェニル - 1 - ピロリジニル) エチル] スルホニ
 ル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 - イル) エチル] スルホニル } -
 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [(シクロヘキシルメチル) アミノ] エチル } スルホニル) - 4 - ピペリ
 ジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(2 - { [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル] アミノ } エチル
) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシ
 アミド ;
 3 - (1 - { [2 - (エチルアミノ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フ
 ェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [エチル (メチル) アミノ] エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] -
 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] エチル } スルホニル) - 4 - ピペリ
 ジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(2 - { [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } エチル) スルホニル] -
 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(2 - { [(1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] アミノ } エチル) ス
 ルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシア
 ミド ;
 3 - { 1 - [(2 - { [(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] アミノ } エチル) ス
 ルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシア
 ミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [4 - (アミノカルボニル) - 1 - ピペリジニル] エチル } スルホニル)
 - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] エチル } スルホニル)
 - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(2 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } エチル) スルホニル] - 4 -
 ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (4 - メチル - 1 , 4 ' - ビペリジン - 1 ' - イル) エチル] スルホニル
 } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1 - ピペリジニル] エチル }
 スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシア
 ミド ;

10

20

30

40

50

3 - { 1 - [(2 - {[2 - (メチルオキシ)エチル]アミノ}エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(2 - {[3 - (4 - モルホリニル)プロピル]アミノ}エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - {[2 - (4 - アセチル - 1 - ピペラジニル)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニル]エチル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({2 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピペリジニル]エチル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({2 - [(2 - {[[(4 - メチルフェニル)スルホニル]アミノ}エチル)アミノ}エチル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - {1 - [(2 - {[2 - (4 - モルホリニル)エチル]アミノ}エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - {1 - [(2 - {[メチル[2 - (メチルアミノ)エチル]アミノ}エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - {1 - [(2 - {[4 - [2 - オキソ - 2 - (1 - ピロリジニル)エチル] - 1 - ピペラジニル}エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - {1 - [(2 - {[ジメチルアミノ)カルボニル] - 1 - ピロリジニル}エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({2 - [(2S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピロリジニル]エチル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({2 - [(2S) - 2 - (アミノカルボニル) - 1 - ピロリジニル]エチル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - チエニル] - 3 - (1 - {[3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - [5 - (1 - ピロリジニルメチル) - 2 - チエニル] - 3 - (1 - {[3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - {5 - [(メチルアミノ)メチル] - 2 - チエニル} - 3 - (1 - {[3 - (4 - モルホリニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - {5 - [(エチルアミノ)メチル] - 2 - チエニル} - 3 - (1 - {[3 - (4 - モルホリニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({3 - [ビス(1 - メチルエチル)アミノ]プロピル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - {[2 - (メチルオキシ)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({3 - [(2S, 5S) - 2, 5 - ジメチル - 1 - ピロリジニル]プロピル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - {[3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

10

20

30

40

50

3 - (1 - { [3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 -
 ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペ
 リジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5
 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5
 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホ
 ニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
 [3 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
 [4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
 (4 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - [4 - (アセチルアミノ) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル]
 スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
 { 4 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミ
 ド ;
 3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
 (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
 [3 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - [3 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピ
 ル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニ
 ル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - [4 - (アセチルアミノ) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル]
 スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - { 4 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジ
 ニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシ
 アミド ;
 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル]
 スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - [3 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピ
 ル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - [4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピ
 ル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - { 3 - [(エチルアミノ) メチル] フェニル } - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)
 プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミ
 ド ;
 5 - { 3 - [(メチルアミノ) メチル] フェニル } - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)
 プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミ
 ド ;
 5 - (3 - { [(1 - メチルエチル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (1 -
 ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カ
 ルボキシアミド ;
 5 - [3 - ({ [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1

10

20

30

40

50

- { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - { 3 - [(シクロペンチルアミノ)メチル]フェニル } - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [(1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] アミノ } メチル) フェニル]
- 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1
H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
{ 3 - [(エチルアミノ)メチル]フェニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
[3 - ({ [(1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] アミノ } メチル) フェニル] - 1 H
- インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
[3 - ({ [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } メチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
[4 - (1 - ピペリジニルメチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
[4 - (4 - モルホリニルメチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
[4 - (1 - ピロリジニルメチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (シクロペンチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
[3 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (シクロペンチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
[4 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (シクロペンチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
[3 , 4 - ジフルオロフェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (1 - { [3 - (シクロペンチルアミノ) プロピル] スル
ホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (シクロペンチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
[4 - (エチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (シクロペンチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
[4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

4 - { [3 - ({ 4 - [7 - (アミノカルボニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 3
- イル] - 1 - ピペリジニル } スルホニル) プロピル] アミノ } - 1 - ピペリジンカルボン
酸 1 , 1 - ジメチルエチル ;

5 - フェニル - 3 - (1 - { [3 - (4 - ピペリジニルアミノ) プロピル] スルホニル } -
4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - { 1 - [(3 - { [(2 R) - テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル] アミ
ノ } プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシア
ミド ;

3 - (1 - { [3 - (シクロペンチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [[3 - (ジメチルアミノ) プロピル] (メチル) アミノ] プロピル } スルホ
ニル] - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [4 - (アミノカルボニル) - 1 - ピペリジニル] プロピル } スルホニル) -
4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 -
ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

10

20

30

40

50

3 - (1 - { [3 - (1 , 4 ' - ビペリジン - 1 ' - イル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - [1 - { 3 - [4 - (フェニルメチル) - 1 - ピペリジニル] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (オクタヒドロ - 1 (2 H) - キノリニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 - イル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (4 - { 2 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 1 - ピペラジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (2 - エチル - 1 - ピペリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (2 - メチル - 1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - [1 - { 3 - [2 - (2 - チエニル) - 1 - ピロリジニル] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ピペリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - { 3 - [(2 R) - 2 - (アミノカルボニル) - 1 - ピロリジニル] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - { 3 - [(2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピロリジニル] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - { 3 - [メチル (2 - プロピン - 1 - イル) アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - (1 - { [3 - (1 , 3 - チアゾリジン - 3 - イル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - [1 - { 3 - [2 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 - ピロリジニル] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - { 3 - [(2 - フラニルメチル) (メチル) アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (2 - メチル - 1 - アジリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - { 3 - [エチル (1 - メチルエチル) アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - { エチル [2 - (メチルオキシ) エチル] アミノ } プロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

10

20

30

40

50

3 - [1 - ({ 3 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル)エチル] (メチル)
アミノ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール
- 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (3 - アミノ - 1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペ
リジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [エチル(メチル)アミノ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル]
- 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { ビス[2 - (メチルオキシ)エチル]アミノ } プロピル)スルホニル] -
4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル)プロピル]スルホニル } - 4 -
ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピペリジニル]プロピル } スルホニル)
- 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピペリジニル]プロピル } スルホニル)
- 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { (2 S) - 2 - [(メチルオキシ)メチル] - 1 - ピロリジニル } プロピ
ル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキ
シアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [メチル(1 - メチルエチル)アミノ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピ
ペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [(1 S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルプロピル]アミノ }
プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カ
ルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル)アミノ]プロピル } スルホニル)
- 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } プロピル)スルホニル] - 4
- ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(trans - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ)アミノ]プロピル } スルホ
ニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(2 - ヒドロキシプロピル)アミノ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピ
ペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [1 - メチル - 2 - (メチルオキシ)エチル]アミノ } プロピル)スル
ホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミ
ド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(2 - ヒドロキシエチル)アミノ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペ
リジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(2 - ヒドロキシブチル)アミノ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペ
リジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [2 - (4 - モルホリニル)エチル]アミノ } プロピル)スルホニル] -
4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル]アミノ } プロピル)スルホニル]
- 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [(1 R) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルプロピル]アミノ }
プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カ
ルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [(1 S) - 1 - (ヒドロキシメチル)プロピル]アミノ } プロピル)ス
ルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシア
ミド ;

3 - (1 - { [3 - (シクロヘキシリアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル)
- 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

10

20

30

40

50

3 - [1 - ({ 3 - [(4 - メチルフェニル) オキシ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - (1 - { [3 - (フェニルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - { 1 - [(3 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] オキシ } プロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(4 - ヒドロキシブチル) オキシ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(シクロプロピルメチル) オキシ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(2 - ヒドロキシ - 1 - メチルプロピル) オキシ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(シクロブチルメチル) オキシ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - { 1 - ({ 3 - [(テトラヒドロ - 3 - フラニルメチル) オキシ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [4 - (アセチルアミノ) フェニル] オキシ } プロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [4 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } プロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [2 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } プロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(4 - フルオロフェニル) オキシ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - { 1 - [(3 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] オキシ } プロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [3 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } プロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - ヒドロキシプロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [2 - (エチルオキシ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (エチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - { 3 - [(メチルアミノ) メチル] フェニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - { 1 - [(2 - { [2 - (1 - ピペリジニル) エチル] オキシ } エチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [2 - ({ [(2 S) - 1 - メチル - 2 - ピロリジニル] メチル } オキシ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(2 - { [2 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジニル) エチル] オキシ } エチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [2 - ({ 2 - [ビス (1 - メチルエチル) アミノ] エチル } オキシ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(2 - { [2 - (4 - モルホリニル) エチル] オキシ } エチル) スルホニル] - 4

10

20

30

40

50

- ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(2 - {[2 - (ヘキサヒドロ - 1H - アゼピン - 1 - イル)エチル]オキシ }
 エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カル
 ボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(2 - {[2 - (ジエチルアミノ)エチル]オキシ } エチル)スルホニル] - 4 -
 ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [(2 - { 4 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル }
 エチル)オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1H - インド
 ル - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - {[2 - ({ 2 - [エチル(3 - メチルフェニル)アミノ]エチル } オキシ)エチル
]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシ
 アミド ;
 3 - (1 - {[2 - ({ 2 - [ビス(2 - ヒドロキシプロピル)アミノ]エチル } オキシ)エチ
 ル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキ
 シアミド ;
 3 - { 1 - [(2 - {[2 - (アセチルアミノ)エチル]オキシ } エチル)スルホニル] - 4 -
 ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - {[2 - ({ 1 - メチルエチル)オキシ]エチル } オキシ)エチル]スルホ
 ニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド
 ;
 3 - [1 - ({ 2 - [(2 - フラニルメチル)オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジ
 ニル] - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [(3 - フラニルメチル)オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジ
 ニル] - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(2 - {[2 - (メチルチオ)エチル]オキシ } エチル)スルホニル] - 4 - ピペ
 リジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - { 1 - [(2 - {[2 - (3 - チエニル)エチル]オキシ } エチル)スル
 ホニル] - 4 - ピペリジニル} - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(2 - {[(2 - メチルシクロプロピル)メチル]オキシ } エチル)スルホニル]
 - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(2 - {[2 - (エチルオキシ)エチル]オキシ } エチル)スルホニル] - 4 - ピペ
 リジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [(2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロピル)オキシ]エチル } スル
 ホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [(2 - メチルプロピル)オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジ
 ニル] - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - (1 - {[2 - (プロピルオキシ)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリ
 ジニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - [1 - ({ 2 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル)オキシ]エチル } ス
 ルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - [1 - ({ 2 - [(テトラヒドロ - 3 - フラニルメチル)オキシ]エチル
 } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(2 - {[2 - (メチルスルホニル)エチル]オキシ } エチル)スルホニル] - 4 -
 ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - {[2 - ({[(2 S) - 5 - オキソ - 2 - ピロリジニル]メチル } オキシ)エチル
]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシ
 アミド ;
 3 - { 1 - [(2 - {[3 - (ジメチルアミノ)プロピル]オキシ } エチル)スルホニル] - 4 -
 ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [(シクロプロピルメチル)オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリ
 10 20 30 40 50

ジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [(シクロペンチルメチル)オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [(1 - メチルエチル)オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [(2 - {[2 - (ジメチルアミノ)エチル]オキシ} エチル)オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(2 - {[(1 S , 3 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルブチル]オキシ} エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [(4 - ヒドロキシブチル)オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(2 - {[(1 R , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルブチル]オキシ} エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [(2 - ヒドロキシ - 1 - メチルプロピル)オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - { 1 - [(2 - {[2 - (2 - チエニル)エチル]オキシ} エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - { 1 - [(2 - {[2 - (1 - ピロリジニル)エチル]オキシ} エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - { [(1 - メチルエチル)アミノ]メチル } フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [(メチルオキシ)アミノ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [ヒドロキシ(メチル)アミノ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [メチル(メチルオキシ)アミノ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [(エチルオキシ)アミノ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [(メチルオキシ)アミノ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [ヒドロキシ(メチル)アミノ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [メチル(メチルオキシ)アミノ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [(エチルオキシ)アミノ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - { 3 - [(メチルアミノ)メチル]フェニル } - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - { 3 - [(エチルアミノ)メチル]フェニル } - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - (3 - { [(1 - メチルエチル)アミノ]メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - { 3 - [(プロピルアミノ)メチル]フェニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - { [(シクロプロピルメチル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [2 - (メチルオキシ) エチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [(2 R) - 2 - メチルブチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - { [(2 , 2 - ジメチルプロピル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [3 - (メチルオキシ) プロピル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [2 - (エチルオキシ) エチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - { [(テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) アミノ] メチル } フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - [3 - ({ [(2 R) - テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル] アミノ } メチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [(1 S) - 1 , 2 - ジメチルプロピル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [1 - メチル - 2 - (メチルオキシ) エチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - [3 - ({ [(1 S) - 1 , 2 , 2 - トリメチルプロピル] アミノ } メチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - { 3 - [({ 1 - (メチルオキシ) メチル } プロピル] アミノ) メチル } フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [(5 - メチル - 2 - フラニル) メチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - { [(2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - { [(1 , 1 - ジメチルプロピル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 -

10

20

30

40

50

カルボキシアミド；

5 - (3 - {[(4 - ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル}フェニル) - 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - {[(4 - ピリジニルメチル)アミノ]メチル}フェニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - {[(2 - ピリジニルメチル)アミノ]メチル}フェニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - [3 - ({[3 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル] - 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - {[3 - ({[3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル] - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - {[3 - ({[2 - (1 - ピペリジニル)エチル]アミノ}メチル)フェニル] - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - {[3 - ({[3 - (4 - モルホリニル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル] - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - [3 - ({[(1S) - 1 - シクロヘキシリエチル]アミノ}メチル)フェニル] - 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - {[3 - ({[メチル(2 - プロペン - 1 - イル)アミノ}メチル)フェニル] - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - (3 - {[(3R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル]メチル}フェニル) - 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - (3 - {[(2 - ヒドロキシエチル)(プロピル)アミノ}メチル)フェニル] - 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - {[3 - ({[2 - プロピル - 1 - ピロリジニル]メチル)フェニル] - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - (3 - {[2 - (1 - メチルエチル) - 1 - ピロリジニル]メチル}フェニル) - 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - {3 - {[(3,5 - ジメチル - 1 - ピペリジニル)メチル]フェニル} - 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - (3 - {[(2S) - 2 - (アミノカルボニル) - 1 - ピロリジニル]メチル}フェニル) - 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - (3 - {[(1,1 - ジメチルエチル)アミノ}メチル)フェニル] - 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - {3 - [(メチルアミノ)メチル]フェニル} - 3 - (1 - {[2 - (メチルオキシ)エチ

10

20

30

40

50

ル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - (3 - {[(1 , 1 - ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェニル) - 3 - (1 - {[2
 - (メチルオキシ)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カ
 ルボキシアミド ;
 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (10
 2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - {[3 - (エチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 -
 チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - {[3 - (エチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 -
 チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 -
 チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル)スルホニル] - 4 - ピペリジ
 ニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - { 1 - (2 - チエニルスルホニル) - 4 - ピペリジニル} - 1 H - イン
 ドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(5 - クロロ - 2 - チエニル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フエ
 ニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - {[5 - (3 - イソオキサゾリル) - 3 - チエニル]スルホニル} - 4 - ピペリ
 ジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - { 1 - [(5 - {[(フェニルメチル)アミノ]メチル} - 2 - チエニル
)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - {[2 - (アセチルアミノ) - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル]スル
 ホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミ
 ド ;
 3 - { 1 - [(5 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)スルホニル
] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(4 - クロロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 5 - イル)スルホニル]
 - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル)スルホニル] - 4 - ピ
 ペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - { 1 - [(1 , 3 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ス
 ルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル)スルホニル] - 4 - ピペリジニ
 ル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(2 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル)スルホニル] - 4 - ピ
 ペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)スルホニル] - 4 - ピ
 ペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル)スルホニル] - 4 - ピペリジ
 ニル} - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - [5 - (1 - ピロリジニルメチル) - 3 - チエニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシア
 ミド ;
 5 - (5 - {[(2 , 2 - ジメチルプロピル)アミノ]メチル} - 3 - チエニル) - 3 - (1 -
 {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール
 - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [(3 - エチルフェニル)オキシ]プロピル}スルホニル) - 4 - ピペリ
 10 20 30 40 50

ジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [(3 - メチルフェニル)オキシ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - { [4 - (エチルオキシ)フェニル]オキシ } プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - { [4 - (アミノカルボニル)フェニル]オキシ } プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - { [2 - (アセチルアミノ) - 5 - メチルフェニル]オキシ } プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - { [2 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ)フェニル]オキシ } プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - { [2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]オキシ } プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - ({ 2 - [(ジメチルアミノ)メチル]フェニル } オキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [(3 - フルオロフェニル)オキシ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - { [3 - (アセチルアミノ)フェニル]オキシ } プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [(2 - フルオロフェニル)オキシ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - { [3 - (ジメチルアミノ)フェニル]オキシ } プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル)オキシ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - { [2 - (アセチルアミノ)フェニル]オキシ } プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - { [3 - (ジエチルアミノ)フェニル]オキシ } プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - (1 - { [3 - ({ 3 - [(フェニルアミノ)スルホニル]フェニル } オキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - { [4 - (4 - アセチル - 1 - ピペラジニル)フェニル]オキシ } プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [(4 - ヒドロキシフェニル)オキシ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - { [2 - (アセチルアミノ) - 4 - メチルフェニル]オキシ } プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - { [2 - (メチルスルホニル)フェニル]オキシ } プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - { 1 - [(3 - { [3 - (1 - ピペリジニル)フェニル]オキシ } プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

10

20

30

40

50

3 - [1 - ({ 3 - [(2 - ヒドロキシフェニル) オキシ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(3 - ヒドロキシフェニル) オキシ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - { 1 - [(3 - { [4 - (トリフォルオロメチル) フェニル] オキシ } プロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - (1 - ピロリジニルメチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - (4 - モルホリニルメチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - (1 - ピペリジニルメチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - [1 - (3 - チエニルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(4 - メチル - 2 - チエニル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(5 - メチル - 2 - チエニル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - (1 - ベンゾチエン - 3 - イルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - ({ 4 - [7 - (アミノカルボニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 - ピペリジニル } スルホニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル ; または

5 - ({ 4 - [7 - (アミノカルボニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 - ピペリジニル } スルホニル) - 2 - メチル - 3 - フランカルボン酸メチル ; または
その医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは多形体。

【請求項 11】

以下の化合物である請求項 1 記載の化合物 :

3 - { 1 - [(2 - アミノエチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (2 - メチル - 1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (シクロペンチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル)

10

20

30

40

50

- 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 -
 ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (シクロペンチルアミノ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) -
 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (1 - ピロリジニル) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
 (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (10
 3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (シクロペンチルアミノ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) -
 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(2 - ヒドロキシエチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル
 - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] ス
 ルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェ
 ニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - (1 - { [2 - (1 - ピペリジニル) エチル] スルホニル } - 4 - ピペ
 リジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリ
 ジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (4 - モルホリニル) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
 フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - (1 - { [2 - (1 - ピロリジニル) エチル] スルホニル } - 4 - ピペ
 リジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) エチル] スルホニル } - 4 - ピペ
 リジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [[3 - (ジメチルアミノ) プロピル] (メチル) アミノ] エチル } スルホニ
 ル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル) エチル] スルホニル } - 4 - ピペ
 リジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (ジエチルアミノ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フ
 ェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 - イル) エチル] スルホニル } -
 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (エチルアミノ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フ
 ェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [エチル (メチル) アミノ] エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] -
 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] エチル } スルホニル) - 4 - ピペリ
 ジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(2 - { [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } エチル) スルホニル] -
 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(2 - { [(1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] アミノ } エチル) ス
 ルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシア
 ミド ;
 3 - (1 - { [2 - (4 - アセチル - 1 - ピペラジニル) エチル] スルホニル } - 4 - ピペ
 リジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ; 40
 50

3 - [1 - ({ 2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニル] エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(2 - { メチル[2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } エチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(2 - { 4 - [2 - オキソ - 2 - (1 - ピロリジニル) エチル] - 1 - ピペラジニル } エチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(2 - { 2 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 1 - ピロリジニル } エチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 2 - [(2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピロリジニル] エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 2 - [(2 S) - 2 - (アミノカルボニル) - 1 - ピロリジニル] エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - チエニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [5 - (1 - ピロリジニルメチル) - 2 - チエニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [ビス(1 - メチルエチル) アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [2 - (メチルオキシ) エチル] スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(2 S , 5 S) - 2 , 5 - ジメチル - 1 - ピロリジニル] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロピル] スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) プロピル] スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロピル] スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [[3 - (ジメチルアミノ) プロピル] (メチル) アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (1 , 4 ' - ビペリジン - 1 ' - イル) プロピル] スルホニル} - 4 - ピ

10

20

30

40

50

ペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 -イル)プロピル]スルホニル }
 - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (4 - { 2 - [(1 - メチルエチル)アミノ] - 2 - オキソエチル } - 1
 - ピペラジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - イ
 ンドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 -
 ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [(2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピロリジニル]プロピル }
 スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミ
 ド ;
 3 - (1 - { [3 - (ジエチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
 フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル)エチル](メチル)
 アミノ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール
 - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピペリジニル]プロピル } スルホニル
) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - { [(1 S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルプロピル]アミノ }
 プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カ
 ルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [(2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル)アミノ]プロピル } スルホニル
) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } プロピル]スルホニル } - 4
 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [(trans - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]プロピル } スルホ
 ニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [(2 - ヒドロキシプロピル)アミノ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピ
 ペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - { [1 - メチル - 2 - (メチルオキシ)エチル]アミノ } プロピル]スル
 ホニル } - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミ
 ド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [(2 - ヒドロキシブチル)アミノ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペ
 リジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - { [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル]アミノ } プロピル]スルホニル }
 - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - { [(1 R) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルプロピル]アミノ }
 プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カ
 ルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - { [(1 S) - 1 - (ヒドロキシメチル)プロピル]アミノ } プロピル]ス
 ルホニル } - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシア
 ミド ;
 3 - (1 - { [3 - (シクロヘキシルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル)
 - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フ
 ェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - ヒドロキシプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニ
 ル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (エチルオキシ)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェ
 ニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

10

20

30

40

50

3 - (1 - { [3 - (エチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フエニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 2 - [(4 - ヒドロキシブチル)オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フエニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フエニル - 3 - { 1 - [(2 - { [2 - (1 - ピロリジニル)エチル] オキシ } エチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - { 3 - [(メチルアミノ)メチル]フェニル } - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - { 3 - [(エチルアミノ)メチル]フェニル } - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - { [(1 - メチルエチル)アミノ] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - { 3 - [(プロピルアミノ)メチル]フェニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - { [(シクロプロピルメチル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [2 - (メチルオキシ)エチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - { [(2 , 2 - ジメチルプロピル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [3 - (メチルオキシ)プロピル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [2 - (エチルオキシ)エチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - { 3 - { [(テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) アミノ] メチル } フェニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - { 3 - ({ [(2 R) - テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル] アミノ } メチル) フェニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [(1 S) - 1 , 2 - ジメチルプロピル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [1 - メチル - 2 - (メチルオキシ)エチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - { 3 - ({ [(1 S) - 1 , 2 , 2 - トリメチルプロピル] アミノ } メチル) フェニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [(5 - メチル - 2 - フラニル) メチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インド

10

20

30

40

50

ール - 7 - カルボキシアミド；

5 - (3 - {[(4 - ヒドロキシブチル)アミノ]メチル}フェニル) - 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - {[(4 - ピリジニルメチル)アミノ]メチル}フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - {[(2 - ピリジニルメチル)アミノ]メチル}フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - {[メチル(2 - プロペン - 1 -イル)アミノ]メチル}フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - (3 - {[(3 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル]メチル}フェニル) - 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (エチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；または

3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；または
その医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは多形体。

【請求項 12】

以下の化合物である請求項 1 記載の化合物：

3 - {1 - {[(2 - アミノエチル)スルホニル} - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[2 - (ジメチルアミノ)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (4 - モルホリニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - フェニル - 3 - (1 - {[3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - フェニル - 3 - (1 - {[2 - (1 - ピロリジニル)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[2 - (メチルオキシ)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - [1 - ({3 - [(2 S, 5 S) - 2, 5 - ジメチル - 1 - ピロリジニル]プロピル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (4 - モルホリニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (4 - モルホリニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (ジエチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

10

20

30

40

50

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - { [(2 , 2 - ジメチルプロピル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ; または

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ; または

その医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは多形体。

【請求項 1 3】

請求項 1 記載の化合物および 1 種またはそれ以上の医薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物。 10

【請求項 1 4】

不適当な I K K 2 活性によって媒介される障害の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に請求項 1 記載の化合物の安全かつ有効な量を投与することを含む方法。

【請求項 1 5】

不適当な I K K 2 活性によって媒介される障害が、関節リウマチ、炎症性腸疾患、喘息、C O P D (慢性閉塞性肺疾患) 、変形性関節症、骨粗鬆症、乾癬、アトピー性皮膚炎、紫外線 (U V) 誘発性皮膚損傷、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、組織拒絶反応、臓器拒絶反応、アルツハイマー病、脳卒中発作、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、糖尿病、糸球体腎炎、ホジキン病、悪液質、後天性免疫不全症候群 (A I D S) を包含する感染症およびある種のウイルス感染症に伴う炎症、成人呼吸窮迫症候群ならびに毛細血管拡張性運動失調症からなる群から選択される、請求項 1 4 記載の方法。 20

【請求項 1 6】

不適当な I K K 2 活性によって媒介される障害が炎症性障害または組織修復障害である、請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 7】

不適当な I K K 2 活性によって媒介される障害が関節リウマチ、喘息または C O P D である、請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 8】

不適当な I K K 2 活性によって媒介される障害が関節リウマチである、請求項 1 4 記載の方法。 30

【請求項 1 9】

不適当な I K K 2 活性によって媒介される障害が喘息である、請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 2 0】

不適当な I K K 2 活性によって媒介される障害が C O P D である、請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 2 1】

不適当な I K K 2 活性によって媒介される障害が、アルツハイマー病、脳卒中発作、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、糖尿病、糸球体腎炎、変形性関節症、骨粗鬆症および毛細血管拡張性運動失調症からなる群から選択される、請求項 1 4 記載の方法。 40

【請求項 2 2】

不適当な I K K 2 活性によって媒介される障害が自己免疫疾患である、請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 2 3】

自己免疫疾患が全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬性関節炎または強直性脊椎炎である、請求項 2 2 記載の方法。

【請求項 2 4】

不適当な I K K 2 活性によって媒介される障害が癌または悪液質である、請求項 1 4 記載の方法。 50

【請求項 25】

癌がホジキン病である、請求項24記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、キナーゼ活性の阻害物質である、ある種のインドールカルボキシアミド化合物に関する。さらに詳しくは、該化合物は、IKK2阻害物質である。これらの化合物は、不適当なIKK2(IKKとしても知られている)活性に伴う障害の治療において、特に、炎症性障害および組織修復障害を包含するIKK2メカニズムにより媒介される障害の治療および予防において有用である。かかる障害としては、関節リウマチ、喘息およびCOPD(慢性閉塞性肺疾患)が挙げられる。

10

【背景技術】**【0002】**

プロテインキナーゼ酵素ファミリーは酵素の重要な大型ファミリーである。現在、公知のプロテインキナーゼは約500種類ある。しかしながら、ヒトゲノムの3~4%がプロテインキナーゼの形成に関する遺伝暗号があるので、人体には何千もの異なった個別のキナーゼがある。プロテインキナーゼは、ATP-Mg²⁺複合体の-リン酸エステルをタンパク質のアミノ酸側鎖へ転移させることによって種々のタンパク質のアミノ酸側鎖のリン酸化を触媒する役割を果たす。これらの酵素は、細胞内のシグナル伝達プロセスの大部分を制御し、それにより、タンパク質中のセリン、トレオニンおよびチロシンの*ヒドロキシル基の可変性リン酸化を介して細胞機能、増殖、分化および破壊(アポトーシス)を支配する。プロテインキナーゼが、シグナル伝達、転写調節、細胞運動性および細胞分裂を含む多くの細胞機能の重要な調節物質であることを示している研究がある。いくつかの発癌遺伝子は、プロテインキナーゼをコードすることが示されており、これは、キナーゼが発癌に関与することを示唆している。これらのプロセスは、しばしば、各キナーゼ自体が1種またはそれ以上のキナーゼによって調節される複雑な互いにかみ合った経路によって、高度に調節される。結果として、異常なまたは不適当なプロテインキナーゼ活性は、このような異常なキナーゼ活性に伴う病状の発生に関与し得る。プロテインキナーゼは、それらの生理学的な関連性、多様性および遍在性のために、生化学的および医学的研究において最も重要なかつ幅広く研究された酵素のファミリーの1つとなった。

20

【0003】

酵素のプロテインキナーゼファミリーは、典型的には、リン酸化されるアミノ酸残基に基づいて、2つの主なサブファミリー：プロテインチロシンキナーゼおよびプロテインセリン/トレオニンキナーゼに分類される。セリン/トレオニンキナーゼ(PSTK)としては、サイクリックAMP依存性およびサイクリックGMP依存性プロテインキナーゼ、カルシウムおよびリン脂質依存性プロテインキナーゼ、カルシウム依存性およびカルモジュリン依存性プロテインキナーゼ、カゼイントキナーゼ、細胞分裂周期プロテインキナーゼなどが挙げられる。これらのキナーゼは、通常、細胞質性であるか、または、おそらくアンカータンパク質により、細胞の特定のフラクションと関連している。異常なタンパク質セリン/トレオニンキナーゼ活性は、関節リウマチ、乾癬、敗血症性ショック、骨減少症、多くの癌および他の増殖性疾患のような数多くの病状に関与していたか、またはその疑いがある。したがって、セリン/トレオニンキナーゼ、およびそれらが一部であるシグナル伝達経路は、薬物設計の重要な標的である。チロシンキナーゼは、チロシン残基をリン酸化する。チロシンキナーゼは、細胞調節において平等に重要な役割を果たす。これらのキナーゼは、上皮増殖因子受容体、インスリン受容体、血小板由来増殖因子受容体などを含む増殖因子およびホルモンのような分子に対するいくつかの受容体を含む。多くのチロシンキナーゼが細胞の外部に位置するそれらの受容体ドメインおよび内部に位置するそれらのキナーゼドメインをもつ膜貫通タンパク質であることを示している研究がある。同様に、多くの研究はまた、チロシンキナーゼのモジュレーターを同定する過程にある。

30

【0004】

40

50

核内因子 B (N F - B) は、ポリペプチドの R e l / N F - B ファミリーの種々の組み合わせからなる密接に関連している二量体転写因子複合体のファミリーに属する。該ファミリーは、哺乳動物における 5 つの個体遺伝子産物 R e l A (p 6 5) 、 N F - B 1 (p 5 0 / p 1 0 5) 、 N F - B 2 (p 4 9 / p 1 0 0) 、 c - R e l および R e l B からなり、それらはすべて、ヘテロ二量体またはホモ二量体を形成することができる。これらのタンパク質は、 D N A 結合および二量体形成領域を含有する高度に相同性の 3 0 0 アミノ酸「 R e l 相同領域」を共有している。 R e l 相同領域の最も C 末端には、細胞質から核までの N F - B の輸送において重要な核移行配列がある。加えて、 p 6 5 および c R e l は、それらの C 末端に強力なトランス活性化ドメインを有する。

【 0 0 0 5 】

N F - B の活性化は、阻害物質 I B ファミリーのタンパク質のメンバーとの相互作用により調節される。この相互作用は、 N F - B タンパク質上の核局在化配列を有効に遮断し、かくして、核への該二量体の遊走を防止する。様々な種類の刺激が、多重シグナル伝達経路であると思われるものを介して N F - B を活性化する。細菌産物 (L P S) 、いくつかのウイルス (H I V - 1 、 H T L V - 1) 、炎症性サイトカイン (T N F 、 I L - 1) 、環境および酸化ストレスならびに D N A 損傷剤が挙げられる。しかしながら、明らかに、 I B のリン酸化および次なる分解は全ての刺激に共通している。 I B は、最近同定された I B キナーゼ (I K K - および I K K -) によって 2 つの N 末端セリンのところでリン酸化される。 I K K - は I K K 2 としても知られている。部位特異的変異誘発研究は、タンパク質が一旦リン酸化されるとユビキチン・プロテアソーム経路を介して分解に導かれるという点で、これらのリン酸化が N F - B の次なる活性化にとって重要であることを示している。 I B がない場合、該活性 N F - B 複合体は、望ましい遺伝子特異的エンハンサー配列と選択的に結合する場合に核へ移行することができる。 N F - B により調節される遺伝子には、多数のサイトカインおよびケモカイン、細胞接着分子、急性期タンパク質、免疫調節タンパク質、エイコサノイド代謝酵素および抗アポトーシス遺伝子が含まれる。

【 0 0 0 6 】

N F - B が T N F 、 I L - 1 、 I L - 6 および I L - 8 のようなサイトカイン、 I C A M および V C A M のような細胞接着分子、ならびに誘導型一酸化窒素合成酵素 (i N O S) を包含する数多くの炎症性メディエーターの調節された発現において重要な役割を果たすことはよく知られている。かかるメディエーターは、炎症部位での白血球の動員において役割を果たすことが知られており、 i N O S の場合、いくつかの炎症性疾患および自己免疫疾患において臓器破壊を引き起こす可能性がある。

【 0 0 0 7 】

炎症性障害における N F - B の重要性は、 N F - B が活性化されることが示されている、喘息を包含する気道炎症の研究によってさらに強められている。これらの障害の増大したサイトカイン産生および白血球浸潤特性の根底にはこの活性化がある可能性がある。加えて、吸入ステロイド薬は、気道過敏症を軽減すること、および喘息性気道における気道炎症応答を抑制することが知られている。 N F - B のグルココルチコイド阻害に関して最近見出されたことからみると、これらの効果は、 N F - B の阻害を介して媒介されると推測するかもしれない。

【 0 0 0 8 】

リウマチ様滑膜の研究から、炎症性障害における N F - B の役割についてさらに立証される。 N F - B は、通常、不活性な細胞質複合体として存在するが、最近の免疫組織化学研究では、 N F - B は、リウマチ様滑膜を含む細胞において、核の中に存在しており、故に活性であることが示されている。さらにまた、 N F - B は、 T N F - または I L - 1 による刺激に応答してヒト滑膜細胞において活性化されることが示されている。かかる分布は、この組織の増加したサイトカインおよびエイコサノイド産生の根底にあるメカニズムであり得る。非特許文献 1 を参照。関節リウマチ患者の滑膜細胞において I K K - の発現が見られ、遺伝子導入研究は、これらの細胞における刺激された炎症メ

10

20

30

40

50

イエーターの中心的役割を示している。非特許文献2および非特許文献3を参照。さらに最近、ラットにおいて、野生型IKK-アデノウイルス構築物の関節内投与は足の腫脹を引き起したが、ドミナントネガティブIKKの関節内投与はアジュバント誘発性関節炎を阻害したことが示された。非特許文献4を参照。

【0009】

NF-B/RelおよびIBタンパク質はまた、悪性形質転換および転移において重要な役割を果たす可能性がある。ファミリーメンバーは、過剰発現、遺伝子増幅、遺伝子再構成または転座の結果としてインビトロおよびインビボでの細胞形質転換に関与する。加えて、ある種のヒトリンパ系腫瘍の20~25%では、これらのタンパク質をコードしている遺伝子の再構成および/または増幅が見られる。また、NF-Bは、ヒト腫瘍において最も一般的な欠損である発癌性rasによって活性化され、NF-B活性化の遮断は、ras媒介細胞形質転換を阻害する。加えて、腫瘍細胞増殖の調節におけるこの転写因子の役割を強化することがアポトーシスの調節におけるNF-Bの役割であることが報告されている。TNF、電離放射線およびDNA傷害剤はすべて、次にはいくつかの抗アポトシスタンパク質の発現をアップレギュレートさせるNF-Bを活性化することが示されている。反対に、NF-Bの阻害は、いくつかの腫瘍細胞タイプにおいてこれらの作用物質によるアポトーシス性死滅を増強することが示されている。これは、同様に、化学療法に対する腫瘍細胞抵抗性の主要メカニズムを表すので、NF-B活性化の阻害物質は、単一の薬剤としてまたは補助的療法として有用な化学療法剤であり得る。最近の報告書は、NF-Bを骨格細胞分化の阻害物質として、およびサイトカイン誘発性筋肉萎縮の調節物質として関係づけており(非特許文献5)、さらに、NF-B阻害物質の新しい癌療法としての可能性を支持している。10 20

【0010】

いくつかのNF-B阻害物質が非特許文献6、非特許文献7、非特許文献8に記載されている。

【0011】

海洋性天然産物hymenialdisineがNF-Bを阻害することは知られている。非特許文献9。非特許文献10。

【0012】

加えて、IKK2のアミノチオフェン阻害物質についての特許出願(特許文献1;特許文献2;特許文献3;特許文献4;特許文献5を参照);IKK2のイミダゾール阻害物質についての特許出願(特許文献6を参照);IKK2のアニリノフェニルピリミジン阻害物質についての特許出願(特許文献7を参照);IKK2のカルボリン阻害物質についての特許出願(特許文献8;特許文献9;特許文献10;特許文献11を参照);IKK2のインドール阻害物質についての特許出願(特許文献12を参照);IKK2のベンゾイミダゾール阻害物質についての特許出願(特許文献13;特許文献14を参照);IKK2のアミノピリジン阻害物質についての特許出願(特許文献15;特許文献16;特許文献17を参照);IKK2のピラゾラキナゾリン阻害物質についての特許出願(特許文献18;特許文献19;特許文献20を参照);IKK2のキノリン阻害物質についての特許出願(特許文献21;特許文献22を参照)およびIKK2のピリジルシアノグアニジン阻害物質についての特許出願(特許文献23;特許文献24および特許文献25を参照)が出願された。天然産物スタウロスボリン、ケルセチン、K252aおよびK252bは、IKK2阻害物質であることが示されている(非特許文献11および非特許文献12を参照)。IKK2の合成阻害物質もまた記載されている(IKK2阻害物質を記載している非特許文献13および非特許文献14を参照)。30 40

【特許文献1】WO 2002030353 (Callahan, et al.)

【特許文献2】WO 2001058890 (Baxter, et al.)

【特許文献3】WO 2003010158 (Faull, et al.)

【特許文献4】WO 2003010163 (Griffiths, et al.)

【特許文献5】WO 200198290 (Fancelli, et al.)

10

20

30

40

50

- 【特許文献 6】WO 200230423 (Callahan, et al.)
 【特許文献 7】WO 2002046171 (Kois, et al.)
 【特許文献 8】WO 2001068648 (Ritzeler, et al.)
 【特許文献 9】EP 1134221 (Ritzeler, et al.)
 【特許文献 10】DE 19807993 (Nielsch, et al.)
 【特許文献 11】EP 1209158 (Ritzeler, et al.)
 【特許文献 12】WO 2001030774 (Ritzeler, et al.)
 【特許文献 13】DE 19928424 (Ritzeler, et al.)
 【特許文献 14】WO 2001000610 (Ritzeler et al.)
 【特許文献 15】WO 2002024679 (Lowinger, et al.)
 【特許文献 16】WO 2002024693 (Murata, et al.)
 【特許文献 17】WO 2002044153 (Murata, et al.)
 【特許文献 18】WO 2002028860 (Beaulieu, et al.)
 【特許文献 19】WO 2002060386 (Burke et al.)
 【特許文献 20】US 20030022898 (Burke, et al.)
 【特許文献 21】WO2002041843 (Browner, et al.)
 【特許文献 22】US 20020161004 (Browner, et al.)
 【特許文献 23】WO 2002094813 (Bjorkling, et al.)
 【特許文献 24】WO 2002094322 (Binderup et al.)
 【特許文献 25】WO 200294265 (Madsen, et al.) 10
 【非特許文献 1】Roshak, A. K., et al., J. Biol. Chem., 271, 31496-31501 (1996)
 【非特許文献 2】Aupperle et al. J. Immunology 1999. 163:427-433
 【非特許文献 3】Aupperle et al. J. Immunology 2001;166:2705-11
 【非特許文献 4】Tak et al. Arthritis and Rheumatism 2001, 44:1897-1907
 【非特許文献 5】Guttridge et al. Science; 2000; 289: 2363-2365
 【非特許文献 6】C. Wahl, et al. J. Clin. Invest. 101(5), 1163-1174(1998)
 【非特許文献 7】R. W. Sullivan, et al. J. Med. Chem. 41, 413-419(1998)
 【非特許文献 8】J. W. Pierce, et al. J. Biol. Chem. 272, 21096-21103(1997)
 【非特許文献 9】Roshak, A., et al., JPET, 283, 955-961(1997)
 【非特許文献 10】Breton, J. J and Chabot-Fletcher, M. C., JPET, 282, 459-466(19 30
 97)
 【非特許文献 11】Peet, G. W. and Li, J. J. Biol. Chem., 274, 32655-32661(1999)
 【非特許文献 12】Wisniewski, D., et al., Analytical Biochem. 274,220-228(1999)
 【非特許文献 13】Burke, et al. J. Biol. Chem., 278, 1450-1456(2003)
 【非特許文献 14】Murata, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 13, 913-198(2003)
 【発明の開示】
 【発明が解決しようとする課題】
 【0013】
 かくして、I K K 2 活性を阻害する化合物を製造しようとする試みが行われており、数多くのかかる化合物が当該技術分野において開示されている。しかしながら、I K K 2 によって媒介される病理学的応答の数を考慮すると、様々な症状の治療において使用することができる I K K 2 の阻害物質が引き続き必要とされている。 40
 【0014】
 本発明者らは、キナーゼ活性、特に、不適当な I K K 2 活性の阻害物質である新規インドールカルボキシアミド化合物を見出した。かかるインドールカルボキシアミド誘導体は、したがって、炎症性障害および組織修復障害、特に、関節リウマチ、炎症性腸疾患、喘息および C O P D (慢性閉塞性肺疾患)；変形性関節症、骨粗鬆症および線維症；乾癬、アトピー性皮膚炎および紫外線 (U V) 誘発性皮膚損傷を包含する皮膚病；全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、組織および臓器拒絶反応を包含する自己免疫疾患、アルツハイマー病、脳卒中発作、アテローム性動脈硬化症、再狭窄 50

、糖尿病、糸球体腎炎、ホジキン病を包含する癌、悪液質、後天性免疫不全症候群（AIDS）を包含する感染症およびある種のウイルス感染症に伴う炎症、成人呼吸窮迫症候群、ならびに毛細血管拡張性運動失調症を包含する、不適当なキナーゼ、特に、不適当なIKK2活性に関連する障害の治療において、特に、IKK2メカニズムによって媒介される病状の治療および予防において有用である。

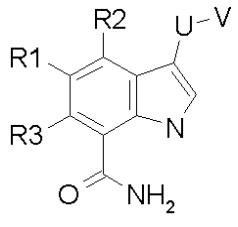
【課題を解決するための手段】

【0015】

（発明の概要）

本発明は、新規インドールカルボキシアミド誘導体を対象とする。詳しくは、本発明は、式（I）：

【化1】



[式中、R1、R2、R3、UおよびVは以下に定義される]で示される化合物およびその医薬上許容される塩を対象とする。

【0016】

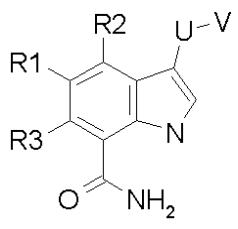
本発明の化合物は、IKK2の阻害物質であり、関節リウマチ、喘息およびCOPD（慢性閉塞性肺疾患）のような不適当なIKK2（IKKとしても知られている）活性に関連する障害の治療に有用であり得る。したがって、本発明は、また、本発明の化合物を含む医薬組成物を対象とする。本発明は、さらにまた、IKK2活性を阻害する方法、および本発明の化合物または本発明の化合物を含む医薬組成物を使用するIKK2活性に関連する障害の治疗方法を対象とする。

【0017】

（発明の詳細な説明）

本発明は、式（I）：

【化2】



[式中、

R1は、H、ハロゲンまたは-YZ基であり；

R2は、H、フルオロまたはクロロであり；

R3は、H、フルオロまたはクロロであり；

Yは、結合、C₁-C₆アルキレン、C₂-C₆アルケニレンまたはC₂-C₆アルキニレンであり；

Zは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールは、ハロ；-CN；-N(Rb)SO₂Re；-N(Rb)C(O)Ra；-C(O)NRaRb；-C(O)NRfRg；-C(O)H；-SO₂Ri；-NRaRb；-SO₂NRaRb；-SO₂NRfRg；-ORc；-N(Rb)C(O)NRaRb；-N(Rb)C(O)NRfRg；-N(Rb)C(O)ORd；C₁-C₆アルキル；-NRaRb、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、-ORc、ヘテロシクロ

10

20

30

40

50

アルキル、およびO H、- C(O) NH₂または1個もしくは2個のC₁-C₆アルキル基で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される置換基1~3個で置換されているC₁-C₆アルキル；C₁-C₆ハロアルキル；- N R a R b、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキル、および1個または2個のC₁-C₆アルキル基で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される置換基1~3個で置換されているC₁-C₆ハロアルキル；ヘテロシクロアルキル；ならびに1個または2個のC₁-C₆アルキル基で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される置換基1~3個で置換されていてもよく；

Uは、結合、C₁-C₆アルキレンまたはC₂-C₆アルケニレンであり；

Vは、フェニル、5員もしくは6員ヘテロアリール、5~7員ヘテロシクロアルキル、C₅-C₇シクロアルキルまたはC₅-C₇シクロアルケニルであり（それぞれ、- N(R b) S(O)_mR 4、- S(O)_mN(R b)R 4または- S(O)_mR 4によって置換されている）；

mは、1または2であり；

R 4は、- X - R 5基であり；

Xは、結合、C₁-C₆アルキレン、C₂-C₆アルケニレン、C₂-C₆アルキニレン、アリール、C₁-C₆アルキレン-アリール、ヘテロアリール、C₁-C₆アルキレン-ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、C₁-C₆アルキレン-ヘテロシクロアルキル、C₄-C₇シクロアルキル、C₁-C₆アルキレン-C₄-C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニルまたはC₁-C₆アルキレン-C₅-C₇シクロアルケニルであり；

R 5は、- N R a R b、- O R j、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、ここで、該置換されていてもよいヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよいヘテロアリールは、ハロ；ヘテロアリール；オキソ；- C N；- C(O) R a；- N(R b) SO₂ R e；- N(R b) C(O) R a；- N R a R b；- C(O) N R a R b；- C(O) N R f R g；- SO₂ N R a R b；- SO₂ N R f R g；- O R c；- C(O) O R c；- N(R b) C(O) N R a R b；- N(R b) C(O) N R f R g；- N(R b) C(O) O R d；C₁-C₆アルキル；- N R a R b、- O R c、- C(O) N R a R b、- C(O) R c、C₃-C₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびフェニルからなる群から独立して選択される置換基1~3個で置換されているC₁-C₆アルキル；C₁-C₆ハロアルキル；- N R a R b、- O R c、- C(O) N R a R b、C₃-C₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびフェニルから独立して選択される置換基1~3個で置換されているC₁-C₆ハロアルキル；ヘテロシクロアルキル；C₁-C₆アルキル、ハロ、- O R c、ハロアルキル、C Nおよび- SO₂ R iからなる群から独立して選択される置換基1~3個で置換されているヘテロシクロアルキル；フェニル；ならびにハロ、- O R c、ハロアルキル、- C Nおよび- SO₂ R iからなる群から独立して選択される置換基1~3個で置換されているフェニルからなる群から独立して選択される置換基1~3個で置換されていてもよく；

R aは、各々、独立して、H；- O R h；C₂-C₆アルケニル；C₂-C₆アルキニル；C₁-C₆アルキル；ハロ、- C N、- C(O) NH₂、- N R k R k、- SO₂ R i、- N(R b) SO₂ R e、- C(O) O R b、- N(R b) C(O) R b、- O R c、- S R c、C₃-C₇シクロアルキル、C₁-C₆ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル、フェノリルおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される置換基1~3個で置換されているC₁-C₆アルキル；フェニル；ハロ、オキソ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、N H₂、ヘテロアリール、- O R cおよび- N R f R gからなる群から独立して選択される置換基1~3個で置換されているフェニル；ヘテロアリール；ハロ、オキソ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、N H₂、ヘテロアリール、- O R cおよび- N R f R gからなる群から独立して選択される置換基1~3個で置換されているヘテロアリール；C₃-C₇シクロアルキル；ハロ、オキソ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、ならびにハロ、オキソ、C₁-C₆アルキル、- CH₂C(O) R b、C₁-C₆ハロアル

10

20

30

40

50

キル、-C(O)ORb、NH₂、ヘテロアリール、-ORcおよびNRFgからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

Rbは、各々、独立して、H；C₁-C₆アルキル；1個の-ORcで置換されているC₁-C₆アルキル；およびC₃-C₇シクロアルキルからなる群から選択され；

Rcは、各々、独立して、H；C₁-C₆アルキル；OH、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁-C₆アルキル；C₁-C₆ハロアルキル；OH、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁-C₆ハロアルキル；C₃-C₇シクロアルキル；C₁-C₃アルキル1～3個で置換されているC₃-C₇シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；C₁-C₃アルキル基1～3個で置換されているヘテロシクロアルキル；アリール；ハロ、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ハロアルキルおよびOHからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているアリール；ヘテロアリール；ならびにハロ、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ハロアルキルおよびOHからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているヘテロアリールからなる群から選択され；

Rdは、各々、独立して、置換されていてもよいC₁-C₃アルキルであり、ここで、該C₁-C₃アルキルは、C₃-C₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいフェニルおよび置換されていてもよいヘテロアリールからなる群から選択される置換基1～3個で置換されていてもよく；ここで、該フェニルおよびヘテロアリールは、ハロ、C₁-C₆アルキルおよびC₃-C₆シクロアルキルからなる群から選択される置換基1～3個で置換されていてもよく；

Reは、各々、独立して、C₁-C₆アルキル；フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルおよびNRArbからなる群から選択される置換基1個で置換されているC₁-C₆アルキル；フェニル；ハロ、CN、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキルおよびORhからなる群から選択される置換基1～3個で置換されているフェニル；ヘテロアリール；ハロ、CN、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキルおよび-ORhからなる群から選択される置換基1～3個で置換されているヘテロアリール；C₅-C₇シクロアルキル；ハロ、C₁-C₆アルキルおよびC₃-C₆シクロアルキルからなる群から選択される置換基1～3個で置換されているC₅-C₇シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；ならびにハロ、C₁-C₆アルキルおよびC₃-C₆シクロアルキルからなる群から選択される置換基1～3個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

RfおよびRgは、それらが結合している窒素原子と一緒にになって構成原子5～7個を有する環を形成し、ここで、該環は、構成原子としてさらなるヘテロ原子1個を含有していてもよく、該環は、飽和または不飽和であるが芳香族ではなく、該環は、C₁-C₃アルキル置換基1個または2個で置換されていてもよく；

Rhは、各々、独立して、H、C₁-C₆アルキルおよびC₁-C₆ハロアルキルからなる群から選択され；

Riは、各々、独立して、C₁-C₃アルキルおよびフェニルからなる群から選択され；

Rjは、H、置換されていてもよいC₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、ヘテロアリールおよび置換されていてもよいフェニルからなる群から選択され、ここで、該置換されていてもよいC₁-C₆アルキルは、ヒドロキシ；C₁-C₆アルコキシ；-OCH₂C_H₂N(CH₃)₂；メチルチオ；C₃-C₆シクロアルキル；C₁-C₃アルキル基1個によって置換されているC₃-C₆シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；C₁-C₃アルキル基1個、オキソ基1個または4-フルオロベンジル基1個によって置換されているヘテロシクロアルキル；-NRkRk；ヘテロアリール；-NHCOCH₃；および-S(O)₂Riから各々独立して選択される置換基1個または2個によって置換されていてもよく；ここで、該フェニルは、C₁-C₃アルコキシ；-NHCOCH₃；-C(O)NH₂；ハロ；CF₃；-S(O)₂Ri；-S(O)₂NHRi；ヒドロキシ；-C₁-C₃-アルキル-NR

10

20

30

40

50

R_k ; - $N R_k R_k$; C_1 - C_3 アルキル ; ヘテロシクロアルキル ; および - $C(O)CH_3$ 基 1 個で置換されているヘテロシクロアルキルから各々独立して選択される置換基 1 ~ 3 個によって置換されていてもよく ;

R_k は、各々、独立して、 H ; C_1 - C_6 アルキル ; ヒドロキシリル基 1 個または 2 個で置換されている C_1 - C_6 アルキル ; フェニル ; および C_1 - C_3 アルキル基 1 個で置換されているフェニルから選択される]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは多形体を対象とする。

【0018】

本発明の一の実施態様では、

Z は、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールは、ハロ ; - CN ; - $N(R_b)SO_2Re$; - $N(R_b)C(O)Ra$; - $C(O)NRaRb$; - $C(O)NRfRg$; - $C(O)H$; - SO_2Ri ; - $NRaRb$; - SO_2NRaRb ; - SO_2NRfRg ; - ORc ; - $N(R_b)C(O)NRaRb$; - $N(R_b)C(O)NRfRg$; - $N(R_b)C(O)ORD$; C_1 - C_6 アルキル ; - $NRaRb$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、フェニル、 - ORc 、ヘテロシクロアルキル、および C_1 - C_6 アルキル基 1 個または 2 個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されている C_1 - C_6 アルキル ; C_1 - C_6 ハロアルキル ; - $NRaRb$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキル、および C_1 - C_6 アルキル基 1 個または 2 個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されている C_1 - C_6 ハロアルキル ; ヘテロシクロアルキル ; ならびに C_1 - C_6 アルキル基 1 個または 2 個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されていてもよく ;

R_a は、各々、独立して、 H ; C_2 - C_6 アルケニル ; C_2 - C_6 アルキニル ; C_1 - C_6 アルキル ; ハロ、 - CN 、 - $C(O)NH_2$ 、 - NR_kR_k 、 - SO_2Ri 、 - $N(R_b)SO_2Re$ 、 - $C(O)ORb$ 、 - $N(R_b)C(O)Rb$ 、 - ORc 、 - SRC 、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル、フェノリルおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されている C_1 - C_6 アルキル ; フェニル ; ハロ、オキソ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 NH_2 、ヘテロアリール、 - ORc および - $NRfRg$ からなる群から独立して選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されているフェニル ; ヘテロアリール ; ハロ、オキソ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 NH_2 、ヘテロアリール、 - ORc および - $NRfRg$ からなる群から独立して選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されている C_3 - C_7 シクロアルキル ; ヘテロシクロアルキル ; ならびにハロ、オキソ、 C_1 - C_6 アルキル、 - $CH_2C(O)Rb$ 、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 - $C(O)ORb$ 、 NH_2 、ヘテロアリール、 - ORc および $NRfRg$ からなる群から独立して選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から選択され ;

R_j は、 H 、置換されていてもよい C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、ヘテロアリールおよび置換されていてもよいフェニルからなる群から選択され、ここで、該置換されていてもよい C_1 - C_6 アルキルは、ヒドロキシ ; メチルチオ ; C_3 - C_6 シクロアルキル ; C_1 - C_3 アルキル基 1 個によって置換されている C_3 - C_6 シクロアルキル ; ヘテロシクロアルキル ; C_1 - C_3 アルキル 1 個、オキソ基 1 個または 4 - フルオロベンジル基 1 個によって置換されているヘテロシクロアルキル ; - NR_kR_k ; ヘテロアリール ; - $NHC(O)CH_3$; ならびに - $S(O)_2Ri$ から各々独立して選択される置換基 1 個または 2 個によって置換されていてもよく ; ここで、該フェニルは、 C_1 - C_3 アルコキシ ; - $NHC(O)CH_3$; - $C(O)NH_2$; ハロ ; CF_3 ; - $S(O)_2Ri$; - $S(O)_2NHRi$; ヒドロ

10

20

30

40

50

キシ； - C₁ - C₃ - アルキル - N R k R k ; - N R k R k ; C₁ - C₃アルキル； ヘテロシクロアルキル； および - C(O)C₁H₃基 1 個で置換されているヘテロシクロアルキルから各々独立して選択される置換基 1 ~ 3 個によって置換されていてもよい； またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは多形体。

【0019】

本発明の別の実施態様は、

R₁ が - Y Z 基であり；

Y が結合であり；

Z が置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、ここで、該フェニルおよびヘテロアリールがハロ； シアノ； - N(R_b)SO₂R_e； - N(R_b)C(O)R_a； C₁ - C₆アルキル； ならびに - N R a R b、 - O R c、 ヘテロシクロアルキル、 および C₁ - C₃アルキル基 1 個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から選択される置換基 1 個で置換されている C₁ - C₆アルキルからなる群から選択される置換基 1 個または 2 個で置換されていてもよく；

R₂ が H であり；

R₃ が H であり；

U が結合であり；

V がフェニルまたは 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールであり（それぞれ、 - N(R_b)S(O)_mR₄、 - S(O)_mN(R_b)R₄ または - S(O)_mR₄ によって置換されている）；

m が 1 または 2 であり；

R₄ が X - R₅ 基であり；

X が結合、 C₁ - C₆アルキレン、 ヘテロアリールまたは C₁ - C₆アルキレン - ヘテロシクロアルキルであり；

R₅ が N R a R b、 O R c、 置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、 ここで、 該ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールがハロ； - C(O)R_a； - N R a R b； ヘテロシクロアルキル； C₁ - C₆アルキル基 1 個で置換されているヘテロシクロアルキル； フェニル； C₁ - C₆アルキル； - O R c、 - C(O)R c、 - C(O)N R a R b およびフェニルからなる群から選択される置換基 1 個または 2 個で置換されている C₁ - C₆アルキル； ヘテロアリール； オキソ； N(R_b)C(O)R_a； - O R c； - C(O)N R a R b； ならびに - C(O)O R c からなる群から独立して選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されていてもよく；

R_a が、 各々、 独立して、 H； ヘテロシクロアルキル； - C(O)O R b 基 1 個で置換されているヘテロシクロアルキル； C₂ - C₆アルキニル； 置換されていてもよい C₁ - C₆アルキル； C₃ - C₆シクロアルキル； - O R c 基 1 個で置換されている C₃ - C₇シクロアルキル； およびフェニルからなる群から選択され、 ここで、 該置換されていてもよい C₁ - C₆アルキルがハロ、 ヘテロアリール、 ヘテロシクロアルキル、 - O R c、 N(R_b)SO₂R_e、 - N(R_k)₂、 C₃ - C₇シクロアルキル、 フェニルおよびフェノリルからなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されていてもよく；

R_b が、 各々、 独立して、 H； C₁ - C₆アルキル； - O R c 基 1 個で置換されている C₁ - C₆アルキルからなる群から選択され；

R_c が、 各々、 独立して、 H、 C₁ - C₆アルキル、 ヘテロシクロアルキルおよびアリールからなる群から選択され；

R_e が、 各々、 独立して、 C₁ - C₆アルキル； フェニル； および C₁ - C₆アルキル基 1 個で置換されているフェニルからなる群から選択され；

R_i が、 各々、 独立して、 C₁ - C₃アルキルおよびフェニルからなる群から選択され；

R_j が、 H、 置換されていてもよい C₁ - C₆アルキル、 C₁ - C₆ハロアルキル、 ヘテロアリールおよび置換されていてもよいフェニルからなる群から選択され、 ここで、 該置換されていてもよい C₁ - C₆アルキルがヒドロキシ； メチルチオ； C₃ - C₆シクロアルキル； C₁ - C₃アルキル基 1 個によって置換されている C₃ - C₆シクロアルキル； ヘテロシクロアルキル； C₁ - C₃アルキル 1 個、 オキソ基 1 個または 4 - フルオロベンジル基 1 個に

10

20

30

40

50

よって置換されているヘテロシクロアルキル； - N R k R k ; ヘテロアリール； - N H C (O) C H₃ ; ならびに - S (O)₂ R i から各々独立して選択される置換基 1 個または 2 個によって置換されていてもよく ; ここで、該フェニルが C₁ - C₃ アルコキシ ; - N H C (O) C H₃ ; - C (O) N H₂ ; ハロ ; C F₃ ; - S (O)₂ R i ; - S (O)₂ N H R i ; ヒドロキシ ; - C₁ - C₃ - アルキル - N R k R k ; - N R k R k ; C₁ - C₃ アルキル ; ヘテロシクロアルキル ; および - C (O) C H₃ 基 1 個で置換されているヘテロシクロアルキルから各々独立して選択される置換基 1 ~ 3 個によって置換されていてもよく ;

R k が、各々、独立して、H、C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択される、式 I で示される化合物またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは多形体である。

【0020】

10

本発明の別の実施態様は、

R 1 が - Y Z 基であり；

Y が結合であり；

Z が置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、ここで、該フェニルおよびヘテロアリールがハロ；シアノ； - N (R b) SO₂ R e ; - N (R b) C (O) R a ; C₁ - C₆ アルキル；ならびに - N R a R b 、 - O R c 、ヘテロシクロアルキル、および 1 個の O H 、 - C (O) N H₂ または C₁ - C₃ アルキル基で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から選択される置換基 1 個で置換されている C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択される置換基 1 個または 2 個で置換されていてもよく；

R 2 が H であり；

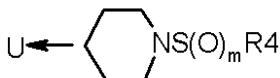
20

R 3 が H であり；

U が結合であり；

V が

【化 3】



であり；

m が 2 であり；

R 4 が - X - R 5 基であり；

30

X が結合または C₁ - C₆ アルキレンであり；

R 5 が - N R a R b 、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールがハロ； - C (O) R a ; - N R a R b ; ヘテロシクロアルキル； C₁ - C₆ アルキル基 1 個で置換されているヘテロシクロアルキル；フェニル； C₁ - C₆ アルキル； - O R c 、 - C (O) R c 、 - C (O) N R a R b およびフェニルからなる群から選択される置換基 1 個または 2 個で置換されている C₁ - C₆ アルキル；ヘテロアリール；オキソ； N (R b) C (O) R a ; - O R c ; - C (O) N R a R b ; ならびに - C (O) O R c からなる群から独立して選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されていてもよく；

R a が、各々、独立して、H ; - O R h ; ヘテロシクロアルキル； - C (O) O R b 基 1 個で置換されているヘテロシクロアルキル； C₂ - C₆ アルキニル；置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキル； C₃ - C₆ シクロアルキル； - O R c 基 1 個で置換されている C₃ - C₇ シクロアルキル；およびフェニルからなる群から選択され、ここで、該置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキルがハロ、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 - O R c 、 N (R b) SO₂ R e 、 - N (R k)₂ 、 C₃ - C₇ シクロアルキル、フェニルおよびフェノリルからなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されていてもよく；

R b が、各々、独立して、H ; C₁ - C₆ アルキル； - O R c 基 1 個で置換されている C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択され；

R c が、各々、独立して、H、C₁ - C₆ アルキル、ヘテロシクロアルキルおよびアリールからなる群から選択され；

50

R e が、各々、独立して、C₁ - C₆アルキル；フェニル；およびC₁ - C₆アルキル基1個で置換されているフェニルからなる群から選択され；

R h が、各々、独立して、H、C₁ - C₆アルキルおよびC₁ - C₆ハロアルキルからなる群から選択され；

R k が、各々、独立して、H、C₁ - C₆アルキルからなる群から選択される、式Iで示される化合物またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは多形体である。

【0021】

本発明の別の実施態様は、

R 1 が - Y Z 基であり；

Y が結合であり；

Z が置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、ここで、該フェニルおよびヘテロアリールがハロ；シアノ；- N(R b)SO₂R e；- N(R b)C(O)R a；C₁ - C₆アルキル；ならびに - N R a R b、- O R c、ヘテロシクロアルキル、およびC₁ - C₃アルキル基1個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から選択される置換基1個で置換されているC₁ - C₆アルキルからなる群から選択される置換基1個または2個で置換されていてもよく；

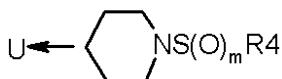
R 2 が H であり；

R 3 が H であり；

U が結合であり；

V が

【化4】



であり；

m が 2 であり；

R 4 が - X - R 5 基であり；

X が結合またはC₁ - C₆アルキレンであり；

R 5 が - N R a R b、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールがハロ；- C(O)R a；- N R a R b；ヘテロシクロアルキル；C₁ - C₆アルキル基1個で置換されているヘテロシクロアルキル；フェニル；C₁ - C₆アルキル；- O R c、- C(O)R c、- C(O)N R a R b およびフェニルからなる群から選択される置換基1個または2個で置換されているC₁ - C₆アルキル；ヘテロアリール；オキソ；N(R b)C(O)R a；- O R c；- C(O)N R a R b；ならびに - C(O)O R c からなる群から独立して選択される置換基1 ~ 3個で置換されていてもよく；

R a が、各々、独立して、H；ヘテロシクロアルキル；- C(O)O R b 基1個で置換されているヘテロシクロアルキル；C₂ - C₆アルキニル；置換されていてもよいC₁ - C₆アルキル；C₃ - C₆シクロアルキル；- O R c 基1個で置換されているC₃ - C₇シクロアルキル；およびフェニルからなる群から選択され、ここで、該置換されていてもよいC₁ - C₆アルキルがハロ、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、- O R c、N(R b)SO₂R e、- N(R k)₂、C₃ - C₇シクロアルキル、フェニルおよびフェノリルからなる群から選択される置換基1 ~ 3個で置換されていてもよく；

R b が、各々、独立して、H；C₁ - C₆アルキル；- O R c 基1個で置換されているC₁ - C₆アルキルからなる群から選択され；

R c が、各々、独立して、H、C₁ - C₆アルキル、ヘテロシクロアルキルおよびアリールからなる群から選択され；

R e が、各々、独立して、C₁ - C₆アルキル；フェニル；およびC₁ - C₆アルキル基1個で置換されているフェニルからなる群から選択され；

R h が、各々、独立して、H、C₁ - C₆アルキルおよびC₁ - C₆ハロアルキルからなる

10

20

30

40

50

群から選択され；

R k が、各々、独立して、H、C₁ - C₆アルキルからなる群から選択される、式Iで示される化合物またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは多形体である。

【0022】

本発明の別の実施態様は、

R 1 が - Y Z 基であり；

Y が結合であり；

Z がフェニルであり；

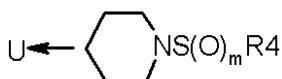
R 2 がHであり；

R 3 がHであり；

U が結合であり；

V が

【化5】



であり；

m が 2 であり；

R 4 が X - R 5 基であり；

X が結合またはC₁ - C₆アルキレンであり；

R 5 が - O R j であり；

R i が、各々、独立して、C₁ - C₃アルキルおよびフェニルからなる群から選択され；

R j が、H、置換されていてもよいC₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆ハロアルキル、ヘテロアリールおよび置換されていてもよいフェニルからなる群から選択され、ここで、該置換されていてもよいC₁ - C₆アルキルがヒドロキシ；C₁ - C₆アルコキシ；-OCH₂CH₂N(CH₃)₂；メチルチオ；C₃ - C₆シクロアルキル；C₁ - C₃アルキル基1個によって置換されているC₃ - C₆シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；C₁ - C₃アルキル1個、オキソ基1個または4 - フルオロベンジル基1個によって置換されているヘテロシクロアルキル；-N(R)kRk；ヘテロアリール；-NHCOCH₃；ならびに-S(=O)₂Riから各々独立して選択される置換基1個または2個によって置換されていてもよく；ここで、該フェニルがC₁ - C₃アルコキシ、-NHCOCH₃、-C(=O)NH₂、ハロ、CF₃、-S(=O)₂Ri、-S(=O)₂NHRi、ヒドロキシ、-C₁ - C₃-アルキル-N(R)kRk、-N(R)kRk、C₁ - C₃アルキル、ヘテロシクロアルキル、および-C(=O)CH₃基1個で置換されているヘテロシクロアルキルから各々独立して選択される置換基1 ~ 3個によって置換されていてもよく；

R k が、各々、独立して、H；C₁ - C₆アルキル；ヒドロキシリル基1個または2個によって置換されているC₁ - C₆アルキル；フェニル；およびC₁ - C₃アルキル基1個によって置換されているフェニルから選択される、

式Iで示される化合物またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは多形体である。

【0023】

本発明の別の実施態様は、

R 1 が - Y Z 基であり；

Y が結合であり；

Z がフェニルであり；

R 2 がHであり；

R 3 がHであり；

U が結合であり；

V が

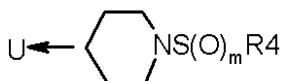
10

20

30

40

【化6】



であり；

m が2であり；

R_4 が $\text{X}-\text{R}_5$ 基であり；

X が結合または C_1-C_6 アルキレンであり；

R_5 が $-\text{O}\text{R}_j$ であり；

R_i が、各々、独立して、 C_1-C_3 アルキルおよびフェニルからなる群から選択され；

10

R_j が、 H 、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ヘテロアリールおよび置換されていてもよいフェニルからなる群から選択され、ここで、該置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルがヒドロキシ；メチルチオ； C_3-C_6 シクロアルキル； C_1-C_3 アルキル基1個によって置換されている C_3-C_6 シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル； C_1-C_3 アルキル1個、オキソ基1個または4-フルオロベンジル基1個によって置換されているヘテロシクロアルキル； $-\text{N}\text{R}_k\text{R}_k$ ；ヘテロアリール； $-\text{NHC(O)CH}_3$ ；および $-\text{S(O)}_2\text{R}_i$ から各々独立して選択される置換基1個または2個によって置換されていてもよく；ここで、該フェニルが C_1-C_3 アルコキシ； $-\text{NHC(O)CH}_3$ ； $-\text{C(O)NH}_2$ ；ハロ； CF_3 ； $-\text{S(O)}_2\text{R}_i$ ； $-\text{S(O)}_2\text{NHR}_i$ ；ヒドロキシ； $-\text{C}_1-\text{C}_3$ -アルキル- $\text{N}\text{R}_k\text{R}_k$ ； $-\text{N}\text{R}_k\text{R}_k$ ； C_1-C_3 アルキル；ヘテロシクロアルキル；および $-\text{C(O)CH}_3$ 基1個で置換されているヘテロシクロアルキルから各々独立して選択される置換基1~3個によって置換されていてもよく；

20

R_k が、各々、独立して、 H ； C_1-C_6 アルキル；ヒドロキシリル基1個または2個によって置換されている C_1-C_6 アルキル；フェニル；および C_1-C_3 アルキル基1個で置換されているフェニルから選択される、

式Iで示される化合物またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは多形体である。

【0024】

本発明の別の実施態様は、以下の化合物である：

3 - { 1 - [(2 - アミノエチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1
H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

30

3 - (1 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フ
エニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フ
エニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - { [3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペ
リジニル) - 5 - フエニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - フエニル - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピペリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピ
ペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - { [3 - (4 - モルホリニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5
- フエニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

40

5 - フエニル - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピ
ペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5
- (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5
- (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

50

3 - (1 - { [3 - (2 - メチル - 1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (シクロペンチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル)
- 5 - (2 - チエニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - { [2 - (シクロペンチルアミノ)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

【 0 0 2 5 】

3 - (1 - { [2 - (1 - ピロリジニル)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [2 - (シクロペンチルアミノ)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(2 - ヒドロキシエチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル
- 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [2 - (メチルアミノ)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - { [2 - (1 - { [2 - (1 - ピペリジニル) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド;

3 - (1 - { [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 2 - [[2 - (ジメチルアミノ)エチル] (メチル)アミノ] エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - {[2 - (4 - モルホリニル)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - [1 - ({ 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニル]エチル } スルホニアリル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[2 - (シクロヘンチルアミノ)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

- 3 - (1 - {[2 - (シクロフタルアミノ)エチル]スルホニル} - 4 - ヒペリシニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

- 5 - フェニル - 3 - [1 - ({ 2 - [(フェニルメチル) アミノ] エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - { [2 - (1 - ヒドロキシニル)エチル]スルホニル } - 4 - ヒペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - {[2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ヒペリシニル)エチル]スルホニル} - 4 - ヒペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - [1 - ({ 2 - [[3 - (ジメチルアミノ)プロピル] (メチル)アミノ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [2 - (1,4 - ヒペリジン - 1 - イル)エチル]スルホニル} - 4 - ヒペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - { [2 - (ジエチルアミノ)エチル]スルホニル} - 4 - ヒペリシール) - 5 - ノエニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - フェニル - 3 - (1 - ピリジル - 2 - フェニル - 1 - ビロリジル)エチルスルホニ

ル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

【0026】

3 - (1 - {[2 - (ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 -イル)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({2 - [(シクロヘキシルメチル)アミノ]エチル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - {1 - [(2 - {[2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル)エチル]アミノ}エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - {[2 - (エチルアミノ)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({2 - [エチル(メチル)アミノ]エチル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({2 - [(2 - ヒドロキシエチル)アミノ]エチル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - {1 - [(2 - {[[(2S) - 2 - ヒドロキシプロピル]アミノ}エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - {1 - [(2 - {[[(1S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ}エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - {1 - [(2 - {[[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ}エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({2 - [4 - (アミノカルボニル) - 1 - ピペリジニル]エチル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({2 - [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル]エチル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - {1 - [(2 - {[2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ}エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - {[2 - (4 - メチル - 1 , 4' - ピピペリジン - 1' - イル)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({2 - [4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1 - ピペリジニル]エチル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - {1 - [(2 - {[2 - (メチルオキシ)エチル]アミノ}エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - {1 - [(2 - {[3 - (4 - モルホリニル)プロピル]アミノ}エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - {[2 - (4 - アセチル - 1 - ピペラジニル)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニル]エチル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

【0027】

3 - [1 - ({2 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピペリジニル]エチル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({2 - [(2 - {[[(4 - メチルフェニル)スルホニル]アミノ}エチル)アミノ}エチル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - {1 - [(2 - {[2 - (4 - モルホリニル)エチル]アミノ}エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

10

20

30

40

50

3 - { 1 - [(2 - { メチル[2 - (メチルアミノ)エチル]アミノ } エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(2 - { 4 - [2 - オキソ - 2 - (1 - ピロリジニル)エチル] - 1 - ピペラジニル } エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(2 - { 2 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 1 - ピロリジニル } エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 2 - [(2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピロリジニル]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 2 - [(2 S) - 2 - (アミノカルボニル) - 1 - ピロリジニル]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - チエニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [5 - (1 - ピロリジニルメチル) - 2 - チエニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - { 5 - [(エチルアミノ)メチル] - 2 - チエニル } - 3 - (1 - { [3 - (4 - モルホリニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - { 5 - [(エチルアミノ)メチル] - 2 - チエニル } - 3 - (1 - { [3 - (4 - モルホリニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [ビス(1 - メチルエチル)アミノ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [2 - (メチルオキシ)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(2 S , 5 S) - 2 , 5 - ジメチル - 1 - ピロリジニル]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

【 0 0 2 8 】

3 - (1 - { [3 - (4 - モルホリニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - モルホリニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - [3 - (ヒドロキシメチル)フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - [4 - (ヒドロキシメチル)フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

10

20

30

40

50

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [4 - (アセチルアミノ)フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - { 4 - [(メチルスルホニル)アミノ]フェニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - (ヒドロキシメチル)フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [4 - (アセチルアミノ)フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - { 4 - [(メチルスルホニル)アミノ]フェニル } - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [4 - (ヒドロキシメチル)フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - { 3 - [(エチルアミノ)メチル]フェニル } - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

【0029】

5 - { 3 - [(メチルアミノ)メチル]フェニル } - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - { [(1 - メチルエチル)アミノ]メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル]アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - { 3 - [(シクロペンチルアミノ)メチル]フェニル } - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [(1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - { 3 - [(エチルアミノ)メチル]フェニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - [3 - ({ [(1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ } メチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

10

20

30

40

50

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - [3 - ({ [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } メチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - [4 - (1 - ピペリジニルメチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - [4 - (4 - モルホリニルメチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - [4 - (1 - ピロリジニルメチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (シクロペンチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - [3 - (ヒドロキシメチル)フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (シクロペンチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (シクロペンチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (1 - { [3 - (シクロペンチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (シクロペンチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (4 - エチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (シクロペンチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

4 - { [3 - ({ 4 - [7 - (アミノカルボニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 - ピペリジニル } スルホニル) プロピル] アミノ } - 1 - ピペリジンカルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル ;

【 0 0 3 0 】

5 - フェニル - 3 - (1 - { [3 - (4 - ピペリジニルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - { 1 - [(3 - { [(2 R) - テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル] アミノ } プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (シクロペンチルアミノ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [[3 - (ジメチルアミノ)プロピル] (メチル)アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [4 - (アミノカルボニル) - 1 - ピペリジニル] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (1 , 4 ' - ビペリジン - 1 ' - イル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - [1 - ({ 3 - [4 - (フェニルメチル) - 1 - ピペリジニル] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (オクタヒドロ - 1 (2 H) - キノリニル)プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 - イル)プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - { 2 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 1 - ピペラジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (2 - エチル - 1 - ピペリジニル)プロピル] スルホニル } - 4 - ピペ

10

20

30

40

50

リジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (2 - メチル - 1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - [1 - ({ 3 - [2 - (2 - チエニル) - 1 - ピロリジニル] プロピル }
 スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 -
 ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ピペリジニル) プロピル] スル
 ホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミ
 ド ;
 3 - (1 - { [3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 -
 ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [(2 R) - 2 - (アミノカルボニル) - 1 - ピロリジニル] プロピル }
 スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミ
 ド ;
 【 0 0 3 1 】
 3 - [1 - ({ 3 - [(2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピロリジニル] プロピル }
 スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミ
 ド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [(2 - ヒドロキシエチル) (1 - メチルエチル) アミノ] プロピル }
 スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミ
 ド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [メチル (2 - プロピン - 1 - イル) アミノ] プロピル }
 スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - (1 - { [3 - (1 , 3 - チアゾリジン - 3 - イル) プロピル]
 スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - [1 - ({ 3 - [2 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 - ピロリジ
 ニル] プロピル }
 スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [(2 - フラニルメチル) (メチル) アミノ] プロピル }
 スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (2 - メチル - 1 - アジリジニル) プロピル]
 スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [エチル (1 - メチルエチル) アミノ] プロピル }
 スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - { エチル [2 - (メチルオキシ) エチル]
 アミノ } プロピル }
 スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (ジエチルアミノ) プロピル]
 スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル]
 (メチル)
 アミノ] プロピル }
 スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール
 - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (3 - アミノ - 1 - ピロリジニル) プロピル]
 スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [エチル (メチル) アミノ] プロピル }
 スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - { ビス [2 - (メチルオキシ) エチル]
 アミノ } プロピル }
 スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル) プロピル]
 スルホニル } - 4 -
 ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

10

20

30

40

50

3 - [1 - ({ 3 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピペリジニル] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピペリジニル] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { (2 S) - 2 - [(メチルオキシ) メチル] - 1 - ピロリジニル } プロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

【 0 0 3 2 】

3 - [1 - ({ 3 - [メチル (1 - メチルエチル) アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [(1 S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルプロピル] アミノ } プロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } プロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(trans - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ) アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(2 - ヒドロキシプロピル) アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [1 - メチル - 2 - (メチルオキシ) エチル] アミノ } プロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(2 - ヒドロキシブチル) アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [2 - (4 - モルホリニル) エチル] アミノ } プロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } プロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [(1 R) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルプロピル] アミノ } プロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [(1 S) - 1 - (ヒドロキシメチル) プロピル] アミノ } プロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (シクロヘキシリアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(4 - メチルフェニル) オキシ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - (1 - { [3 - (フェニルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - { 1 - [(3 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] オキシ } プロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(4 - ヒドロキシブチル) オキシ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

10

20

30

40

50

【0033】

3 - [1 - ({3 - [(シクロプロピルメチル)オキシ]プロピル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({3 - [(2 - ヒドロキシ - 1 - メチルプロピル)オキシ]プロピル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({3 - [(シクロブチルメチル)オキシ]プロピル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - [1 - ({3 - [(テトラヒドロ - 3 - フラニルメチル)オキシ]プロピル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - {1 - [(3 - {[4 - (アセチルアミノ)フェニル]オキシ}プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - {1 - [(3 - {[4 - (メチルオキシ)フェニル]オキシ}プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - {1 - [(3 - {[2 - (メチルオキシ)フェニル]オキシ}プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({3 - [(4 - フルオロフェニル)オキシ]プロピル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - {1 - [(3 - {[3 - (トリフルオロメチル)フェニル]オキシ}プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - {1 - [(3 - {[3 - (メチルオキシ)フェニル]オキシ}プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - {1 - [(3 - ヒドロキシプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - {[2 - (エチルオキシ)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - {[3 - (エチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - {[3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - {3 - [(メチルアミノ)メチル]フェニル} - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - {1 - [(2 - {[2 - (1 - ピペリジニル)エチル]オキシ}エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - {[2 - ({[(2S) - 1 - メチル - 2 - ピロリジニル]メチル}オキシ)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - {1 - [(2 - {[2 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジニル)エチル]オキシ}エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - {[2 - ({2 - [ビス(1 - メチルエチル)アミノ]エチル}オキシ)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - {1 - [(2 - {[2 - (4 - モルホリニル)エチル]オキシ}エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 【0034】
 3 - {1 - [(2 - {[2 - (ヘキサヒドロ - 1H - アゼピン - 1 - イル)エチル]オキシ}エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - {1 - [(2 - {[2 - (ジエチルアミノ)エチル]オキシ}エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({2 - [(2 - {[4 - (フルオロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル}エチル)オキシ}エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インド

10

20

30

40

50

ール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - { [2 - ({ 2 - [エチル(3 - メチルフェニル)アミノ]エチル } オキシ)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - { [2 - ({ 2 - [ビス(2 - ヒドロキシプロピル)アミノ]エチル } オキシ)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - { 1 - [(2 - { [2 - (アセチルアミノ)エチル] オキシ } エチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - { [2 - ({ 2 - [(1 - メチルエチル)オキシ]エチル } オキシ)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - [1 - ({ 2 - [(2 - フラニルメチル)オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - [1 - ({ 2 - [(3 - フラニルメチル)オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - { 1 - [(2 - { [2 - (メチルチオ)エチル] オキシ } エチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - フェニル - 3 - { 1 - [(2 - { [2 - (3 - チエニル)エチル] オキシ } エチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - { 1 - [(2 - { [(2 - メチルシクロプロピル)メチル] オキシ } エチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - { 1 - [(2 - { [2 - (エチルオキシ)エチル] オキシ } エチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - [1 - ({ 2 - [(2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロピル)オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - [1 - ({ 2 - [(2 - メチルプロピル)オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - フェニル - 3 - (1 - { [2 - (プロピルオキシ)エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - フェニル - 3 - [1 - ({ 2 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル)オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - フェニル - 3 - [1 - ({ 2 - [(テトラヒドロ - 3 - フラニルメチル)オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

【 0 0 3 5 】

3 - { 1 - [(2 - { [2 - (メチルスルホニル)エチル] オキシ } エチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - { [2 - ({ [(2 S) - 5 - オキソ - 2 - ピロリジニル]メチル } オキシ)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - { 1 - [(2 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] オキシ } エチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - [1 - ({ 2 - [(シクロプロピルメチル)オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - [1 - ({ 2 - [(シクロペンチルメチル)オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - [1 - ({ 2 - [(1 - メチルエチル)オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - [1 - ({ 2 - [(2 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] オキシ } エチル) オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキ

10

20

30

40

50

シアミド；

3 - { 1 - [(2 - { [(1 S , 3 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルブチル] オキシ } エチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - [1 - ({ 2 - [(4 - ヒドロキシブチル) オキシ] エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - { 1 - [(2 - { [(1 R , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルブチル] オキシ } エチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - [1 - ({ 2 - [(2 - ヒドロキシ - 1 - メチルプロピル) オキシ] エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - フェニル - 3 - { 1 - [(2 - { [2 - (2 - チエニル) エチル] オキシ } エチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - フェニル - 3 - { 1 - [(2 - { [2 - (1 - ピロリジニル) エチル] オキシ } エチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - { [(1 - メチルエチル) アミノ] メチル } フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - [1 - ({ 2 - [(メチルオキシ) アミノ] エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - [1 - ({ 2 - [ヒドロキシ(メチル) アミノ] エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - [1 - ({ 2 - [メチル(メチルオキシ) アミノ] エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - [1 - ({ 2 - [(エチルオキシ) アミノ] エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

【 0 0 3 6 】

3 - [1 - ({ 3 - [(メチルオキシ) アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - [1 - ({ 3 - [ヒドロキシ(メチル) アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - [1 - ({ 3 - [メチル(メチルオキシ) アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - [1 - ({ 3 - [(エチルオキシ) アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - { 3 - [(メチルアミノ) メチル] フェニル } - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - { 3 - [(エチルアミノ) メチル] フェニル } - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - (3 - { [(1 - メチルエチル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - { 3 - [(プロピルアミノ) メチル] フェニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - [3 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - [3 - ({ [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

10

20

30

40

50

5 - (3 - { [(シクロプロピルメチル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [2 - (メチルオキシ) エチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [(2 R) - 2 - メチルブチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - { [(2 , 2 - ジメチルプロピル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [3 - (メチルオキシ) プロピル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [2 - (エチルオキシ) エチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - { [(テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) アミノ] メチル } フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - [3 - ({ [(2 R) - テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル] アミノ } メチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

【 0 0 3 7 】

5 - [3 - ({ [(1 S) - 1 , 2 - ジメチルプロピル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [1 - メチル - 2 - (メチルオキシ) エチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - [3 - ({ [(1 S) - 1 , 2 , 2 - トリメチルプロピル] アミノ } メチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - { 3 - [({ 1 - [(メチルオキシ) メチル] プロピル } アミノ) メチル] フェニル } - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [(5 - メチル - 2 - フラニル) メチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - { [(2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - { [(1 , 1 - ジメチルプロピル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - { [(4 - ヒドロキシブチル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (

10

20

30

40

50

3 - { [(4 - ピリジニルメチル)アミノ]メチル } フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - { [(2 - ピリジニルメチル) アミノ] メチル } フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - [3 - ({ [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] アミノ } メチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - [3 - ({ [2 - (1 - ピペリジニル) エチル] アミノ } メチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - [3 - ({ [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] アミノ } メチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [(1 S) - 1 - シクロヘキシリエチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - [3 - (メチル (2 - プロペン - 1 - イル) アミノ] メチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - { [(3 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - { [(2 - ヒドロキシエチル) (プロピル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

【 0 0 3 8 】

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - { 3 - [(2 - プロピル - 1 - ピロリジニル) メチル] フェニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - { [2 - (1 - メチルエチル) - 1 - ピロリジニル] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - { 3 - [(3 , 5 - ジメチル - 1 - ピペリジニル) メチル] フェニル } - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - { [(2 S) - 2 - (アミノカルボニル) - 1 - ピロリジニル] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - { [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - { 3 - [(メチルアミノ) メチル] フェニル } - 3 - (1 - { [2 - (メチルオキシ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - { [(1 , 1 - ジメチルプロピル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [2 - (メチルオキシ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

10

20

30

40

50

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (10
 2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (エチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (エチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - ヒドロキシプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - { 1 - (2 - チエニルスルホニル) - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(5 - クロロ - 2 - チエニル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [5 - (3 - イソオキサゾリル) - 3 - チエニル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - { 1 - [(5 - { [(フェニルメチル) アミノ] メチル } - 2 - チエニル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (アセチルアミノ) - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(5 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(4 - クロロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 5 - イル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
【 0 0 3 9 】
 5 - フェニル - 3 - { 1 - [(1 , 3 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(2 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - [5 - (1 - ピロリジニルメチル) - 3 - チエニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - (5 - { [(2 , 2 - ジメチルプロピル) アミノ] メチル } - 3 - チエニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [(3 - エチルフェニル) オキシ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 3 - [(3 - メチルフェニル) オキシ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

10

20

30

40

50

3 - { 1 - [(3 - {[4 - (エチルオキシ)フェニル]オキシ} プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - {[4 - (アミノカルボニル)フェニル]オキシ} プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(3 - {[2 - (アセチルアミノ) - 5 - メチルフェニル]オキシ} プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - {[2 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ)フェニル]オキシ} プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - {[2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]オキシ} プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - {[3 - ({ 2 - [(ジメチルアミノ)メチル]フェニル} オキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(3 - フルオロフェニル)オキシ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - {[3 - (アセチルアミノ)フェニル]オキシ} プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(2 - フルオロフェニル)オキシ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

【 0 0 4 0 】

3 - { 1 - [(3 - {[3 - (ジメチルアミノ)フェニル]オキシ} プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル)オキシ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - {[2 - (アセチルアミノ)フェニル]オキシ} プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - {[3 - (ジエチルアミノ)フェニル]オキシ} プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - {[3 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - (1 - {[3 - ({ 3 - [(フェニルアミノ)スルホニル]フェニル} オキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - {[4 - (4 - アセチル - 1 - ピペラジニル)フェニル]オキシ} プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(4 - ヒドロキシフェニル)オキシ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - {[2 - (アセチルアミノ) - 4 - メチルフェニル]オキシ} プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - {[2 - (メチルスルホニル)フェニル]オキシ} プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - { 1 - [(3 - {[3 - (1 - ピペリジニル)フェニル]オキシ} プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(2 - ヒドロキシフェニル)オキシ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

10

20

30

40

50

3 - [1 - ({ 3 - [(3 - ヒドロキシフェニル) オキシ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - { 1 - [(3 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] オキシ } プロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - (1 - ピロリジニルメチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - (4 - モルホリニルメチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - (1 - ピペリジニルメチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - [1 - (3 - チエニルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(4 - メチル - 2 - チエニル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

【 0 0 4 1 】

3 - { 1 - [(5 - メチル - 2 - チエニル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - (1 - ベンゾチエン - 3 - イルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - ({ 4 - [7 - (アミノカルボニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 - ピペリジニル } スルホニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル ; または

5 - ({ 4 - [7 - (アミノカルボニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 - ピペリジニル } スルホニル) - 2 - メチル - 3 - フランカルボン酸メチル ; または その医薬上許容される塩。

【 0 0 4 2 】

本発明の別の実施態様は、以下の化合物である :

3 - { 1 - [(2 - アミノエチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (2 - メチル - 1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (2 - メチル - 1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (シクロペンチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (シクロペンチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

10

20

30

40

50

3 - (1 - { [3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 -
 ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (シクロペンチルアミノ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) -
 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (1 - ピロリジニル) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
 (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (10
 3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (シクロペンチルアミノ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) -
 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) エチル] スルホニル } - 4 - ピ
 ペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(2 - ヒドロキシエチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル
 - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
【0043】
 5 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] ス
 ルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェ
 ニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - (1 - { [2 - (1 - ピペリジニル) エチル] スルホニル } - 4 - ピペ
 リジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリ
 ジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (4 - モルホリニル) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 -
 フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - (1 - { [2 - (1 - ピロリジニル) エチル] スルホニル } - 4 - ピペ
 リジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) エチル] スルホニル } - 4 - ピ
 ペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [[3 - (ジメチルアミノ) プロピル] (メチル) アミノ] エチル } スルホニ
 ル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル) エチル] スルホニル } - 4 - ピペ
 リジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (ジエチルアミノ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フ
 ェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 - イル) エチル] スルホニル } -
 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (エチルアミノ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フ
 ェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [エチル(メチル) アミノ] エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] -
 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] エチル } スルホニル) - 4 - ピペリ
 ジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(2 - { [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } エチル) スルホニル] -
 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - { 1 - [(2 - { [(1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] アミノ } エチル) ス
 ルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシア
 ミド ;
 3 - (1 - { [2 - (4 - アセチル - 1 - ピペラジニル) エチル] スルホニル } - 4 - ピペ
 リジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
50

3 - [1 - ({ 2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニル] エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(2 - { メチル[2 - (メチルアミノ)エチル]アミノ } エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(2 - { 4 - [2 - オキソ - 2 - (1 - ピロリジニル)エチル] - 1 - ピペラジニル } エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(2 - { 2 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 1 - ピロリジニル } エチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

【 0 0 4 4 】

3 - [1 - ({ 2 - [(2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピロリジニル] エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 2 - [(2 S) - 2 - (アミノカルボニル) - 1 - ピロリジニル] エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - チエニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [5 - (1 - ピロリジニルメチル) - 2 - チエニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [ビス(1 - メチルエチル)アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [2 - (メチルオキシ)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(2 S , 5 S) - 2 , 5 - ジメチル - 1 - ピロリジニル] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - モルホリニル) プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - モルホリニル) プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - (ヒドロキシメチル)フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [[3 - (ジメチルアミノ) プロピル] (メチル)アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

10

20

30

40

50

3 - (1 - { [3 - (1 , 4 ' - ビペリジン - 1 ' - イル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

【 0 0 4 5 】

3 - (1 - { [3 - (ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 - イル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - { 2 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 1 - ピペラジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピロリジニル] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] (メチル) アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピペリジニル] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [(1 S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルプロピル] アミノ } プロピル] スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(2 - ヒドロキシメチル) - 1 - メチルエチル] アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } プロピル] スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(trans - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ) アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(2 - ヒドロキシプロピル) アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [1 - メチル - 2 - (メチルオキシ) エチル] アミノ } プロピル] スルホニル) - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(2 - ヒドロキシブチル) アミノ] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } プロピル] スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [(1 R) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルプロピル] アミノ } プロピル] スルホニル) - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - { 1 - [(3 - { [(1 S) - 1 - (ヒドロキシメチル) プロピル] アミノ } プロピル] スルホニル) - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (シクロヘキシリアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

【 0 0 4 6 】

3 - { 1 - [(3 - ヒドロキシプロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル

10

20

30

40

50

ル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [2 - (エチルオキシ)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (エチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - [1 - ({ 2 - [(4 - ヒドロキシブチル)オキシ]エチル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - フェニル - 3 - { 1 - [(2 - { [2 - (1 - ピロリジニル)エチル] オキシ } エチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - { 3 - [(メチルアミノ)メチル]フェニル } - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - { 3 - [(エチルアミノ)メチル]フェニル } - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - (3 - { [(1 - メチルエチル)アミノ]メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - { 3 - [(プロピルアミノ)メチル]フェニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - [3 - ({ [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル]アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - (3 - { [(シクロプロピルメチル)アミノ]メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - [3 - ({ [2 - (メチルオキシ)エチル]アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - (3 - { [(2 , 2 - ジメチルプロピル)アミノ]メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - [3 - ({ [3 - (メチルオキシ)プロピル]アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - [3 - ({ [2 - (エチルオキシ)エチル]アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - { 3 - { [(テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル)アミノ]メチル } フェニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - [3 - ({ [(2 R) - テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル]アミノ } メチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - [3 - ({ [(1 S) - 1 , 2 - ジメチルプロピル]アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 5 - [3 - ({ [1 - メチル - 2 - (メチルオキシ)エチル]アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 【 0 0 4 7 】
 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - [3 - { [3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;
 50

3 - ({ [(1 S) - 1 , 2 , 2 - トリメチルプロピル] アミノ } メチル) フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - [3 - ({ [(5 - メチル - 2 - フラニル) メチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - { [(4 - ヒドロキシブチル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - { [(4 - ピリジニルメチル) アミノ] メチル } フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - { [(2 - ピリジニルメチル) アミノ] メチル } フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - { [メチル(2 - プロペン - 1 - イル) アミノ] メチル } フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - { [(3 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル] メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (エチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ; または

3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ; または
その医薬上許容される塩。

【 0 0 4 8 】

本発明の別の実施態様は、以下の化合物である :

3 - { 1 - [(2 - アミノエチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

5 - フェニル - 3 - (1 - { [2 - (1 - ピロリジニル) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [2 - (メチルオキシ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - [1 - ({ 3 - [(2 S , 5 S) - 2 , 5 - ジメチル - 1 - ピロリジニル] プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

3 - (1 - { [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド ;

10

20

40

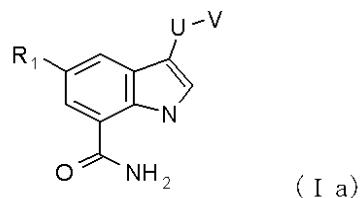
50

3 - (1 - {[3 - (4 - モルホリニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；
 3 - (1 - {[3 - (ジエチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；
 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フエニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；
 5 - (3 - {[(2, 2 - ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェニル) - 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；or
 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド；または
 その医薬上許容される塩。

【0049】

本発明の別の実施態様は、式 I a：

【化7】



10

20

[式中、

R₁は、H、ハロゲンまたは-YZ基であり；
 Yは、結合、C₁ - C₆アルキレン、C₂ - C₆アルケニレンまたはC₂ - C₆アルキニレンであり；

Zは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールは、ハロ；CN；N(R_b)SO₂Re；N(R_b)C(O)Ra；C(O)NRaRb；C(O)NRfRg；SO₂NRaRb；SO₂NRfRg；ORc；N(R_b)C(O)NRaRb；N(R_b)C(O)NRfRg；N(R_b)C(O)ORd；C₁ - C₆アルキル；NRaRb、C₃ - C₆シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキル、およびC₁ - C₆アルキル基1個または2個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁ - C₆アルキル；C₁ - C₆ハロアルキル；NRaRb、C₃ - C₆シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキル、およびC₁ - C₆アルキル基1個または2個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁ - C₆ハロアルキル；ヘテロシクロアルキル；ならびにC₁ - C₆アルキル基1個または2個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されている；

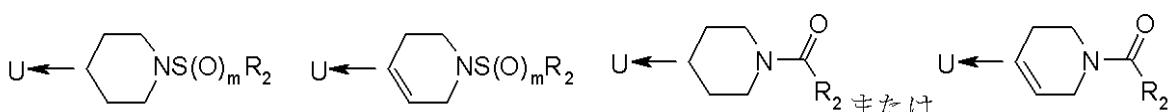
30

Uは、結合、C₁ - C₆アルキレンまたはC₂ - C₆アルケニレンであり；

40

Vは、フェニル、5員もしくは6員ヘテロアリール、5～7員ヘテロシクロアルキル、C₅ - C₇シクロアルキルまたはC₅ - C₇シクロアルケニルであるか（それぞれ、N(R_b)S(O)_mR₂によって置換されている）；またはVは、N(R_b)S(O)_mR₂、

【化8】



であり；

50

mは、1または2であり；

R₂は、X - R₃基であり；

Xは、結合、C₁ - C₆アルキレン、C₂ - C₆アルケニレン、C₂ - C₆アルキニレン、アリール、C₁ - C₆アルキレン - アリール、ヘテロアリール、C₁ - C₆アルキレン - ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、C₁ - C₆アルキレン - ヘテロシクロアルキル、C₄ - C₇シクロアルキル、C₁ - C₆アルキレン - C₄ - C₇シクロアルキル、C₅ - C₇シクロアルケニルまたはC₁ - C₆アルキレン - C₅ - C₇シクロアルケニルであり；

R₃は、NRaRb、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、ハロ；ヘテロシクロアルキル；オキソ；CN；C(O)Ra；N(Rb)SO₂Re；N(Rb)C(O)Ra；NRaRb；C(O)NRaRb；C(O)NRfRg；SO₂NRaRb；SO₂NRfRg；ORc；C(O)ORc；N(Rb)C(O)NRaRb；N(Rb)C(O)NRfRg；N(Rb)C(O)ORd；C₁ - C₆アルキル；NRaRb、ORc、C(O)NRaRb、C₃ - C₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびフェニルからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁ - C₆アルキル；C₁ - C₆ハロアルキル；NRaRb、ORc、C(O)NRaRb、C₃ - C₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびフェニルからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁ - C₆ハロアルキル；ヘテロシクロアルキル；ハロ、ORc、ハロアルキル、CNおよびSO₂Riからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているヘテロシクロアルキル；フェニル；ならびにハロ、ORc、ハロアルキル、CNおよびSO₂Riからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているフェニルからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されていてもよく；

Raは、各々、独立して、H；C₂ - C₆アルケニル；C₁ - C₆アルキル；ハロ、CN、C(O)NH₂、N(CH₃)₂、SO₂Ri、C(O)ORb、N(Rb)C(O)Rb、ORc、SRc、C₃ - C₇シクロアルキル、C₁ - C₆ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁ - C₆アルキル；フェニル；ハロ、オキソ、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆ハロアルキル、NH₂、ヘテロアリール、ORcおよびNRfRgからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているフェニル；ヘテロアリール；ハロ、オキソ、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆ハロアルキル、NH₂、ヘテロアリール、ORcおよびNRfRgからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているヘテロアリール；C₃ - C₇シクロアルキル；ハロ、オキソ、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆ハロアルキル、NH₂、ヘテロアリール、ORcおよびNRfRgからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₃ - C₇シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；ならびにハロ、オキソ、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆ハロアルキル、NH₂、ヘテロアリール、ORcおよびNRfRgからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

Rbは、各々、独立して、H、C₁ - C₃アルキルおよびC₃ - C₇シクロアルキルからなる群から選択され；

Rcは、各々、独立して、H；C₁ - C₆アルキル；OH、C₃ - C₆シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁ - C₆アルキル；C₁ - C₆ハロアルキル；OH、C₃ - C₆シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているC₁ - C₆ハロアルキル；C₃ - C₇シクロアルキル；C₁ - C₃アルキル基1～3個で置換されているC₃ - C₇シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；アリール；ハロ、C₁ - C₃アルキル、C₁ - C₃ハロアルキルおよびOHからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているアリール；ヘテロアリール；ならびにハロ、C₁ - C₃アルキル、C₁ - C₃ハロアルキルおよびOHからなる群から独立して選択される置換基1～3個で置換されているヘテロアリールからなる群から選

択され；

R d は、各々、独立して、置換されていてもよい C₁ - C₃ アルキルであり、ここで、該 C₁ - C₃ アルキルは、C₃ - C₆ シクロアルキル、置換されていてもよいフェニルおよび置換されていてもよいヘテロアリールからなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されていてもよく；ここで、該フェニルおよびヘテロアリールは、ハロ、C₁ - C₆ アルキルおよび C₃ - C₆ シクロアルキルからなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されていてもよく；

R e は、各々、独立して、C₁ - C₆ アルキル；フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルおよび N R a R b からなる群から選択される置換基 1 個で置換されている C₁ - C₆ アルキル；フェニル；ハロ、CN、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキルおよび OR h からなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されているフェニル；ヘテロアリール；ハロ、CN、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキルおよび OR h からなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されているヘテロアリール；C₅ - C₇ シクロアルキル；ハロ、C₁ - C₆ アルキルおよび C₃ - C₆ シクロアルキルからなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されている C₅ - C₇ シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；ならびにハロ、C₁ - C₆ アルキルおよび C₃ - C₆ シクロアルキルからなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R f および R g は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって構成原子 5 ~ 7 個を有する環を形成し、ここで、該環は、構成原子としてさらなるヘテロ原子 1 個を含有していてもよく、該環は、飽和または不飽和であるが芳香族ではなく、該環は、C₁ - C₃ アルキル置換基 1 個または 2 個で置換されていてもよく；

R h は、各々、独立して、H、C₁ - C₆ アルキルおよび C₁ - C₆ ハロアルキルからなる群から選択され；

R i は、各々、独立して、C₁ - C₃ アルキルおよび OH からなる群から選択される] で示される化合物またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは多形体である。

【0050】

本発明の別の実施態様は、

R₁ が - Y Z 基であり；

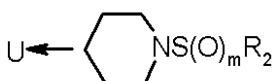
Y が結合であり；

Z がヘテロアリール、フェニル、またはハロ、N(R_b)SO₂R_e、SO₂NR_aR_b、C₁ - C₆ アルキル、ならびに N R a R b 、ヘテロシクロアルキル、および C₁ - C₃ アルキル基 1 個で置換されているヘテロシクロアルキルからなる群から選択される置換基 1 個で置換されている C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択される置換基 1 個で置換されているフェニルであり；

U が結合であり；

V が

【化9】



であり；

m が 2 であり；

R₂ が X - R₃ 基であり；

X が結合または C₁ - C₆ アルキレンであり；

R₃ が N R a R b 、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールがハロ、置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキル、ヘテロアリール、オキソ、N(R_b)C(O)R_a、OR_c および C(O)OR_c からなる群から独立して選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されていてもよく；ここで、該 C₁ - C₆ アルキルが N R a R b 基 1 個で置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

R_aが、各々、独立して、H、置換されていてもよいC₁ - C₃アルキルおよびフェニルからなる群から選択され、ここで、該C₁ - C₃アルキルがハロおよびフェニルからなる群から選択される置換基1~3個で置換されていてもよく；

R_bが、各々、独立して、HおよびC₁ - C₃アルキルからなる群から選択され；

R_cが、各々、独立して、H、C₁ - C₆アルキルおよびアリールからなる群から選択され；

R_eが、各々、独立して、C₁ - C₆アルキルおよびフェニルからなる群から選択される、式Iaで示される化合物またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは多形体である。

10

【0051】

本発明の別の実施態様は、以下の化合物である：

3 - (1 - {[2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - 2H - イソインドール - 2 - イル)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - {1 - [(2 - アミノエチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[2 - (ジメチルアミノ)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

5 - フェニル - 3 - (1 - {[3 - (1 - ピペリジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；

3 - (1 - {[3 - (4 - モルホリニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；または

5 - フェニル - 3 - (1 - {[3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド；または

その医薬上許容される塩。

20

30

【0052】

用語および定義

「アルキル」とは、所定の数の構成原子を有する飽和炭化水素鎖をいう。例えば、C₁ - C₆アルキルとは、1~6個の構成原子を有するアルキル基をいう。アルキル基は、本明細書で定義したように1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい。アルキル基は、直鎖であっても分枝鎖であってもよい。代表的な分枝アルキル基は、1、2または3個の分枝を有する。アルキルとしては、メチル、エチル、プロピル(n - プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(n - ブチル、イソブチルおよびt - ブチル)、ペンチル(n - ペンチル、イソペンチルおよびネオペンチル)およびヘキシルが挙げられる。

40

【0053】

「アルキレン」とは、単独で使用する場合または他の基の形成において使用する場合(例えば、C₁ - C₆アルキレン - ヘテロアリール基、C₁ - C₆アルキレン - ヘテロシクロアルキル基、C₁ - C₆アルキレン - C₄ - C₇シクロアルキル基およびC₁ - C₆アルキレン - C₅ - C₇シクロアルケニル基)、所定の数の構成原子を有する飽和した二価の炭化水素鎖をいう。例えば、C₁ - C₆アルキレンとは、1~6個の構成原子を有するアルキレン基をいう。アルキレン基は、本明細書で定義したように1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい。アルキレン基は、直鎖であっても分枝鎖であってもよい。代表的な分枝アルキレン基は、1、2または3個の分枝を有する。アルキレンとしては、メチレン、エチレン、プロピレン(n - プロピレンおよびイソプロピレン)、ブチレン(n - ブチレン、イソブチレンおよびt - ブチレン)、ペンチレン(n - ペンチレン、イソペンチレンお

50

およびネオペンチレン)、およびヘキシレンが挙げられる。

【0054】

「アルケニル」とは、所定の数の構成原子を有し、鎖内に1個またはそれ以上の炭素-炭素二重結合を有する不飽和炭化水素鎖をいう。例えば、C₂-C₆アルケニルとは、2~6個の構成原子を有するアルケニル基をいう。ある種の実施態様では、アルケニル基は、鎖内に1個の炭素-炭素二重結合を有する。他の実施態様では、アルケニル基は、鎖内に2個以上の炭素-炭素二重結合を有する。アルケニル基は、本明細書で定義したように1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい。アルケニル基は、直鎖であっても分枝鎖であってもよい。代表的な分枝アルケニル基は、1、2または個の分枝を有する。アルケニルとしては、エチレニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルが挙げられる。

10

【0055】

「アルケニレン」とは、所定の数の構成原子を有し、鎖中に1個またはそれ以上の炭素-炭素二重結合を有する不飽和二価の炭化水素鎖をいう。例えば、C₂-C₆アルケニレンとは、2~6個の構成原子を有するアルケニレン基をいう。ある実施態様では、アルケニレン基は、鎖内に1個の炭素-炭素二重結合を有する。他の実施態様では、アルケニレン基は、鎖内に2個以上の炭素-炭素二重結合を有する。アルケニレン基は、本明細書で定義したように1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい。アルケニレン基は、直鎖であっても分枝鎖であってもよい。代表的な分枝アルケニレン基は、1、2または3個の分枝を有する。アルケニルとしては、エチレニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレンおよびヘキセニレンが挙げられる。

20

【0056】

「アルキニレン」とは、所定の数の構成原子を有し、鎖内に1個またはそれ以上の炭素-炭素三重結合を有する不飽和二価の炭化水素鎖をいう。例えば、C₂-C₆アルキニレンとは、2~6個の構成原子を有するアルキニレン基をいう。ある実施態様では、アルキニレン基は、鎖内に1個の炭素-炭素三重結合を有する。他の実施態様では、アルキニレン基は、鎖内に2個以上の炭素-炭素三重結合を2個以上有する。明瞭にするために、鎖内に1個またはそれ以上の炭素-炭素三重結合を有し、鎖内に1個またはそれ以上の炭素-炭素二重結合を有する不飽和二価の炭化水素鎖はアルキニレン基である。アルキニレン基は、本明細書で定義したように1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい。アルキニレン基は、直鎖であっても分枝鎖であってもよい。代表的な分枝アルキニレン基は、1、2または3個の分枝を有する。アルキニルとしては、エチリニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ペンチニレンおよびヘキシニレンが挙げられる。

30

【0057】

「アリール」とは、芳香族炭化水素環をいう。アリール基は、単環式環系または二環式環系である。単環式アリール環とは、フェニルをいう。二環式アリール環とは、ナフチル、およびフェニルが5、6または7個の構成原子を有するシクロアルキルまたはシクロアルケニル環と縮合した環をいう。アリール基は、本明細書で定義したように1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい。

40

【0058】

「シクロアルキル」とは、所定の数の構成原子を有する飽和炭化水素環をいう。シクロアルキル基は、単環式環系である。例えば、C₃-C₆シクロアルキルとは、3~6個の構成原子を有するシクロアルキル基をいう。シクロアルキル基は、本明細書で定義したように1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい。シクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

【0059】

「シクロアルケニル」とは、所定の数の構成原子を有し、環内に炭素-炭素二重結合を有する不飽和炭化水素環をいう。例えば、C₃-C₆シクロアルケニルとは、3~6個の構成原子を有するシクロアルケニル基をいう。ある実施態様では、シクロアルケニル基は、環内に1個の炭素-炭素二重結合を有する。他の実施態様では、シクロアルケニル基は、

50

環内に2個以上の炭素-炭素二重結合を有する。しかしながら、シクロアルケニル環は、芳香族ではない。シクロアルケニル基は、単環式環系である。シクロアルケニル基は、本明細書で定義したように1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい。シクロアルケニルとしては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルが挙げられる。

【0060】

「鏡像異性的に富んだ」とは、鏡像体過剰率が0よりも大きい生成物をいう。例えば、鏡像異性的に富んだとは、鏡像体過剰率が50%eeよりも大きく、75%eeよりも大きく、90%eeよりも大きい生成物をいう。

【0061】

「鏡像体過剰率」または「ee」は、パーセンテージで表された、一のエナンチオマーの他のエナンチオマーに対する過剰率である。結果として、ラセミ混合物では両方のエナンチオマーが等量存在するので、鏡像体過剰率は0である(0%ee)。しかしながら、一のエナンチオマーが生成物の95%を構成するように富んでいる場合、鏡像体過剰率は、90%ee(富んでいるエナンチオマーの量95%-他のエナンチオマーの量5%)である。

【0062】

「エナンチオマー的に純粹」とは、鏡像体過剰率が99%eeまたはそれ以上である生成物をいう。

【0063】

「半減期」とは、インビトロまたはインビボで物質の量を別の化学的に異なる種に変換するの要する時間をいう。

【0064】

「ハロ」とは、ハロゲンラジカルであるフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードをいう。

【0065】

「ハロアルキル」とは、アルキル基内の構成原子と結合した少なくとも1個の水素原子がハロと置き換えられたアルキル基をいう。ハロアルキルとしては、トリフルオロメチルが挙げられる。

【0066】

「ヘテロアリール」とは、環中の構成原子として1~4個のヘテロ原子を含有する芳香環をいう。2個以上のヘテロ原子を含有するヘテロアリール基は、異なるヘテロ原子を含有することができる。ヘテロアリール基は、本明細書で定義したように1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリール基は、単環式環系であるか、または縮合、スピロもしくは架橋二環式環系である。単環式ヘテロアリール環は、5または6個の構成原子を有する。二環式ヘテロアリール環は、7~11個の構成原子を有する。二環式ヘテロアリール環としては、フェニルおよび単環式ヘテロシクロアルキル環が縮合、スピロまたは架橋二環式環系を形成するように結合している環、および単環式ヘテロアリール環および単環式シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール環が縮合、スピロまたは架橋二環式環系を形成するように結合している環が挙げられる。ヘテロアリールとしては、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、フラザニル、チエニル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インダゾリル、ブリニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ブテリジニル、シンノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベノピラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、フロピリジニル、およびナフチリジニルが挙げられる。

【0067】

「ヘテロ原子」とは、窒素原子、硫黄原子または酸素原子をいう。

10

20

30

40

50

【0068】

「ヘテロシクロアルキル」とは、環内に構成原子として1～4個のヘテロ原子を含有する飽和環または不飽和環をいう。しかしながら、ヘテロシクロアルキル環は芳香族ではない。2個以上のヘテロ原子を含有するヘテロシクロアルキル基は、異なるヘテロ原子を含有することができる。ヘテロシクロアルキル基は、本明細書で定義したように1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキル基は、4～7個の構成原子を有する单環式環系であるか、またはヘテロシクロアルキル基は、二環式環系であるデカヒドロイソキノリンであり得る。ある実施態様では、ヘテロシクロアルキルは、飽和している。他の実施態様では、ヘテロシクロアルキルは不飽和であるが、芳香族ではない。ヘテロシクロアルキルとしては、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、1,3-ジオキソラニル、1,3-ジオキサン二重結合、1,4-ジオキサン二重結合、1,3-オキサチオラニル、1,3-オキサチアニル、1,3-ジチアニルおよびアゼチジニルが挙げられる。

10

【0069】

「構成原子」とは、鎖または環を形成する原子をいう。2個以上の構成原子が鎖中および環内に存在する場合、各構成原子は、鎖または環中の隣接する構成原子と共有結合している。鎖または環上で置換基を形成する原子は、鎖または環中の構成原子ではない。

20

【0070】

「置換されていてもよい」とは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールのような基が置換されていなくても、または本明細書で定義したように1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいことを示している。基に関して「置換された」とは、基内の構成原子と結合している水素原子が置き換えられていることを示している。「置換された」なる用語は、かかる置換が置換された原子の許容された値および置換基に従っていること、および該置換が安定な化合物（すなわち、自然には転位、環化または脱離によるような変換を受けないもの）をもたらすことという潜在的な条件を含むと理解されるべきである。ある実施態様では、単一の原子は、置換が原子の許容された値に従う限りは2個以上の置換基で置換されていてもよい。適当な置換基は、置換された基または置換されていてもよい基の各々について本明細書で定義されている。

30

【0071】

「医薬上許容される」とは、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、または他の問題もしくは複雑な問題を伴わずにヒトおよび動物の組織と接触させて用いるのに適しており、妥当な利益／リスク比と釣り合っているこれらの化合物、物質、組成物および投与剤形をいう。

40

【0072】

本明細書では、これらのこと、スキームおよび実施例で使用する記号および慣習は、現代科学文献（例えば、Journal of the American Chemical SocietyまたはJournal of Biological Chemistry）で使用されているものと一致する。アミノ酸残基の指定には標準的な一文字表記または三文字表記を一般的に使用し、特記しない限りL配置であると考えられる。特記しない限り、全ての出発物質は、商業的な供給元から入手し、さらなる精製を行わずに使用した。詳しくは、実施例において、および明細書の全体にわたって以下の略語を使用することができる：

【0073】

g (グラム) ;	m g (ミリグラム) ;
L (リットル) ;	m L (ミリリットル) ;
μ L (マイクロリットル) ;	p s i (ポンド / 平方インチ) ;
M (モル濃度) ;	m M (ミリモル濃度) ;
i.v. (静脈内) ;	H z (ヘルツ) ;

50

M H z (メガヘルツ) ;	m o l (モル) ;
m m o l (ミリモル) ;	r t (室温) ;
m i n (分) ;	h (時間) ;
m p (融点) ;	T L C (薄層クロマトグラフィー) ;
T r (保持時間) ;	R P (逆相) ;
M e O H (メタノール) ;	i - P r O H (イソプロパノール) ;
T E A (トリエチルアミン) ;	T F A (トリフルオロ酢酸) ;
T F A A (無水トリフルオロ酢酸) ;	T H F (テトラヒドロフラン) ;
D M S O (ジメチルスルホキシド) ;	A c O E t (酢酸エチル) ;
D M E (1, 2 - ジメトキシエタン) ;	D C M (ジクロロメタン) ;
D C E (ジクロロエタン) ;	D M F (N, N - デジメチルホルムアミド) ;
D M P U (N, N' - デジメチルプロピレン尿素) ;	
C D I (1, 1 - カルボニルジイミダゾール) ;	
I B C F (クロロギ酸イソブチル) ;	H O A c (酢酸) ;
H O S u (N - ヒドロキシスクシンイミド) ;	
H O B T (1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール) ;	
m C P B A (メタ - クロロ過安息香酸) ;	
E D C (1 - [3 - デジメチルアミノ]プロピル) - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩) ;	
B O C (tert - ブチルオキシカルボニル) ;	
F M O C (9 - フルオレニルメトキシカルボニル) ;	
D C C (ジシクロヘキシカルボジイミド) ;	
C B Z (ベンジルオキシカルボニル) ;	A c (アセチル) ;
a t m (気圧) ;	
T M S E (2 - (トリメチルシリル)エチル) ;	
T M S (トリメチルシリル) ;	T I P S (トリイソプロピルシリル) ;
T B S (t - ブチルジメチルシリル) ;	
D M A P (4 - デジメチルアミノピリジン) ;	B S A (ウシ血清アルブミン) ;
A T P (アデノシン三リン酸) ;	H R P (西洋わさびペルオキシダーゼ) ;
D M E M (ダルベッコ変法イーグル培地) ;	
H P L C (高速液体クロマトグラフィー) ;	
B O P (ビス(2 - オキソ - 3 - オキサゾリジリニル)ホスフィン酸クロリド) ;	
T B A F (フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム) ;	
H B T U (O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート) ;	
H E P E S (4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸) ;	
D P P A (ジフェニルホスホリルアジド) ;	
f H N O ₃ (発煙H N O ₃) ;	
E D T A (エチレンジアミン四酢酸) ;	
T M E D A (N, N, N', N' - テトラメチル - 1, 2 - エタンジアミン) ;	
N B S (N - ブロモスクシンイミド) ;	
H A T U (O - (7 - アザベンゾベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート) ;	
D I P E A (ジイソプロピルエチルアミン) ;	
I m e s (1, 3 - ビス(2, 4, 6 - トリメチルフェニル)イミダゾリウムクロリド) ;	
d p p f (1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン) ;	
C L R (制御実験反応器) ; および	
N I S (N - ヨードスクシンイミド) 。	

【0074】

エーテルについての言及はすべて、ジエチルエーテルについてであり、ブラインは、N a C 1 の飽和溶液をいう。

10

20

30

40

50

【0075】

式IおよびIaで示される化合物は、1個またはそれ以上の不斉中心（キラル中心ともいう）を含有していてもよく、したがって、個々のエナンチオマー、ジアステレオマー、または他の立体異性体、またはその混合物として存在することができる。キラル炭素原子のようなキラル中心はまた、アルキル基のような置換基に存在することができる。式IおよびIaまたは本明細書に例示するいずれもの化学構造に存在するキラル中心の立体化学が特定されていない場合、該構造は、いずれもの立体異性体およびその全ての混合物を包含するものとする。かくして、1個またはそれ以上のキラル中心を含有する式IおよびIaで示される化合物は、ラセミ混合物として、鏡像異性的に富んだ混合物として、または鏡像異性的に純粋な個々の立体異性体として使用することができる。

10

【0076】

1個またはそれ以上の不斉中心を含有する式IおよびIaで示される化合物の個々の立体異性体は、当業者に知られている方法によって分割することができる。例えば、かかる分割は、(1)ジアステレオ異性体塩、複合体または他の誘導体の形成によって；(2)立体異性体特異的試薬との選択的反応によって、例えば、酵素的酸化または還元によって；または(3)キラルな環境での、例えば、結合キラルリガンドを有するシリカのようなキラル支持体上またはキラル溶媒の存在下でのガス液体クロマトグラフィーまたは液体クロマトグラフィーによって、行うことができる。当業者は、上記の分離方法の1つによって所望の立体異性体を別の化学物質に変換する場合、所望の形態を遊離するためにさらなる工程が必要であることを理解するであろう。別法として、光学的に活性な試薬、物質、触媒または溶媒を使用する不斉合成によって、または不斉転換により一のエナンチオマーを別のエナンチオマーに変換することによって、特定の立体異性体を合成することができる。

20

【0077】

式IおよびIaで示される化合物はまた、二重結合または幾何学的非対称の他を中心を含有することができる。式IおよびIaまたは本明細書に例示した化学構造中に存在する幾何学的非対称の中心の立体化学が特定されていない場合、該構造は、トランス(E)幾何異性体、シス(Z)幾何異性体、及びそれらの全ての混合物を包含するものである。同様に、全ての互変異性体もまた、かかる互変異性体が平衡状態で存在するか大部分が1つの形態で存在するかにかかわらず、式IおよびIaに含まれる。

30

【0078】

当業者は、式IおよびIaで示される化合物の医薬上許容される塩を調製することができることを理解するであろう。実際、本発明のある実施態様では、式IおよびIaで示される化合物の医薬上許容される塩は、分子に大きい安定性または溶解性を与え、それにより投与剤形への製剤化を容易にするので、個々の遊離塩基または遊離酸よりも好ましい。したがって、本発明はまた、式IおよびIaで示される化合物の医薬上許容される塩を対象とする。

【0079】

本明細書では、「医薬上許容される塩」なる用語は、対象化合物の所望の生物学的活性を保持しており、望ましくない毒物学的影響をわずかしか示さない塩をいう。これらの医薬上許容される塩は、化合物の最終的な単離および精製の間にそのまで、または精製した化合物をその遊離酸または遊離塩基の形態でそれぞれ適当な塩基または酸と別々に反応させることによって、調製することができる。

40

【0080】

ある実施態様では、式IおよびIaで示される化合物は、酸性官能基を含有することができる。適当な医薬上許容される塩は、かかる酸性官能基の塩を包含する。代表的な塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩および亜鉛塩のような医薬上許容される金属塩；ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムおよび亜鉛のような医薬上許容される金属カチオンの炭酸塩および重炭酸塩；メチルアミン、エチルアミン、2-ヒドロキシエチ

50

ルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミンおよびシクロヘキシリアルアミンのような脂肪族アミン、芳香族アミン、脂肪族ジアミンおよびヒドロキシアルキルアミンを包含する医薬上許容される有機第1、第2および第3アミンが挙げられる。

【0081】

ある実施態様では、式IおよびIaで示される化合物は、塩基性官能基を含有することができ、これにより適當な酸による処理によって医薬上許容される酸付加塩を形成することができる。適當な酸としては、医薬上許容される無機酸および医薬上許容される有機酸が挙げられる。代表的な医薬上許容される酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、メチル硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、スルファミン酸塩、リン酸塩、酢酸塩、ヒドロキシ酢酸塩、フェニル酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、イソ酪酸塩、吉草酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、アクリル酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、サリチル酸塩、p-アミノサリチル酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、ヘプタン酸塩、フタル酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、o-アセトキシ安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、マンデル酸塩、タンニン酸塩、ギ酸塩、ステアリン酸塩、アスコルビン酸塩、パルミチン酸塩、オレイン酸塩、ピルビン酸塩、パモ酸塩、マロン酸塩、ラウリン酸塩、グルタル酸塩、グルタミン酸塩、エストレート、メタンスルホン酸塩(メシラート)、エタンスルホン酸塩(エシラート)、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシラート)、p-アミノベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩(トシラート)およびナフタレン-2-スルホン酸塩が挙げられる。
10 20

【0082】

本明細書では、「本発明の化合物」なる用語は、式IおよびIaで示される化合物およびその医薬上許容される塩のどちらも意味する。

【0083】

本発明の化合物は、固体形態または液体形態で存在し得る。固体状態では、本発明の化合物は、結晶形もしくは非結晶形で、またはその混合物として存在し得る。結晶形である本発明の化合物について、当業者は、結晶化の間に溶媒分子が結晶格子に取り込まれる医薬上許容される溶媒和物が形成され得ることを理解するであろう。溶媒和物は、エタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸、エタノールアミンおよび酢酸エチルのような非水性溶媒の使用によって生じ得るか、または、それらは、水の使用によって結晶格子に取り込まれる溶媒和物として生じる得る。水が結晶格子に取り込まれる溶媒である溶媒和物は、典型的には、「水和物」と称される。水和物としては、化学量論的水和物および可変量の水を含有する組成物が挙げられる。本発明は、かかる溶媒和物の全てを包含する。
30

【0084】

当業者は、さらに、種々の溶媒和物を包含する結晶形で存在する本発明のある種の化合物が多形(すなわち、様々な結晶構造で生じる能力)を示し得ることを理解するであろう。これらの様々な結晶形は、典型的には、「多形体」として知られている。本発明は、かかる多形体のすべてを包含する。多形体は、同一の化学組成を有するが、パックしている幾何学的配置および他の結晶性固体状態の記述的特性が異なっている。したがって、多形体は、形状、密度、硬度、変形能、安定性および溶解特性のような様々な物理学的特性を有し得る。多形体は、典型的には、同定に使用され得る様々な融点、IRスペクトルおよびX線粉末回折パターンを示す。当業者は、例えば、化合物の製造に使用する反応条件または試薬を変更または調節することによって、異なる多形体を生成し得ることを理解するであろう。例えば、温度、圧力または溶媒の変更は多形体を生じ得る。加えて、一の多形体は、ある種の条件下では自然に別の多形体に変換され得る。
40

【0085】

化合物の調製

本発明の化合物は、標準的な化学反応を包含する種々の方法によって調製することができる。いずれもの先に定義した可変記号は、特記しない限り、先に定義した意味を持ち続
50

ける。以下に例示的な一般的合成法を記載し、実施例において本発明の特定の化合物を製造する。

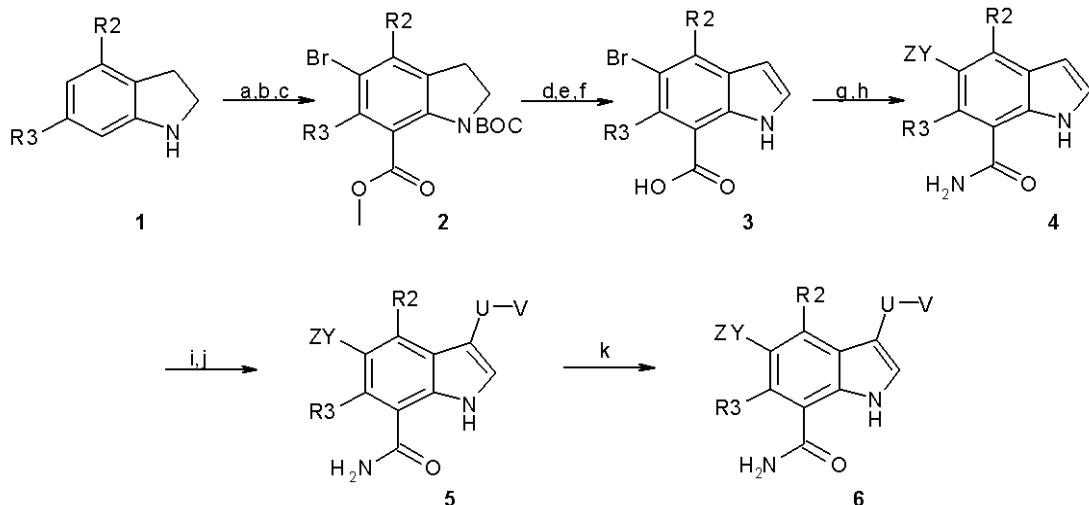
【0086】

式IおよびIaで示される化合物は、例えば、下記スキーム1、2および3に従って製造され得る：

【0087】

【化10】

スキーム1



【0088】

条件：a) (BOC)₂O、THF；b) s-BuLi、ClCO₂Me、TMEDA、Et₂O；c) N-ブロモスクシンイミド、塩化メチレン；d) TFA；e) MnO₂、THF；f) LiOH、MeOH、水；g) ZYB(OR)₂、Imes-HCl、Pd(OAc)₂、ジオキサン／水；h) HATU、NH₃、DMF；i) RCHO（または）RC(O)R'、NaOMe、MeOH；j) Pd(OH)₂、H₂、HOAc、EtOH；k) R₄C₁、TEA、塩化メチレン（または）(R₄)₂O、DMAp、塩化メチレン

【0089】

スキーム1は、RおよびR₃がH、FまたはC₁であり、Uが結合またはC₁-C₆アルキレンもしくはC₂-C₆アルケニレンであり、VがC₅-C₇シクロアルキルまたはC₅-C₇シクロアルケニルまたはヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニルである。式Iで示される化合物の調製のための一般的なスキームを表す。スキーム1はまた、UがC₁-C₆アルキレンまたはC₂-C₆アルケニレンであり、VがNH、アリールまたはヘテロアリールである、式Iで示される化合物の調製のための一般的なスキームを表す。スキーム1において、YおよびZは、特記しない限り上記で定義されるものである。出発物質として記載されているインドリン1は、商業上入手可能である。反応条件は、該スキームにおいて上記したとおりである；しかしながら、当業者は、反応条件および/または使用する試薬のある種の変更が可能であることを理解するであろう。

【0090】

THFまたは塩化メチレンのような適当な溶媒中におけるインドリン1のジ炭酸ジtert-ブチルによる処理により所望のBOC保護生成物が得られる。所望の臭化物2へのさらなる変換は、TMEDAの存在下にてsec-ブチルリチウムを使用するリチオ化、およびクロロギ酸メチルでのクエンチ、次いで、N-ブロモスクシンイミドでの臭素化により行うことができる。臭化物2のトリフルオロ酢酸による処理、次いで、二酸化マンガンによる得られたインドリンからインドールへの酸化、および該メチルエステルから酸への次なる加水分解により、所望のカルボン酸3が得られる。YZの導入は、適当な触媒およびカップリングパートナーを使用して遷移金属媒介カップリングにより行うことができる

10

20

30

40

50

。このような変換の一例として、スキーム 1 の条件「g」の場合には、1,4-ジオキサンおよび水中にて $Pd(OAc)_2$ 、Imes-HCl および Cs_2CO_3 の存在下でボロン酸エステルまたは酸を使用して Suzuki 交差カップリング反応を行うことができる。第 1 級カルボキシアミド 4 の調製は、HATU の存在下にてカルボン酸とアンモニアとの反応を介して行うことができる。U-V 基を組み込む、4 から 5 への変換は、U-V の適当なアルデヒドまたはケトン前駆体との反応を介して行われる。この変換は、塩基性条件下または酸性条件下で行うことができる。U-V 基が完全に飽和されている場合には、中間生成物の次なる還元により、所望の生成物 5 が得られるであろう。このような還元の一例として、スキーム 1 の条件「j」の場合には、 $Pd(OH)_2$ の存在下での水素化反応により、5 への変換が行われる。U-V および / または Y-Z が適当な保護基を含有する場合、適当な条件下での保護基の除去および他の生成物へのさらなる変換を行うことができる。U-V 基のアミン官能基から R4 のスルホンアミドまたはアミドへの次なる変換は、R4 の適当なスルホニルまたは酸塩化物または酸無水物を用いて行うことができる。当業者には、R4 のスルホンアミドまたはアミドへの変換後に得られた生成物は R4 へのさらなる処理を必要とする可能性があることが理解されるであろう。このこととしては、適当な保護および官能基操作およびアミン / アルコール R5 との反応を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

10

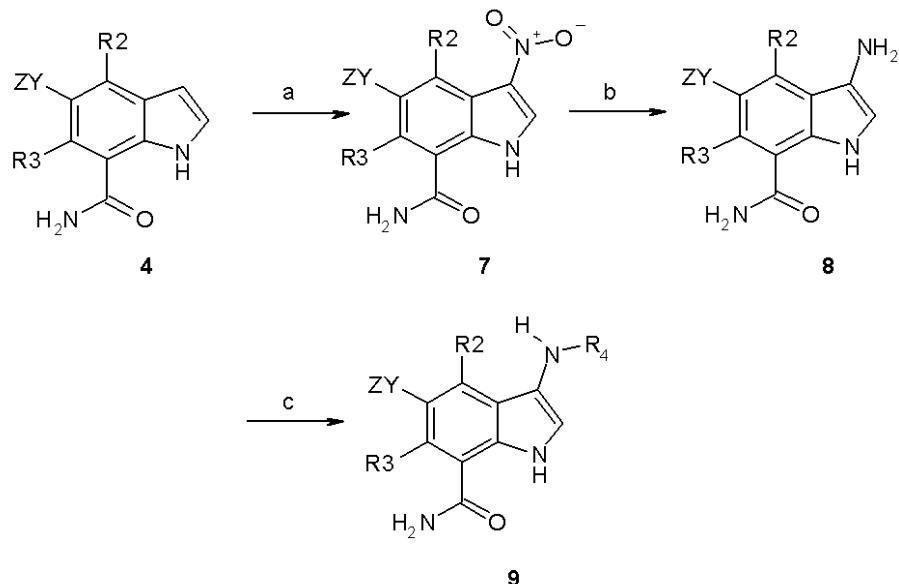
20

30

【0091】

【化11】

スキーム 2



【0092】

条件：a) 亜硝酸ナトリウム、HOAc；b) 亜ジチオン酸ナトリウム；c) R_4Cl 、TEA、塩化メチレン（または） $(R_4)_2O$ 、DMAAP、塩化メチレン

40

【0093】

スキーム 2 は、U が結合であり、V が NH である式 I で示される化合物の調製のための一般的なスキームを表す。スキーム 2 では、Y および Z は、特記しない限り上記で定義されるものである。出発物質として記載されているインドールカルボキシアミド 4 は、スキーム 1 の記載に従って得られる。反応条件は、該スキームにて上記したとおりである；しかしながら、当業者は、反応条件および / または使用する試薬のある種の変更が可能であることを理解するであろう。

【0094】

C3 アミノインドールの調製は、ニトロ化および次なる還元により行うことができる。4 から 7 への変換は、酢酸の存在下での亜硝酸ナトリウムによる処理によって行われる。

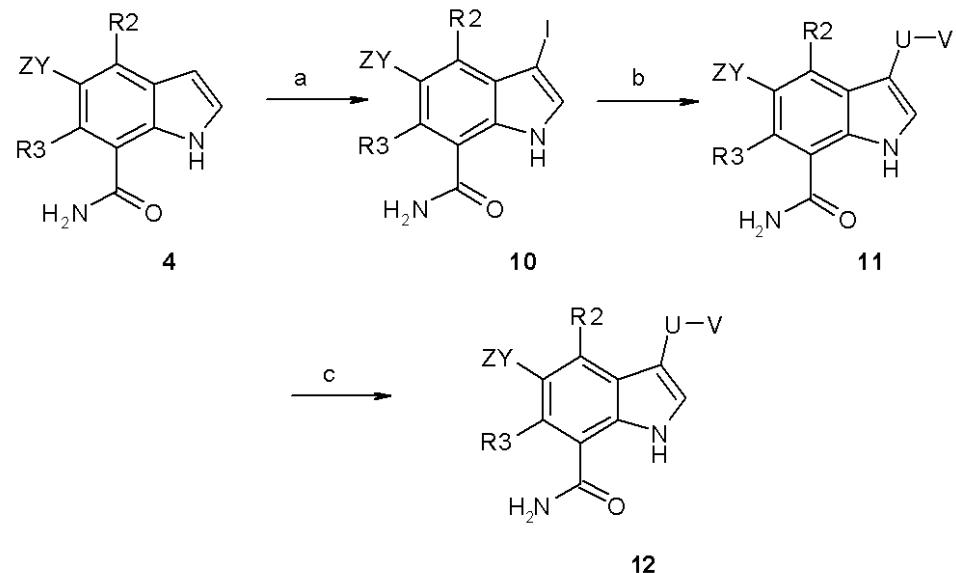
50

亜ジチオニ酸ナトリウムを使用して C 3 ニトロ基からアミノへの還元を行うことができる。該アミン官能基から R 4 のスルホンアミドまたはアミドへの次なる変換は、R 4 の適当なスルホニルまたは酸塩化物または酸無水物を用いて行うことができる。当業者には、R 4 のスルホンアミドまたはアミドへの変換後に得られた生成物は R 4 へのさらなる処理を必要とする可能性があることが理解されるであろう。このこととしては、適当な保護および官能基操作およびアミン / アルコール R 5 との反応を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

〔 0 0 9 5 〕

【化 1 2】

スキーム3



[0 0 9 6]

条件：a) N-ヨードスクシンイミド、CH₂Cl₂；b) VUB(OR)₂、Pd(PPh₃)₄、Cs₂CO₃、1,4-ジオキサン、水；c) R₄C₁、TEA、塩化メチレン（または）(R₄)₂O、DMAAP、塩化メチレン

[0 0 9 7]

スキーム 3 は、U が結合であり、V がアリールまたはヘテロアリールである式 I で示される化合物の調製のための一般的なスキームを表す。スキーム 2 では、Y および Z は、特記しない限り上記で定義されるものである。出発物質として記載されているインドールカルボキシアミド 4 は、スキーム 1 の記載に従って得られる。反応条件は、該スキームにて記載したとおりである；しかしながら、当業者は、反応条件および / または使用する試薬のある種の変更が可能であることを理解するであろう。

【 0 0 9 8 】

構造 1-2 の化合物の調製は、まず、出発インドールカルボキシアミド 4 を C₃ ハロゲン化物 1-0 へ変換することによって行うことができる。ハロゲン化物の一例として、および例示目的のために、スキーム 3 には C₃ ヨウ化物が示されている。置換基 U-V の導入は、適当な触媒およびカップリングパートナーを使用する遷移金属媒介カップリングにより行うことができる。このような変換の一例として、スキーム 3 の条件「b」の場合には、1,4-ジオキサンおよび水中で Pd(PPh₃)₄ および Cs₂CO₃ の存在下でボロン酸エステルまたは酸を使用して Suzuki 交差カップリング反応を行うことができる。アミン官能基から R-4 のスルホンアミドまたはアミドへの次なる変換は、R-4 の適当なスルホニルまたは酸塩化物または酸無水物を用いて行うことができる。当業者には、R-4 のスルホンアミドまたはアミドへの変換後に得られた生成物は R-4 へのさらなる処理を必要とする可能性があることが理解されるであろう。このこととしては、適当な保護および官能基操作およびアミン / アルコール R-5 との反応を挙げることができるが、これらに限定さ

れるものではない。

【0099】

当業者は、本明細書に記載した置換基が本明細書に記載した合成方法に適合しない場合、該置換基は、反応条件に対して安定な適当な保護基で保護することができるこ¹⁰とを理解するであろう。該保護基は、反応シーケンスの適当な時点で除去して所望の中間体または標的化合物を得ることができる。適当な保護基およびかかる適当な保護基を使用して種々の置換基を保護および脱保護する方法は、当業者に周知である；これらの例は、T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999)から知ることができる。場合によっては、置換基は、使用する反応条件下で反応性であるように特異的に選択することができる。これらの条件下で、反応条件は、選択された置換基を、中間化合物として有用であるかまたは標的化合物における所望の置換である別の置換基に変換する。

【0100】

使用方法

本発明の化合物は、IKK2の阻害物質である。これらの化合物は、関節リウマチ、炎症性腸疾患、喘息およびCOPD（慢性閉塞性肺疾患）のような不適当なIKK2（IKKとしても知られている）活性に起因する障害の治療に有用であり得る。「不適当なIKK2活性」とは、特定の患者において予想される正常なIKK2活性から逸脱するいざれものIKK2をいう。不適当なIKK2活性は、例えば、活性の異常な亢進、またはIKK2活性のタイミングおよび／または制御の異常な形態をとり得る。そこで、かかる不適当な活性は、例えば、不適当なまたは未制御の活性化に導くプロテインキナーゼの過剰発現または変異によりもたらされ得る。したがって、別の態様では、本発明は、かかる障害の治疗方法を対象とする。²⁰

【0101】

かかる障害としては、炎症性障害および組織修復障害、特に、関節リウマチ、炎症性腸疾患、喘息およびCOPD（慢性閉塞性肺疾患）；変形性関節症、骨粗鬆症および線維症；乾癬、アトピー性皮膚炎および紫外線（UV）-誘発性皮膚損傷を包含する皮膚病；全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、組織および臓器拒絶反応を包含する自己免疫疾患、アルツハイマー病、脳卒中発作、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、糖尿病、糸球体腎炎、ホジキン病を包含する癌、悪液質、後天性免疫不全症候群（AIDS）を包含する感染症およびある種のウイルス感染症に伴う炎症、成人呼吸窮迫症候群、ならびに毛細血管拡張性運動失調症が挙げられる。³⁰

【0102】

本発明の治疗方法は、かかる治療を必要とする患者に式IおよびIaで示される化合物またはその医薬上許容される塩の安全かつ有効な量を投与することを含む。本発明の個々の実施態様は、上記障害のいずれか1つの治疗方法であって、かかる治療を必要とする患者に式IおよびIaで示される化合物の安全かつ有効な量を投与することによる方法を包含する。

【0103】

本明細書では、障害に関する「治療する」とは、（1）障害または該障害の生物学的兆候の1つもしくはそれ以上を寛解または予防すること、（2）（a）障害に導くかまたは障害の原因である生物学的カスケードにおける1つまたはそれ以上の事項または（b）障害の生物学的兆候の1つまたはそれ以上を妨げること、（3）障害に伴う症状または作用の1つまたはそれ以上を軽減すること、または（4）障害または該障害の生物学的兆候の1つまたはそれ以上の進行を遅延させることをいう。⁴⁰

【0104】

上記のとおり、障害の「治療」としては、障害の予防を包含する。当業者は、「予防」が絶対的ではないことを理解するであろう。医学では、「予防」とは、障害またはその生物学的兆候の可能性または重篤度を実質的に減少させるため、またはかかる障害またはその生物学的兆候の開始を遅延させるための薬物の予防的投与をいうと解される。⁵⁰

【0105】

本明細書では、本発明の化合物または他の医薬活性物質に関する「安全かつ有効な量」とは、患者の症状を処置するのに十分な化合物の量であるが、適切な医学的判断の範囲内で重大な副作用を（妥当な利益／リスク比で）回避できるほど十分に低いことを意味する。化合物の安全かつ有効な量は、選ばれた特定の化合物（例えば、化合物の効力、有効性および半減期を考慮する）；選ばれた投与経路；処置される障害；処置される障害の重篤度；処置される患者の年齢、大きさ、重さおよび健康状態；処置される患者の病歴；治療期間；併用療法の性質；所望の治療効果；および同様の因子によって変化するであろうが、通常、当業者によって決定され得る。

【0106】

10

本明細書では、「患者」とは、ヒトまたは他の動物をいう。

【0107】

本発明の化合物は、全身投与または局所投与のどちらも包含するいずれもの適当な投与経路によって投与することができる。全身投与としては、経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与および吸入による投与が挙げられる。非経口投与とは、経腸、経皮または吸入以外の投与経路をいい、典型的には、注射または注入によるものである。非経口投与としては、静脈内、筋肉内および皮下の注射または注入が挙げられる。吸入とは、口からの吸入・鼻からの吸入にかかわらず患者の肺への投与をいう。局所投与としては、皮膚への塗布、ならびに眼内、耳、腔内および鼻内投与が挙げられる。

【0108】

20

本発明の化合物は、1回で投与されても、または、多数回の投与が所定の期間に様々な時間間隔で行われる投与計画に従って投与されてもよい。例えば、投与は、1日に1回、2回、3回または4回行うことができる。投与は、所望の治療効果が達成されるまで、または、所望の治療効果を維持するために無限に行うことができる。本発明の化合物に適当な投与計画は、当業者によって決定され得る、吸収、分布および半減期のような化合物の薬物動態学的特性に依存する。加えて、本発明の化合物については、投与計画が施される期間を包含する適当な投与計画は、当業者の知識および専門知識の範囲内で、処置される障害、処置される障害の重篤度、処置される患者の年齢および健康状態、処置される患者の病歴、併用療法の性質、所望の治療効果、および同様の因子に依存する。さらに、適当な投与計画が、該投与計画に対する患者の応答を考えると、または個々の患者が変化を必要とする時の経過とともに、調節を必要とする可能性があることは当業者により理解されるであろう。

30

【0109】

典型的な1日投与量は、選択された特定の投与経路に応じて変化し得る。経口投与についての典型的な1日用量は全体重1kgにつき0.001mg～50mgの範囲である。

【0110】

40

さらに、本発明の化合物は、プロドラッグとして投与され得る。本明細書では、本発明の化合物の「プロドラッグ」は、患者への投与後、最終的にはインビボで本発明の化合物を遊離する化合物の機能性誘導体である。本発明の化合物のプロドラッグとしての投与により、当業者は以下のことの1つまたはそれ以上を行うことができる：(a)インビボでの化合物の発現を修飾すること；(b)インビボでの化合物の作用期間を修飾すること；(c)インビボでの化合物の輸送または分布を修飾すること；(d)インビボでの化合物の溶解性を修飾すること；および(e)化合物によりもたらされる副作用または他の困難を克服すること。プロドラッグの調製に使用される典型的な機能性誘導体は、インビボで化学的または酵素的に開裂される化合物の修飾を包含する。ホスフェート、アミド、エステル、チオエステル、カーボネートおよびカルバルートの調製を包含するかかる修飾は、当業者に周知である。

【0111】

50

本発明はまた、医療、および、特に、IKK2活性によって媒介される障害の治療において使用するために本発明の化合物を提供する。かくして、さらなる態様では、本発明は

、不適当な I K K 2 活性を特徴とする障害の治療のための医薬の調製における式 I および I a で示される化合物またはその医薬上許容される塩の使用を対象とする。

【 0 1 1 2 】

不適当な I K K 2 活性を特徴とする特定の障害としては、プロテインキナーゼ I K K 2 の阻害の結果としての、炎症性障害および組織修復障害、特に、関節リウマチ、炎症性腸疾患、喘息および C O P D (慢性閉塞性肺疾患)；変形性関節症、骨粗鬆症および線維症；乾癬、アトピー性皮膚炎および紫外線 (U V) - 誘発性皮膚損傷を包含する皮膚病；全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、組織および臓器拒絶反応を包含する自己免疫疾患、アルツハイマー病、脳卒中発作、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、糖尿病、糸球体腎炎、ホジキン病を包含する癌、悪液質、後天性免疫不全症候群 (A I D S) を包含する感染症およびある種のウイルス感染症に伴う炎症、成人呼吸窮迫症候群、ならびに毛細血管拡張性運動失調症が挙げられる。

10

【 0 1 1 3 】

組成物

本発明の組成物は、絶対的ではないが通常、患者への投与の前に医薬組成物に製剤化される。したがって、別の態様では、本発明は、本発明の化合物および 1 種またはそれ以上の医薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物を対象とする。

【 0 1 1 4 】

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物の安全かつ有効な量が抽出されるバルク形態で調製され、包装され得、例えば散剤またはシロップ剤で患者に投与される。別法として、本発明の医薬組成物は、各々物理的に分離したユニットが本発明の化合物の安全かつ有効な量を含有する単位投与剤形で調製され、包装され得る。単位投与剤形に調製する場合、本発明の医薬組成物は、典型的には、例えば、本発明の化合物 0.5 m g ~ 1 g、または 1 m g ~ 7 0 0 m g、または 5 m g ~ 1 0 0 m g を含有することができる。

20

【 0 1 1 5 】

本発明の医薬組成物は、典型的には、1種類の本発明の化合物を含有する。しかしながら、ある実施態様では、本発明の医薬組成物は、2種類以上の本発明の化合物を含有する。例えば、ある実施態様では、本発明の医薬組成物は、2種類の本発明の化合物を含有する。加えて、本発明の医薬組成物は、1種類またはそれ以上のさらなる医薬活性化合物を含有していてもよい。

30

【 0 1 1 6 】

本明細書では、「医薬上許容される賦形剤」とは、医薬組成物に形態またはコンシステンシーを与えることに関与している医薬上許容される物質、組成物またはビヒクルを意味する。各賦形剤は、混ぜ合わせた場合に、患者に投与した場合に本発明の化合物の有効力を実質的に低減させる相互作用および医薬上許容されない医薬組成物を生じる相互作用が回避されるように該医薬組成物の他の成分と適合していかなければならない。加えて、各賦形剤は、もちろん、それを医薬上許容されるようにするために十分に高い純度のものでなければならない。

【 0 1 1 7 】

本発明の化合物および医薬上許容される賦形剤は、典型的には、所望の投与経路による患者への投与に適した投与剤形に製剤化される。例えば、投与剤形としては、(1) 錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、トローチ剤、散剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、液剤、乳剤、サシェ剤およびカシェ剤のような経口投与に適したもの；(2) 清潔液剤、懸濁剤、および、もどすための散剤のような非経口投与に適したもの；(3) 経皮用パッチ剤のような経皮投与に適したもの；(4) 坐剤のような直腸投与に適したもの；(5) エアゾール剤、液剤および乾燥散剤のような吸入に適したもの；ならびに(6) クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、液剤、ペースト剤、スプレー剤、フォーム剤およびゲル剤のような局所投与に適したものが挙げられる。

40

【 0 1 1 8 】

適当な医薬上許容される賦形剤は、選択された特定の投与剤形に応じて様々である。加

50

えて、適当な医薬上許容される賦形剤は、それらが医薬組成物において役立つことができる特定の機能のために選択され得る。例えば、ある医薬上許容される賦形剤は、均一な投与剤形の生成を容易にするそれらの能力のために選択され得る。ある医薬上許容される賦形剤は、安定な投与剤形の生成を容易にするそれらの能力のために選択され得る。ある医薬上許容される賦形剤は、患者に投与されると1つの臓器または体の一部から別の臓器または体の別の部分へと本発明の化合物の運搬または輸送を容易にするそれらの能力のために選択され得る。ある医薬上許容される賦形剤は、患者の服薬遵守を増強するそれらの能力のために選択され得る。

【0119】

適当な医薬上許容される賦形剤としては、以下のタイプの賦形剤が挙げられる：希釈剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、造粒剤、コーティング剤、湿潤剤、溶媒、共溶媒、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、矯味矯臭剤、フレーバーマスキング剤、着色剤、アンチケーキング剤、保湿剤、キレート剤、可塑剤、増粘剤、抗酸化剤、保存剤、安定剤、界面活性剤および緩衝剤。当業者には、ある医薬上許容される賦形剤は、2種類以上の機能を果たすことができ、どれくらいの量の賦形剤が製剤中に存在しているかおよびどのような他の成分が製剤中に存在しているかに応じて別の機能を果たすことができることを理解するであろう。

【0120】

当業者は、本発明における使用に適当な量の適当な医薬上許容される賦形剤の選択を可能にする当該技術分野における知識および技術を有する。加えて、医薬上許容される賦形剤を記載する当業者に利用可能であり、適当な医薬上許容される賦形剤を選択するのに有用であり得る多くの情報源がある。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)、およびThe Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)が挙げられる。

【0121】

本発明の医薬組成物は、当業者に知られている技術および方法を使用して調製される。当該技術分野で一般的に使用される方法には、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)に記載されているものがある。

【0122】

一の態様では、本発明は、本発明の化合物の安全かつ有効な量および希釈剤または充填剤を含む錠剤またはカプセル剤のような固体経口投与剤形を対象とする。適当な希釈剤および充填剤としては、ラクトース、シュークロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、デンプン（例えば、コーンスターク、ジャガイモデンプン、およびアルファ化デンプン）、セルロースおよびその誘導体（例えば、微結晶性セルロース）、硫酸カルシウム、および第二リン酸カルシウムが挙げられる。固体経口投与剤形は、さらに、結合剤を含むことができる。適当な結合としては、デンプン（例えば、コーンスターク、ジャガイモデンプンおよびアルファ化デンプン）、ゼラチン、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、トラガカント、グーガム、ポビドン、ならびにセルロースおよびその誘導体（例えば、微結晶性セルロース）が挙げられる。固体経口投与剤形は、さらに、崩壊剤を含むことができる。適当な崩壊剤としては、クロスボビドン、デンブングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロース、アルギン酸およびカルボキシメチルセルロースナトリウムが挙げられる。固体経口投与剤形は、さらに、滑沢剤を含むことができる。適当な滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、およびタルクが挙げられる。

【0123】

必要に応じて、経口投与用の投与単位製剤は、マイクロカプセル化することができる。該組成物はまた、例えばポリマー、ワックスなどの中で粒状物質をコーティングするかまたは埋め込むことによって、放出を延長したり持続したりするように調製することができる。

10

20

30

40

50

【0124】

本発明の組成物はまた、標的薬物キャリヤーとして可溶性ポリマーとカップリングすることができる。かかるポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパルミトイール基で置換されているポリエチレンオキシドポリリシンを挙げることができる。さらにまた、本発明の化合物は、薬物の制御放出を行うのに有用な生分解性ポリマーの群（例えば、ポリ乳酸、ポリイソ丙シロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋結合または両親媒性ブロックコポリマー）とカップリングすることができる。

10

【0125】

別の態様では、本発明は、液体経口投与剤形を対象とする。液剤、シロップ剤およびエリキシル剤のような経口液剤は、所定の量が本発明の化合物の所定量を含有するような投与単位剤形に調製することができる。シロップ剤は、本発明の化合物を適当に矯味矯臭した水溶液に溶解することによって調製することができ、一方、エリキシル剤は、非毒性アルコール性ビヒクルの使用により調製される。懸濁剤は、本発明の化合物を非毒性ビヒクルに分散させることによって製剤化することができる。エトキシ化したイソステアリールアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトルエーテルのような可溶化剤および乳化剤、保存剤、ペパーミントオイルのようなフレーバー添加剤、または天然甘味料またはサッカリンもしくは他の人工甘味料などを添加することもできる。

20

【0126】

別の態様では、本発明は、吸入により患者に投与するのに適した投与剤形を対象とする。例えば、本発明の化合物は、乾燥粉末、エアゾール、懸濁液または溶液として肺に吸入され得る。

30

【0127】

吸入による肺への送達のための乾燥粉末組成物は、典型的には、微細粉末としての本発明の化合物を微細粉末としての1種またはそれ以上の医薬上許容される賦形剤と一緒に含む。乾燥粉末で使用するのに特に適している医薬上許容される賦形剤は当業者に知られており、ラクトース、デンプン、マンニトール、ならびに单糖類、二糖類および多糖類が挙げられる。

【0128】

乾燥粉末は、乾燥粉末形態の薬物の複数（計量されていない量）を貯蔵するのに適したリザーバーを有するリザーバー乾燥粉末吸入器（R D P I）により患者に投与することができる。R D P Iは、典型的には、リザーバーから送達位置まで各薬物を計量するための手段を含む。例えば、計量手段は計量カップを含むことができ、該計量カップは、該カップをリザーバーからの薬物で満たすための第1の位置から、計量した薬物を吸入のために患者に利用可能にする第2の位置へ移動できる。

30

【0129】

別法として、乾燥粉末は、カプセル（例えば、ゼラチンまたはプラスチック）、カートリッジ、または複数回投与用乾燥粉末吸入器（M D P I）で使用するためのプリスター・パック中にて提供することができる。M D P Iは、複数回の投与量（またはその一部）を含有する（または運搬する）複数回投与用パック内に薬物を含んでいる吸入器である。乾燥粉末がプリスター・パックとして提供される場合、それは、薬物を乾燥粉末形態で収容するための複数のプリスターを含む。プリスターは、典型的には、そこから薬物を放出することの容易さのために均一に配置される。例えば、プリスターは、ディスク型プリスター・パック上におおむね円形に配置され得るか、またはプリスターは、例えば、ストリップまたはテープを含む細長い形態であり得る。各カプセル、カートリッジまたはプリスターは、例えば、本発明の化合物20 μg～10 mgを含有することができる。

40

【0130】

エアゾール剤は、本発明の化合物を液体噴射剤に懸濁または溶解することによって調製

50

することができる。適当な噴射剤としては、ハロカーボン、炭化水素、および他の液体ガスが挙げられる。代表的な噴射剤としては、トリクロロフルオロメタン (propellant 11)、ジクロロフルオロメタン (propellant 12)、ジクロロテトラフルオロエタン (propellant 114)、テトラフルオロエタン (HFA-134a)、1,1-ジフルオロエタン (HFA-152a)、ジフルオロメタン (HFA-32)、ペントフルオロエタン (HFA-12)、ヘプタフルオロプロパン (HFA-227a)、パーフルオロプロパン、パーフルオロブタン、パーフルオロペンタン、ブタン、イソブタンおよびペンタンが挙げられる。本発明の化合物を含むエアゾールは、典型的には、定量型吸入器 (MDI) により患者に投与される。かかる装置は、当業者に知られている。

10

【0131】

エアゾールは、製剤の物理的安定性を向上させるため、弁特性を向上させるため、または、溶解性を向上させるために、界面活性剤、滑沢剤、共溶媒、および他の賦形剤のようなMDIと一緒に典型的に使用されるさらなる医薬上許容される賦形剤を含有することができる。

【0132】

本発明の化合物を含む懸濁剤および液剤はまた、ネプライザーにより患者に投与することができる。噴霧のために利用される溶媒または懸濁液は、水、生理食塩水、アルコールまたはグリコール、例えば、エタノール、イソプロピルアルコール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどまたはそれらの混合物のようないずれもの医薬上許容される液体であり得る。生理食塩水は、投与後にあまりまたは全く医薬活性を示さない塩を利用する。両方の有機塩、例えば、アルカリ金属またはアンモニウムハロゲン塩、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウムまたは有機塩、例えば、カリウム、ナトリウムおよびアンモニウム塩または有機酸、例えば、アスコルビン酸、クエン酸、酢酸、酒石酸などをこの目的のために使用することができる。

20

【0133】

他の医薬上許容される賦形剤を懸濁液または溶液に添加することができる。本発明の化合物は、無機酸、例えば、塩酸、硝酸、硫酸および/またはリン酸；有機酸、例えば、アスコルビン酸、クエン酸、酢酸、および酒石酸など、錯化剤、例えば、EDTAまたはクエン酸およびその塩；または抗酸化剤、例えば、ビタミンEまたはアスコルビン酸の沈下によって安定化させることができる。これらは、単独でまたは一緒に使用して本発明の化合物を安定化させることができる。塩化ベンザルコニウムまたは安息香酸およびその塩のような保存剤を添加することができる。界面活性剤は、特に懸濁液の物理的安定性を向上させるために添加することができる。これらの界面活性剤としては、レシチン、ジオクチルスルホコハク酸二ナトリウム、オレイン酸およびソルビタンエステルが挙げられる。

30

【0134】

経皮投与に適している医薬組成物は、長期間、患者の表皮と密接に接触したままにすることが意図される個別パッチ剤として提供され得る。例えば、該活性成分は、Pharmaceutical Research, 3(6), 318(1986)に一般的に記載されているイオントフォレーシスによってパッチから送達され得る。。

40

【0135】

局所投与に適している医薬組成物は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁剤、ローション剤、散剤、液剤、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エアゾール剤またはオイル剤として製剤化され得る。

【0136】

眼または他の外部組織、例えば、口および皮膚の治療については、当該組成物は、局所軟膏剤またはクリーム剤として塗布され得る。軟膏剤に製剤化する場合、本発明の化合物は、パラフィン系または水混和性軟膏基剤と一緒に用いることができる。別法として、本発明の化合物は、水中油型クリーム基剤または油中水型基剤と一緒にクリーム剤に製剤化することができる。

50

【0137】

担体が固体である鼻腔投与に適している医薬組成物は、鼻を塞いだままの散剤容器から鼻道を通る急速な吸入によって投与される、例えば20～500ミクロンの範囲の粒径を有する粗粉末が挙げられる。鼻腔用スプレー剤または点鼻剤として投与するための、担体が液体である適当な組成物としては、本発明の化合物の水性液剤または油剤が挙げられる。

【0138】

非経口投与に適している医薬組成物としては、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および製剤を所定のレシピエントの血液と等張性にする溶質を含有することができる水性および非水性滅菌注射液剤；ならびに懸濁化剤および増粘剤を含むことができる水性および非水性滅菌懸濁剤が挙げられる。当該組成物は、単位投与用または複数回投与用容器、例えば、密封したアンプルおよびバイアル中にて提供することができ、使用直前に滅菌液体担体（例えば、注射用液）の添加を必要とするだけの凍結乾燥状態で貯蔵され得る。即席注射液剤懸濁剤は、滅菌散剤、顆粒剤および錠剤から調製することができる。

10

【実施例】

【0139】

以下の実施例は本発明を例示する。これらの実施例は、本発明を限定するものではなく、当業者に本発明の化合物、組成物および方法を調製および使用する指針を与えるものである。本発明の特定の実施態様を記載するが、当業者は、本発明の精神および範囲を逸脱することなく様々な変更および修飾を行うことができることを理解するであろう。

20

【0140】

特記しない限り、出発物質はすべて、商業的供給者から入手し、それ以上精製せずに使用した。特記しない限り、温度はすべて（摂氏）で表される。特記しない限り、反応はすべて、室温にて不活性雰囲気下で行われる。逆相HPLC精製については（特記しない限り）、0.1%TFAを含有するアセトニトリルおよび0.1%TFAを含有する水を使用する50×20mmI.D. Luna C18 5μカラムならびに215nMおよび254nMでのUV検出を使用した。

【0141】

核磁気共鳴スペクトルは、Bruker AC 400分光計を使用して400MHzで記録した。CDC₃はジュウテリオクロロホルムであり、DMSO-d₆はヘキサジュウテリオジメチルスルホキシドであり、CD₃ODはテトラジュウテリオメタノールである。内部標準テトラメチルシランから低磁場側への化学シフトを百万分率（）で報告する。NMRデータの略語は以下のとおりである：s=一重線、d=二重線、t=三重線、q=四重線、m=多重線、dd=二重の二重線、dt=二重の三重線、app=みかけ、br=幅広。Jは、ヘルツで測定したNMR結合定数を示す。質量スペクトルは、エレクトロスプレー（ES）イオン化法を用いて、PE Sciex Single Quadrupole LC/MS API-150にて得た。元素分析は、Perkin-Elmer 240C元素分析器を使用して得た。

30

【0142】

薄層クロマトグラフィーにはAnalytech Silica Gel GFおよびE.Merck Silica Gel 60 F-254薄層プレートを使用した。フラッシュクロマトグラフィーおよび重力クロマトグラフィーのどちらもE.Merck Kiesel gel 60(230～400メッシュ)シリカゲルにて行った。

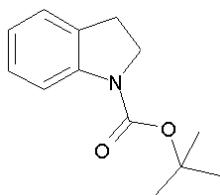
40

【0143】

中間体

(1) 2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル

【化13】



インドリン(10g、84mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)に溶解し、炭酸ジ-tert-ブチル(22g、0.1mol)を添加した。該混合物を不活性窒素雰囲気下にて室温で16時間攪拌した。テトラヒドロフランを真空除去し、粗生成物を真空蒸留により精製して、透明な薄桃色の油状物として標記化合物(15.1g)を得、これを放置して結晶化させた(温度:160~162、圧力1~0.1mmHg)。

¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆) ppm 1.50(s, 9H) 3.04(t, J=8.7Hz, 2H) 3.89(t, J=8.8Hz, 2H) 6.91(td, J=7.3, 0.8Hz, 1H) 7.13(t, J=7.5Hz, 1H) 7.18(d, J=7.3Hz, 1H) 7.5~7.8(bs, 1H)。

【0144】

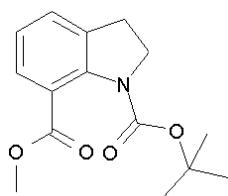
別の合成法:

インドリン(250g、2.1mol)およびトリエチルアミン(28.9mL、0.21mol)の0°でのジクロロメタン(2.5L)中攪拌溶液にジ炭酸ジ-tert-ブチル(458g、2.1mol)を滴下した。該混合物を0°で5時間攪拌し、次いで、室温に加温し、一夜攪拌した。該混合物を1Nクエン酸(1L)、飽和重炭酸ナトリウム(1L)、およびブライン(1L)で洗浄した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、溶媒を減圧除去して油状物を得、これを放置して結晶化させた。この粗化合物を蒸留(沸点110/0.3mmHg)により精製して、インドリン-1-カルボン酸tert-ブチル392g(85%)を得た。

【0145】

(2) 2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1,7-ジカルボン酸1-(1,1-ジメチルエチル)7-メチル

【化14】



2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(5g、22.8mmol)およびN,N,N',N'-テトラメチル-1,2-エタンジアミン(4.6mL、30.5mmol)を乾燥ジエチルエーテル(300mL)に溶解し、アセトン/ドライアイス浴中に-78に冷却した。sec-ブチルリチウム(シクロヘキサン中1.4M溶液、17.6mL、24.6mmol)を10分間にわたって滴下し、反応物をこの温度で90分間攪拌した。該混合物にさらにクロロギ酸メチル(8.8mL、10.8g、0.1mol)を添加し、該反応物を1時間にわたって室温に加温した。該混合物に水を注意深く添加し、有機層を分取し、さらなる水で3回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮してガム条の黄色固体として標記化合物(4.91g)を得た。

LCMS m/z 278(M+H)。

【0146】

(3) 5-プロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1,7-ジカルボン酸1-(1,1-ジメチルエチル)7-メチル

10

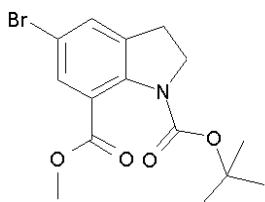
20

30

40

50

【化15】



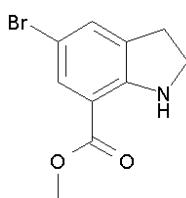
2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1,7-ジカルボン酸1-(1,1-ジメチルエチル)7-メチル(3.1g、11.2mmol)およびN-ブロモスクシンイミド(2.0g、11.2mmol)を乾燥ジクロロメタン(100mL)に溶解し、窒素雰囲気下にて室温で16時間攪拌した。反応物を、水酸化ナトリウム溶液(2M)を用いて分配させ、分取し、さらなる水酸化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮してガム状の赤色固体として標記化合物(3.55g)を得た。

LCMS m/z 356 / 358 (M+H)。

【0147】

(4)5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-カルボン酸メチル

【化16】



5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1,7-ジカルボン酸1-(1,1-ジメチルエチル)7-メチル(9g、25mmol)をトリフルオロ酢酸(6mL)に溶解し、室温で16時間攪拌した。ジクロロメタンおよび水酸化ナトリウム溶液(2M)を添加し、水性層がpH > 7となるまで有機層を水酸化ナトリウム溶液で2回洗浄した。次いで、有機層を真空濃縮して、茶色の固体として標記化合物(6.5g)を得た。

LCMS m/z 256 / 258 (M+H)

【0148】

(5)5-ブロモ-1H-インドール-7-カルボン酸メチル

【化17】



5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-カルボン酸メチル(6.5g、25mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)に溶解した。活性二酸化マンガン(粒径5μm、22g、0.25mol)を添加し、該混合物を室温で16時間攪拌した。さらなる活性二酸化マンガン22gを添加し、反応物を96時間攪拌した。次いで、反応物をセライトで濾過し、真空濃縮してベージュ色の固体として標記化合物(5.1g)を得た。

LCMS m/z 252 / 254 (M+H)。

【0149】

(6)5-ブロモ-1H-インドール-7-カルボン酸

10

20

30

40

【化18】



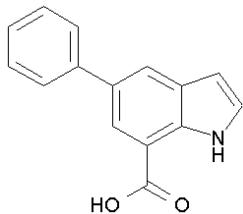
5 - ブロモ - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸メチル (5 g、 19.7 mmol) をメタノール (200 mL) に溶解し、水酸化リチウム (0.99 g、 4.1 mmol) の水 (10 mL) 中溶液を添加した。該混合物を還流させながら 50 時間加熱した。メタノールを真空除去し、残留物を塩酸水溶液 (2 M) で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、加熱した真空ピストル中で乾燥させて、ベージュ色の固体として標記化合物 (4.7 g)を得た。

L C M S m / z 238 / 240 (M + H) 。

【0150】

(7) 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸

【化19】



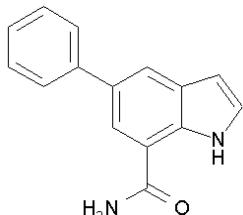
5 - ブロモ - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸 (10 g、 41.8 mmol) のジオキサン (150 mL) および水 (50 mL) 中溶液にフェニルホロン酸 (19.5 g、 159.9 mmol) 、炭酸セシウム (26.0 g、 79.8 mmol) 、 1,3 - ビス (2,4,6 - トリメチルフェニル) イミダゾリウムクロリド (2.8 g、 8.2 mmol) および酢酸パラジウム (0.9 g、 4.01 mmol) を添加した。該反応混合物を周囲温度で 15 分間攪拌し、次いで、 80 °C で 15 時間還流させた。有機溶媒を減圧除去し、水層を 6 M 塩酸で pH 1 ~ 2 に調節した後、それに酢酸エチル (350 mL) を添加した。有機層を水 (1000 mL × 3) で洗浄し、乾燥させ、 45 °C で濃厚油状物 (溶媒約 40 mL 除去) に濃縮し、 -20 °C に冷却し、濾過した。固体を冷酢酸エチル (10 mL × 3) で洗浄し、回収した。濾液を 45 °C で濃厚油状物に濃縮し、次いで、 -20 °C に冷却し、オフホワイト色の固体を得た。該懸濁液を濾過し、冷酢酸エチル (5 mL × 3) で洗浄した。上記方法を 3 回繰り返した後、濾液を廃棄した。

L C M S m / z 238 (M + H) 。

【0151】

(8) 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化20】



5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸 (1.25 g、 5.25 mmol) および O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロスフェート (HATU) (3.25 g、 8.55 mmol) の DMF (15 mL) 中溶液に周囲温度でアンモニアのメタノール中溶液 (2.0 M 溶液 8.5 mL) を添加した。3 時間後、該溶液を酢酸エチルで希釈し、 4 % HCl (1 × 50 mL)

10

20

30

40

50

、水(1×50mL)、ブライン(1×50mL)で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧除去して、黄色固体を得た(1.33g)。

L C M S m/z 237(M+H)。

【0152】

別の合成方法I:

5-フェニル-1H-インドール-7-カルボン酸(10.0g、42.0mmol)の室温でのCH₂C₁₂(100mL)およびTHF(100mL)の混合液中溶液にN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド・塩酸塩(9.66g、50.4mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(6.81g、50.4mmol)およびアンモニア(メタノール中2.M、168mmol、84mL)を添加した。
反応混合物を室温で24時間攪拌した。溶媒をすべて蒸発させ、反応混合物を酢酸エチル(200mL)と水(200mL)との間で分配させた。有機層を分取し、水性層を酢酸エチル(×2)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Mg₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、次反応のために十分に純粋な生成物(10g、100%)を得た。

L C - M S m/z 237.2(M+H)、1.94分。

【0153】

別の合成方法II:

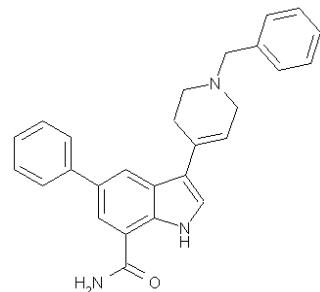
5Lの3つ口フラスコに5-ブロモ-1H-インドール-7-カルボキシアミド(60g、0.251mol、1当量)を入れた。これにフェニルボロン酸(91.88g、0.753mol、3当量)および第三リン酸カリウム(106g、0.502mol、2当量)を添加した。次いで、該フラスコに窒素バージした1,4-ジオキサン(1.2L、12に対して20容量)を入れ、次いで、水(1.2L、12に対して20容量)を入れた。次いで、2'-(ジメチルアミノ)-2-ビフェニリル-パラジウム(II)クロリドジノルボルニルホスフィン錯体(7.03g、0.0126mol、0.05当量)を添加し、反応混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、セライトで濾過した。次いで、濾液を酢酸エチルとブラインとの間で分配させた。層を分取し、有機層を真空濃縮した。次いで、加熱しながら残留物をアセトニトリル／水(550mL/50mL、12に対して10容量)に溶解した。次いで、攪拌しながら該溶液を水(1.5L、12に対して30容量)で処理した。固体が形成され、それを濾過により回収し、水／アセトニトリル(3:1)で洗浄し、次いで、温水で洗浄し、次いで、40で真空乾燥させて、所望の生成物(57.69g)を得た。

M S : (M+H) : 237

【0154】

(9) 5-フェニル-3-[1-(フェニルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジニル]-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化21】



5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド(3.11g、12mmol)のメタノール(100mL)中溶液にベンジルピペリドン(7.4g、36mmol)を添加し、次いで、NaOMe(MeOH中0.5M)156mLを添加した。次いで、反応混合物を80で一夜加熱した。該溶液を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧除去し、得られた残留物を酢酸エチルおよび5%水酸化ナトリウム溶液からなる二層溶液に再度溶解した。有機相をブラインで洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させ、溶媒を減圧除去した。残留

10

20

30

40

50

物をシリカゲルクロマトグラフィー ($\text{C H}_2\text{Cl}_2$: MeOH : $\text{NH}_4\text{OH} = 96 : 3 : 1$) により精製して、所望の生成物 (2.66 g、51%) を得た。

LCMS m/z 408 ($M + H$)。

【0155】

別の合成法：

5 L の 3 つ口フラスコに 8.5 重量% のリン酸 (423 mL、6.16 モル、2.5 当量) 、ベンジルピペリドン (142 mL、0.733 mol、3 当量) および氷酢酸 (400 mL) を入れた。得られた混合物を 90 °C に加熱した。次いで、5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド (57.69 g、0.244 mol、1 当量) の氷酢酸 (755 mL) 中溶液を滴下した。次いで、反応物を 90 °C で一夜維持した。反応混合物を室温に冷却した。次いで、二等分し、各々を個々の氷 / 0.88 アンモニア (1 L / 1 L) の攪拌混合物にゆっくりと添加した。発熱を制御するためにドライアイス / アセトン浴を使用した。次いで、攪拌しながら該混合物に酢酸エチル (600 mL) を添加した。次いで、濾過し、固体を酢酸エチルで十分に洗浄した。次いで、濾液を分取し、水性層を酢酸エチルで再抽出した。次いで、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、2 つのバッチを合わせ、減圧蒸発させた。次いで、生成物を DCM 中 3% の (メタノール中 3.5 M アンモニア) (300 mL) に溶解した。次いで、固体沈殿物を濾過により回収し、次いで、真空乾燥させて、所望の生成物 (42.25 g) を得た。MS : ($M + H$) : 408。

10

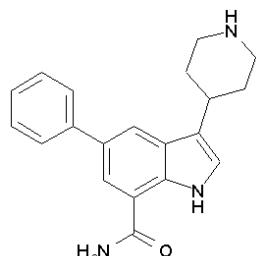
20

30

【0156】

(10) 5-フェニル-3-(4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化22】



5-フェニル-3-[1-(フェニルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジニル]-1H-インドール-7-カルボキシアミド (2.66 g、6.5 mmol) のエタノール (150 mL) および酢酸 (3 mL) 中溶液に Pd(OH)_2 (炭素上 20 重量%) (0.8 g) を周囲温度で添加した。溶液を 1 気圧の水素下で 2 日間攪拌した。次いで、反応混合物を Celite で濾過し、5% 水酸化ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧除去して、所望の生成物 (1.45 g、70%) を得た。

40

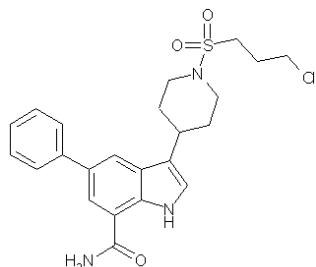
LCMS m/z 320 ($M + H$)

【0157】

(11) 3-{1-[(3-クロロプロピル)スルホニル]-4-ピペリジニル}-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド

40

【化23】



5-フェニル-3-(4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド (50

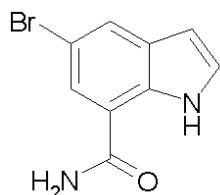
404 mg、1.26 mmol) の 0°での CH_2Cl_2 中溶液にトリエチルアミン (0.7 mL、5.04 mmol) および 3-クロロプロパンスルホニルクロリド (0.23 mL、1.89 mmol) を添加した。反応混合物を 0°で 30 分間攪拌した。反応混合物を CH_2Cl_2 (100 mL) と水 (50 mL)との間で分配させた。有機層を分取し、水性層を CH_2Cl_2 (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧除去し、SPE Cart ridge (アミノプロピル NH_2 、500 mg / 6 mL) による濾過により精製して、標記化合物 (370 mg、64%)を得た。

LCMS m/z 460.0 ($\text{M} + \text{H}$)。

【0158】

(12) 5-ブロモ-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化24】



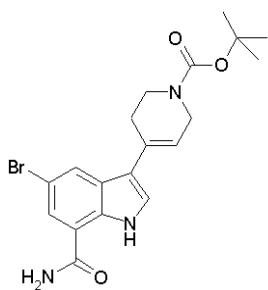
5-ブロモ-1H-インドール-7-カルボン酸 (10.0 g、42 mmol) の室温での CH_2Cl_2 (100 mL) 中溶液に EDC (9.66 g、50.4 mmol)、HOBT (6.81 g、50.4 mmol) および NH_3 (MeOH 中 2.0 M、84 mL、168 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル (100 mL) と水 (100 mL)との間で分配させた。水層を酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出し、合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して、粗生成物 (10 g、98%)を得た。この粗生成物をそれ以上精製せずに次工程で使用した。

LC/MS : m/z 240.0 ($\text{M} + \text{H}$)、1.95 分。

【0159】

(13) 4-[7-(アミノカルボニル)-5-ブロモ-1H-インドール-3-イル]-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル

【化25】



5-ブロモ-1H-インドール-7-カルボキシアミド (10 g、41.84 mmol) のメタノール (5 mL) 中溶液に 4-オキソ-1-ピペリジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (684 mg、3.42 mmol) およびナトリウムメトキシド (THF 中 0.5 M、13.7 mL、6.84 mmol) を添加した。反応混合物を還流温度で 16 時間攪拌した。溶媒をすべて減圧蒸発させた。残留物を酢酸エチル (100 mL) と水 (100 mL)との間で分配させた。合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥させ、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン、1/1) により精製して所望の生成物 (7.4 g、43%)を得た。

LC/MS : m/z 420.0 ($\text{M} + \text{H}$)、Rt 2.35 分。

【0160】

別の合成方法：

10 L の CLR に Boc-ピペリドン (270 g、1.356 モル、3 当量) を入れた

10

20

30

40

50

。次いで、85重量%のリン酸(782mL、11.42モル、2.5当量)および冰酢酸(2160mL、12に対して20容量)を添加した。得られた混合物を90℃に加熱し、次いで、5-ブロモ-1H-インドール-7-カルボキシアミド(108g、0.452mol、1当量)をCLRに加えた。次いで、該混合物を90℃で一夜維持した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、反応器から出した。次いで、該反応器に0.88アンモニア(3.5L)を入れ、0℃に冷却した。次いで、該反応器に反応混合物をゆっくりと戻した。該添加の間に氷を添加して温度を50℃以下に維持した。次いで、沈殿物を反応器から出し、濾過した。次いで、固体残渣を反応器に戻し、水(7L)と一緒に強く攪拌した。次いで、固体を再度濾過し、次いで、ポンプで乾燥させた。次いで、粗生成物をメタノール(216mL、12に対して2容量)中でトリチュレートした。濾過により固体を回収し、メタノールで十分に洗浄した。次いで、固体を40℃で真空乾燥させて、BoC脱保護を伴わずに縮合化合物95gを得た。該化合物をそれ以上精製せずに次工程に使用した。

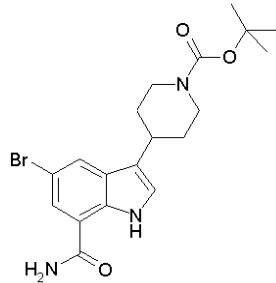
10 LのCLRに該縮合化合物(100g、0.3125mol、1当量)を入れた。次いで、無水DMF(1000mL、10容量)を入れた。次いで、得られた混合物をトリエチルアミン(87mL、0.627mol、2当量)で処理し、次いで、BOC-無水物(81.84g、0.375mol、1.2当量)で処理した。次いで、得られた混合物を窒素雰囲気下にて2時間攪拌した。次いで、該混合物を反応器から水(7.5L)上にゆっくりと出した。次いで、該混合物を20Lの分離器に移し、酢酸エチルと10%LiClとの間で分配させた。層を分取し、水性層を酢酸エチルで再抽出した。次いで、合わせた有機層を10%LiCl溶液、ブラインで洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで、濾過し、蒸発させた。次いで、橙色の残留物を水に懸濁し、濾過し、次いで、40℃で真空乾燥させて所望の生成物(113g)を得た。

MS: (M+H): 420.422.

【0161】

(14)4-[7-(アミノカルボニル)-5-ブロモ-1H-インドール-3-イル]-1-ピペリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル

【化26】



4-[7-(アミノカルボニル)-5-ブロモ-1H-インドール-3-イル]-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(7.41g、17.64mmol)のエタノール(600mL)中溶液に、酸化白金(200mg、5%)を添加した。H₂バルーン雰囲気下で16時間反応混合物を水素添加した。得られた混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン、1:4~2:1(v/v))により精製して、所望の生成物(3.6g、48%)を得た。

LC/MS: m/z 422.0 (M+H)、Rt 2.25分。

【0162】

(15)5-ブロモ-3-(4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド

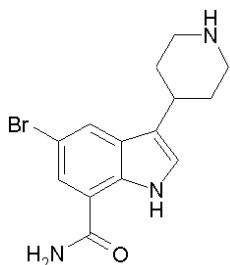
10

20

30

40

【化27】



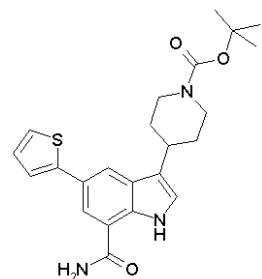
4 - [7 - (アミノカルボニル) - 5 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 - ピペリジンカルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (1 . 5 6 g 、 3 . 7 m m o l) のメタノール (1 0 m L) 中溶液にジオキサン中 H C l (4 M 、 3 5 . 5 m L) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧蒸発させ、得られた残留物を酢酸エチル (5 0 m L) と 5 % N a O H 水溶液 (5 0 m L) との間で分配させた。水性層を酢酸エチル (2 × 5 0 m L) で洗浄し、合わせた有機相を乾燥させ、減圧濃縮して、所望の生成物 (6 8 5 m g 、 5 8 %) を得、それ以上精製せずに次工程で使用した。

L C / M S : m / z 3 2 2 . 0 (M + H) 、 R t 1 . 4 5 分。

【0163】

(1 6) 4 - [7 - (アミノカルボニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 - ピペリジンカルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル 20

【化28】



4 - [7 - (アミノカルボニル) - 5 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 - ピペリジンカルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (9 5 m g 、 0 . 2 3 m m o l) のジオキサン (1 . 5 m L) および水 (0 . 5 m l) 中溶液に 2 - チエニルボロン酸 (1 1 5 . 2 m g 、 0 . 9 2 m m o l) 、 P d (P P h ₃) ₄ (2 6 . 6 m g 、 1 0 %) および炭酸カリウム (2 5 4 m g 、 1 . 8 4 m m o l) を添加した。反応混合物を S m i t h 合成器マイクロ波にて 1 5 0 ° で 2 0 分間加熱した。溶媒をすべて減圧蒸発させた。残留物を M g S O ₄ で乾燥させ、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン、 1 / 1) により精製して、所望の生成物 (9 0 m g 、 9 5 %) を得た。

L C / M S : m / z 4 2 6 . 0 (M + H) 、 R t 2 . 4 7 分。

【0164】

(1 7) 3 - (4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド 40

【化29】



10

20

30

40

50

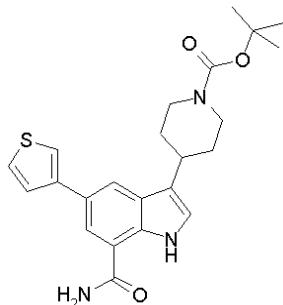
4 - [7 - (アミノカルボニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 - ピペリジンカルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (90 mg、0.22 mmol) の MeOH (3 mL) 中溶液に HCl (ジオキサン中 4.0 M、2.06 mL) を添加した。反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、その後、溶媒を減圧除去し、得られた残留物を酢酸エチル (10 mL) と 10 % 水酸化ナトリウム (10 mL)との間で分配させた。水性層を酢酸エチル (10 mL × 2) で抽出し、合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮して、粗生成物 (53 mg、77 %)を得た。これをそれ以上精製せずに次工程で使用した。

L C / M S : m / z 326.0 (M + H)、R t 1.49 分。

【0165】

(18) 4 - [7 - (アミノカルボニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 - ピペリジンカルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル

【化30】



10

20

30

40

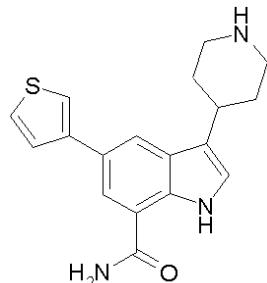
中間体 16 の一般的な方法に従って標記化合物を製造した。かくして、ジオキサン (1.5 mL) および水 (0.5 mL) 中の 4 - [7 - (アミノカルボニル) - 5 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 - ピペリジンカルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (500 mg、1.18 mmol)、ならびにジオキサン (3.0 mL) および水 (1.0 mL) 中の 3 - チエニルボロン酸 (606 mg、4.72 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (136 mg、10 %) および炭酸カリウム (651 mg、4.72 mmol) を反応させて所望の生成物を形成し、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン、1 / 1) により精製して、所望の生成物 (460 mg、92 %)を得た。

L C / M S : m / z 426.0 (M + H)、R t 2.45 分。

【0166】

(19) 3 - (4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化31】



中間体 17 の一般的な方法に従って標記化合物を製造した。かくして、MeOH (5 mL) 中の 4 - [7 - (アミノカルボニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 - ピペリジンカルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (460 mg、1.08 mmol) および HCl (ジオキサン中 4.0 M、1.0 mL) を反応させて、それ以上精製せずに所望の生成物を形成した (260 mg、74 %)。

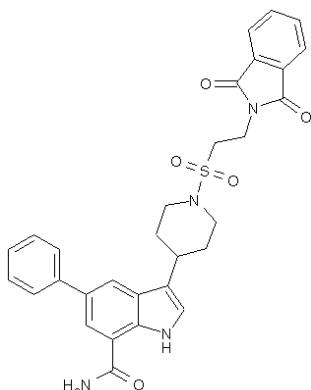
L C / M S : m / z 326.0 (M + H)、R t 1.60 分。

【0167】

50

(20) 3 - (1 - {[2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - 2H - イソインドール - 2 - イル)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化32】



10

5 - フェニル - 3 - (4 - ピペリジニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド (84.8 mg、0.265 mmol) の 0^o での CH₂Cl₂ 中溶液にトリエチルアミン (0.15 mL、1.06 mmol) および 2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - 2H - イソインドール - 2 - イル)エタンスルホニルクロリド (87.03 mg、0.32 mmol) を添加した。反応混合物を 0^o で 30 分間攪拌した。反応混合物を CH₂Cl₂ と水との間で分配させた。有機層を分取し、水性層を CH₂Cl₂ (2 ×) で抽出した。合わせた有機相をブライインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧除去して、粗生成物 (90 mg、61%) を得た。

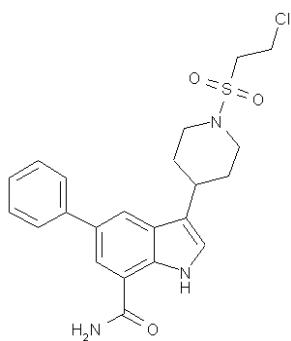
20

LC/MS m/z 557.2 (M + H)。

【0168】

(21) 3 - {1 - [(2 - クロロエチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化33】



30

5 - フェニル - 3 - (4 - ピペリジニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド (65 mg、0.2 mmol) の 0^o での CH₂Cl₂ (5 mL) 中溶液にトリエチルアミン (0.11 mL、0.8 mmol) および 2 - クロロエタンスルホニルクロリド (0.042 mL、0.4 mmol) を添加した。0^o で 30 分間攪拌した後、反応混合物を CH₂Cl₂ と水との間で分配させた。有機層を分取し、水性層を CH₂Cl₂ (2 ×) で抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧除去した。得られた残留物を SPE Cartridge (アミノプロピル NH₂、500 mg / 6 mL) による濾過により精製して所望の生成物 (26 mg、32%) を得た。

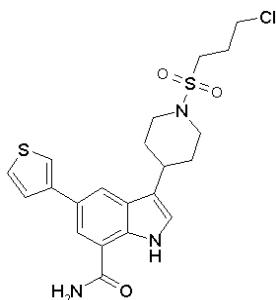
40

LC/MS m/z 445.0 (M + H)。

【0169】

(22) 3 - {1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - (3 - チエニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化34】



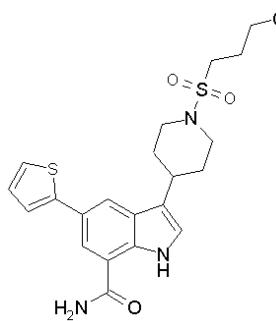
中間体11の一般的な方法に従って標記化合物を製造した。3-(4-ピペリジニル)-5-(3-チエニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(220mg、0.67mmol)とトリエチルアミン(0.4mL、2.68mmol)および3-クロロプロピルスルホニルクロリド(0.12mL、1.01mmol)を反応させて標記化合物(117mg、37%)を得た。

LC/MS: m/z 466.0 (M+H)、Rt 2.18分。

【0170】

(23) 3-{1-[(3-クロロプロピル)スルホニル]-4-ピペリジニル}-5-(2-チエニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化35】



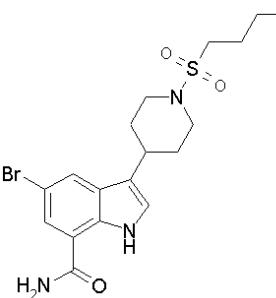
中間体11の一般的な方法に従って標記化合物を製造した。3-(4-ピペリジニル)-5-(3-チエニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(275mg、0.84mmol)とトリエチルアミン(0.35mL、2.52mmol)および3-クロロプロピルスルホニルクロリド(0.4mL、1.68mmol)を反応させて標記化合物(250mg、64%)を得た。

LC/MS: m/z 466.2 (M+H)、Rt 2.22分。

【0171】

(24) 5-ブロモ-3-{1-[(3-クロロプロピル)スルホニル]-4-ピペリジニル}-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化36】



中間体11の一般的な方法に従って標記化合物を製造した。5-ブロモ-3-(4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(875mg、2.72mmol)とトリエチルアミン(2.27mL、16.32mmol)および3-クロロプロピルスルホニルクロリド(0.64mL、5.44mmol)を反応させて標記化合物(656m

10

20

30

40

50

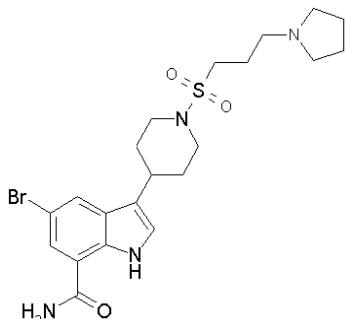
g、52%を得た。

L C / M S : m / z 462.0 (M + H)、R t 2.15分。

【0172】

(25) 5 - ブロモ - 3 - { [3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化37】



10

実施例2に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、5 - ブロモ - 3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - カルボキシアミド (656 mg、1.41 mmol) およびピロリジン (505 mg、7.05 mmol) を K₂CO₃ (389.16 mg、2.82 mmol) の存在下にて反応させた。得られた残留物を、10%B ~ 80%B (ここで、A = H₂O (0.1%トリフルオロ酢酸) および B = CH₃CN (0.1%トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相HPLCにより精製して、標記化合物 (600 mg、87%)を得た。

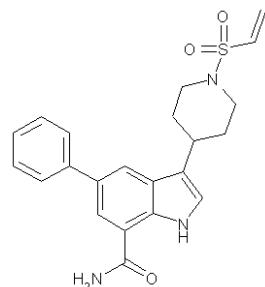
20

L C / M S : m / z 497.4 (M + H)、R t 1.57分。

【0173】

(26) 3 - [1 - (エテニルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化38】



30

5 - フェニル - 3 - (4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (260 mg、0.8 mmol) の 0° での CH₂Cl₂ 中溶液にトリエチルアミン (0.44 mL、3.2 mmol) および 2 - クロロエチルスルホニルクロリド (0.168 mL、1.6 mmol) を添加した。反応混合物を 0° で 30 分間攪拌した。反応混合物を CH₂Cl₂ (100 mL) と水 (50 mL)との間で分配させた。有機層を分取し、水性層を CH₂Cl₂ (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧除去し、SPE Cartridge (アミノプロピル NH₂、500 mg / 6 mL) による濾過により精製して、標記化合物 (245 mg、75%)を得た。

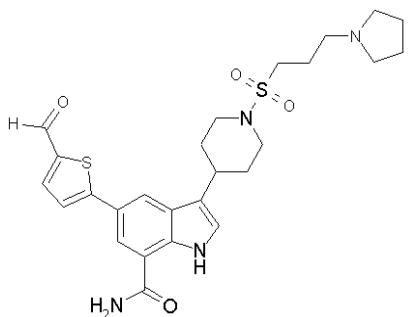
40

L C M S m / z 410 (M + H)。

【0174】

(27) 5 - (5 - ホルミル - 2 - チエニル) - 3 - { [3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化 3 9】



10

5 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - チエニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (14.4 mg, 0.027 mmol) の THF (5 mL) 中溶液に MnO₂ (71.7 mg, 0.81 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した後、セライトパッドで濾過した。濾液を回収し、減圧濃縮して、粗生成物 (8.3 mg, 58%) を得、これをそれ以上精製せずに次工程で使用した。

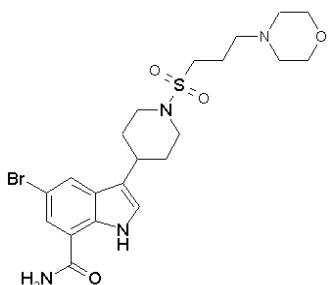
L C / M S : m / z 529.4 (M + H), R t 1.67 分。

【0175】

(28) 5 - ブロモ - 3 - (1 - { [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

20

【化 4 0】



実施例 2 に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、5 - ブロモ - 3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - カルボキシアミド (1.81 mmol) およびモルホリン (0.8 mL, 9.05 mmol) を K₂CO₃ (500 mg, 3.62 mmol) の存在下にて反応させた。得られた残留物を was 、 10% B ~ 80% B (ここで、 A = H₂O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH₃CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相 HPLC により精製して、標記化合物 (426 mg, 51%) を得た。

30

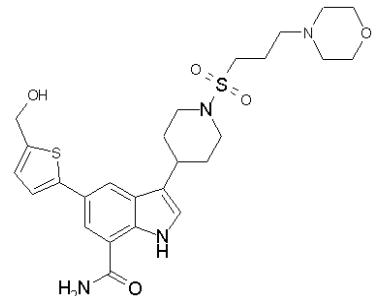
L C / M S : m / z 462.2 (M + H), R t 2.14 分

【0176】

(29) 5 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - チエニル] - 3 - (1 - { [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

40

【化 4 1】



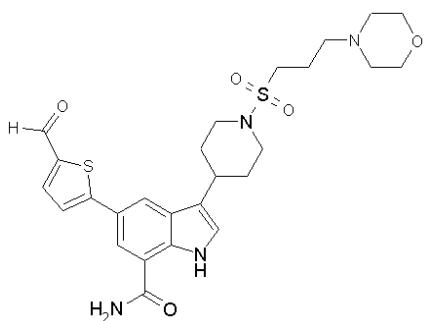
50

中間体 16 の一般的な方法に従って標記化合物を製造した。かくして、ジオキサン（3 mL）および水（1 mL）中の5-[プロモ-3-（1-[3-（4-モルホリニル）プロピル]スルホニル）-4-ピペリジニル]-1H-インドール-7-カルボキシアミド（400 mg、0.78 mmol）、ならびに[5-（ヒドロキシメチル）-2-チエニル]ボロン酸（493 mg、3.12 mmol）、Pd(PPh₃)₄（90 mg、10%）および炭酸カリウム（861 mg、6.24 mmol）を反応させて、所望の生成物を形成し、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン、1/1）により精製して、所望の生成物（83 mg、20%）を得た。

LC/MS: m/z 547.4 (M+H)、Rt 1.38分。

【0177】

(30) 5-（5-ホルミル-2-チエニル）-3-（1-[3-（4-モルホリニル）プロピル]スルホニル）-4-ピペリジニル]-1H-インドール-7-カルボキシアミド
【化42】

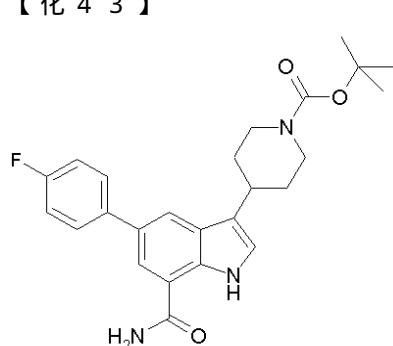


5-[(5-（ヒドロキシメチル）-2-チエニル）-3-（1-[3-（4-モルホリニル）プロピル]スルホニル）-4-ピペリジニル]-1H-インドール-7-カルボキシアミド（82.5 mg、0.015 mmol）のTHF（10 mL）中溶液にMnO₂（391 mg、4.5 mmol）を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した後、セライトパッドで濾過した。濾液を回収し、減圧濃縮して、粗生成物（60 mg、73%）を得、これをそれ以上精製せずに次工程で使用した。

LC/MS: m/z 545.0 (M+H)、Rt 1.62分。

【0178】

(31) 4-[(7-（アミノカルボニル）-5-（4-フルオロフェニル）-1H-インドール-3-イル）-1-ピペリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル
【化43】



中間体 16 の一般的な方法に従って標記化合物を製造した。かくして、ジオキサン（3 mL）および水（1 mL）中の4-[(7-（アミノカルボニル）-5-ブロモ-1H-インドール-3-イル）-1-ピペリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル（100 mg、0.24 mmol）、ならびに（4-フルオロフェニル）ボロン酸（134 mg、0.98 mmol）、Pd(PPh₃)₄（28 mg、10%）および炭酸カリウム（265 mg、1.92 mmol）を反応させて所望の生成物を形成し、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン、1/1）により精製して、所望の生成物（92.8 mg、90%）を得た。

10

20

30

40

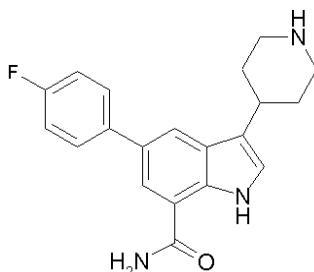
50

L C / M S : m / z 339.4 (M + H)、R t 2.92分。

【0179】

(32) 5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化44】



10

4 - [7 - (アミノカルボニル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 - ピペリジンカルボン酸 1,1 - ジメチルエチル (92.9 g、0.205 mmol) のメタノール (10 mL) 中溶液にジオキサン中の HCl (4 M、2.01 mL) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧蒸発させ、得られた残留物を酢酸エチル (50 mL) および 5% NaOH 水溶液 (50 mL) との間で分配させた。水性層を酢酸エチル (2 × 50 mL) で洗浄し、合わせた有機相を乾燥させ、減圧濃縮して、所望の生成物 (55.9 mg、78%)を得、これをそれ以上精製せずに次工程で使用した。

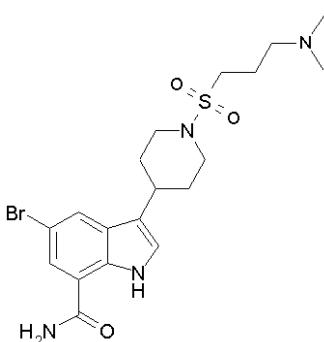
20

L C / M S : m / z 338.6 (M + H)、R t 1.53分。

【0180】

(33) 5 - ブロモ - 3 - {1 - {[3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル} - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化45】



30

実施例2に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、5 - ブロモ - 3 - {1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 1 H - インドール - カルボキシアミド (434 mg、0.93 mmol) および THF 中 2 M のジメチルアミン (7 mL、14 mmol) を K₂CO₃ (650 mg、4.7 mmol) および NaI (10 mg) の存在下にて反応させた。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H₂O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH₃CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相 HPLC により精製して、標記化合物 (220 mg、50%)を得た。

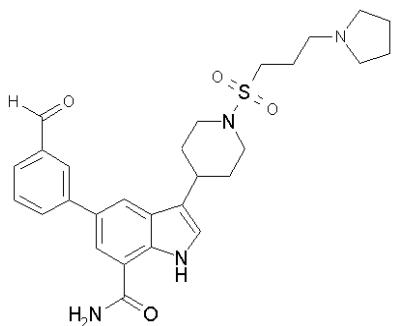
40

L C / M S : m / z 471.4 (M + H)、R t 1.39分。

【0181】

(34) 5 - (3 - ホルミルフェニル) - 3 - {1 - {[3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル} - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化 4 6】



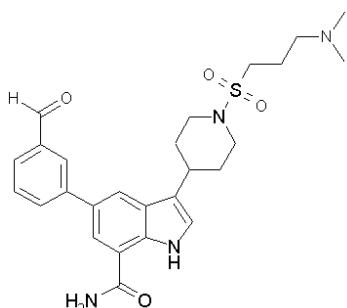
5-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-(1-{[3-(1-ピロリジニル)プロピル]スルホニル}-4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(250mg、0.477mmol)のTHF(60mL)中溶液にMnO₂(1.3g、14.30mmol)を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した後、セライトパッドで濾過した。濾液を回収し、減圧濃縮して、粗生成物(150mg、60%)を得、これをそれ以上精製せずに次工程で使用した。

L C / M S : m / z 525.6 (M + H)、R t 1.50 分。

【 0 1 8 2 】

(35) 3-(1-{[3-(ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル}-4-ピペリジニル)-5-(3-ホルミルフェニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化 4 7】



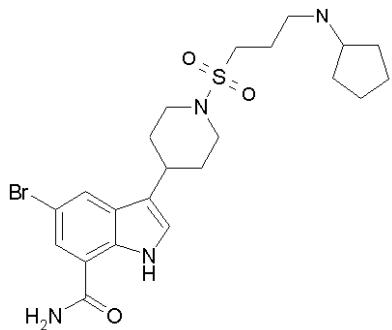
3 - (1 - {[3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - [3 - (ヒドロキシメチル)フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (23.0 mg、0.47 mmol) の THF (60 mL) 中溶液に MnO₂ (1.3 g、14.05 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した後、セライトパッドで濾過した。濾液を回収し、減圧濃縮して、粗生成物 (15.0 mg、65%) を得、これをそれ以上精製せずに次工程で使用した。

L C / M S : m / z 499.6 (M + H)、R t 1.55分。

【 0 1 8 3 】

(36) 5-ブロモ-3-(1-[3-(シクロペンチルアミノ)プロピル]スルホニル)-4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化 4 8】



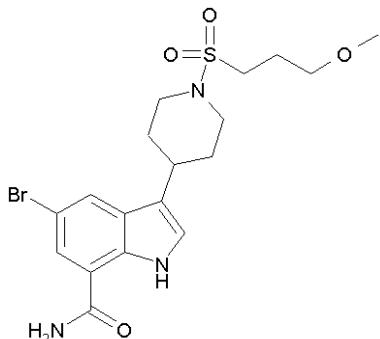
実施例 2 に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、5 - ブロモ - 3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - カルボキシアミド (2.00 g、4.320 mmol) およびシクロペンチルアミン (2.73 mL、21.6 mmol) を K_2CO_3 (2.4 g、17.3 mmol) および NaI (80 mg、0.433 mmol) の存在下にて反応させた。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残留物を 10% B ~ 80% B (ここで、A = H_2O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH_3CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相 HPLC により精製して、標記化合物 (176 mg、8%)を得た。

LC / MS : m/z 513.2 ($M + H$)、Rt 1.54 分。

【0184】

(37) 5 - ブロモ - 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化49】



10

20

5 - ブロモ - 3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (23 mg、0.050 mmol)、0.1 M の $NaOMe$ (1 mL) のメタノール (1 mL) 中混合物を一夜還流させた。反応混合物を濃縮し、逆相 HPLC (水 / CH_3CN 、0.1% TFA 10 ~ 90%) により精製して、標記化合物 (18.0 mg、78%)を得た。

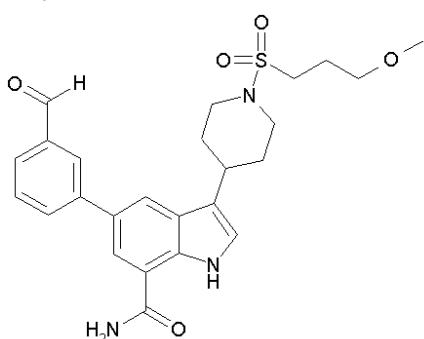
LC / MS : 458.2 r.t : 2.13 分。

【0185】

(38) 5 - (3 - ホルミルフェニル) - 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

30

【化50】



40

5 - ブロモ - 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (420 mg、0.9 mmol) のジオキサン (6.0 mL) および水 (2.0 mL) 中溶液に(3 - ホルミルフェニル)ボロン酸 (750.0 mg、5.0 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (100.0 mg、10%) および炭酸セシウム (800 mg、1.8 mmol) を添加した。反応混合物を Smi th 合成器マイクロ波にて 160 度 20 分間加熱した。溶媒をすべて減圧蒸発させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン、1 / 1) により精製して、所望の生成物 (300.0 mg、70%)を得た。

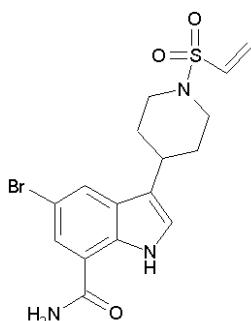
LC / MS : m/z 484.2 ($M + H$)、Rt 2.06 分。

50

【0186】

(39) 5 - ブロモ - 3 - [1 - (エテニルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化51】



10

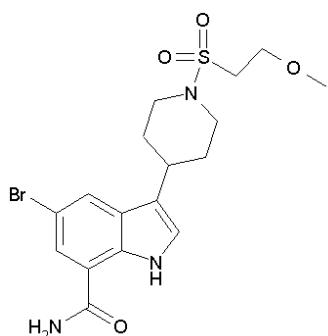
5 - ブロモ - 3 - (4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (500 mg、1.3 mmol) の室温での塩化メチレン中溶液にトリエチルアミン (0.44 mL、3.2 mmol) および 2 - クロロエチルスルホニルクロリド (0.168 mL、1.6 mmol) を添加した。反応混合物を 30 分間攪拌した。溶媒を除去し、残留物をコンビフラッシュにより精製して、標記化合物 (150 mg、75%) を得た。

LCMS m/z 413.8 (M+H)、1.96 分。

【0187】

(40) 5 - ブロモ - 3 - (1 - {[2 - (メチルオキシ)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化52】



20

30

5 - ブロモ - 3 - [1 - (エテニルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (150 mg、0.36 mmol) 、ナトリウムメトキシドのメタノール (25%、1.0 mL) およびメタノール (2.0 mL) 中混合物を 80 度で 1 時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物をコンビフラッシュにより精製して、標記化合物 (100.0 mg、63%) を得た。

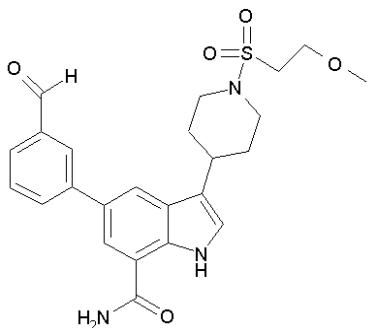
LC / MS : 444.4 r.t : 1.90 分。

【0188】

(41) 5 - (3 - ホルミルフェニル) - 3 - (1 - {[2 - (メチルオキシ)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

40

【化 5 3】



10

5 - プロモ - 3 - (1 - { [2 - (メチルオキシ) エチル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (1 0 0 m g 、 0 . 2 2 m m o l) のジオキサン (3 . 0 m L) および水 (1 . 0 m l) 中溶液に (3 - ホルミルフェニル) ボロン酸 (1 8 6 m g 、 1 . 2 5 m m o l) 、 P d (P P h₃)₄ (2 5 . 0 m g 、 1 0 %) および炭酸セシウム (2 0 0 m g 、 0 . 4 5 m m o l) を添加した。反応混合物を S m i t h 合成器マイクロ波にて 1 6 0 ° で 2 0 分間加熱した。溶媒をすべて減圧蒸発させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン、 1 / 1) により精製して、所望の生成物 (5 0 . 0 m g 、 4 8 %) を得た。

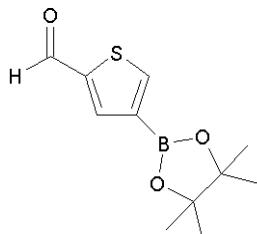
L C / M S : m / z 470.4 (M + H)、R t 1.95分。

【 0 1 8 9 】

(4 2) 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボラン - 2 - イル) - 2 - チオフェンカルバルデヒド

20

【化 5 4】



30

D M E (1 8 m L) 中の 4 - プロモ - 2 - チオフェンカルバルデヒド (5 0 0 m g 、 2 . 6 1 m m o l) にビス(ピナコラト)ジボラン (8 6 5 m g 、 3 . 4 0 3 m m o l) 、カリウム 酢酸塩 (6 6 7 m g 、 6 . 8 1 m m o l) および P d C l₂(d p p f) (9 6 m g 、 0 . 1 3 1 m m o l) を添加した。反応混合物をマイクロ波により 1 5 0 °で 2 0 分間加熱した。次いで、溶媒をすべて蒸発させた。残留物を酢酸エチル (1 0 0 m L) と水 (1 0 0 m L) との間で分配させた。水層を酢酸エチル (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、M g₂S O₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を C o m b i f l a s h (ヘキサン / 酢酸エチル、 1 % ~ 3 0 % 酢酸エチル、 2 0 分) により精製して、標記化合物 (5 5 0 m g 、 8 8 %) を得た。

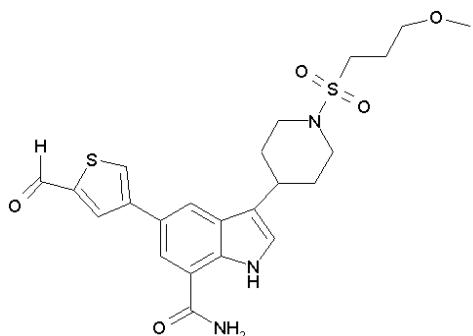
L C / M S : m / z 、 2 3 8 . 2 (M + H) 、 1 . 8 8 分。

40

【 0 1 9 0 】

(43) 5-(5-ホルミル-3-チエニル)-3-(1-[3-(メチルオキシ)プロピル]スルホニル}-4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化 5 5】



10

ジオキサン（4.5 mL）および水（1.5 mL）の混合液中の5-ブロモ-3-（1-[3-（メチルオキシ）プロピル]スルホニル）-4-ピペリジニル）-1H-インドール-7-カルボキシアミド（170 mg、0.37 mmol）に4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル）-2-チオフェンカルバルデヒド（265.2 mg、1.11 mmol）、炭酸カリウム（309 mg、2.22 mmol）およびPd(PPh₃)₄（44.2 mg、0.04 mmol）を添加した。反応混合物をマイクロ波により150で20分間加熱した。次いで、溶媒をすべて蒸発させた。残留物を酢酸エチル（50 mL）と水（50 mL）との間で分配させた。水層を酢酸エチル（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（50 mL）で洗浄し、Mg₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をCombiFlash（ジクロロメタン/メタノール、1%~40%メタノール、25分）により精製して、標記化合物（110 mg、61%）を得た。

20

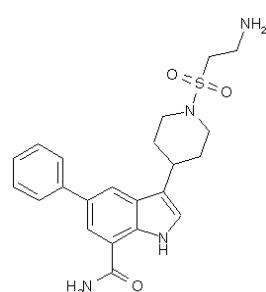
LC/MS: m/z、490.2 (M+H)、2.00分。

【0191】

実施例

(1) 3-{1-[(2-アミノエチル)スルホニル]-4-ピペリジニル}-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化 5 6】



30

3-（1-{[2-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）エチル]スルホニル}-4-ピペリジニル）-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド（70 mg、0.13 mmol）の室温でのEtOH（2 mL）中溶液にヒドラジン（0.3 mL）を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、得られた残留物を、10% B~80% B（ここで、A = H₂O（0.1% トリフルオロ酢酸）およびB = CH₃CN（0.1% トリフルオロ酢酸））で溶離する逆相HPLCにより精製して、標記化合物（26.9 mg、50%）を得た。

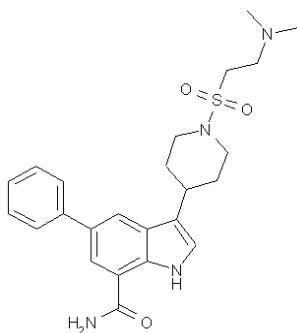
40

LC/MS m/z 427.0 (M+H)。

【0192】

(2) 3-（1-{[2-（ジメチルアミノ）エチル]スルホニル}-4-ピペリジニル）-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化57】



10

3 - { 1 - [(2 - クロロエチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (26 m g 、 0.063 m m o l) の C H₃C N (5 m L) 中溶液にジメチルアミン (0.16 m L 、 0.315 m m o l) 、 K₂C O₃ (35 m g 、 0.252 m m o l) および N a I (cat. 0.5 m g) を添加した。反応混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧除去した。残留物を酢酸エチルと水との間で分配させた。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧除去した。得られた残留物を逆相 H P L C (C H₃C N / 水、 0.1% T F A) により精製して、標記化合物 (14 m g 、 48%) を得た。

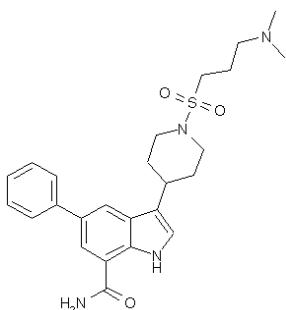
L C / M S m / z 455.2 (M + H) 。

【0193】

20

(3) 3 - { 1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化58】



30

実施例 2 に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、 3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (47 m g 、 0.1 m m o l) およびジメチルアミン (T H F 中 2.0 M 、 0.5 m L 、 0.5 m m o l) を K₂C O₃ (55.2 m g 、 0.4 m m o l) および N a I (Cat. 1.51 m g) の存在下にて反応させた。得られた残留物を、 10% B ~ 80% B (ここで、 A = H₂O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = C H₃C N (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相 H P L C により精製して、 標記化合物 (8.7 m g 、 19%) を得た。

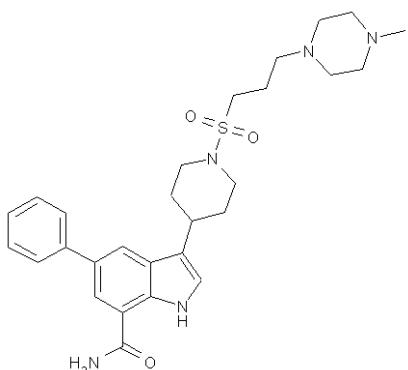
40

L C / M S m / z 469.0 (M + H) 。

【0194】

(4) 3 - { 1 - { [3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化 5 9】



10

実施例 2 に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (65 mg、0.14 mmol) および 1 - メチルピペラジン (70.5 mg、0.7 mmol) を K_2CO_3 (77.3 mg、0.56 mmol) および Na I (Cat. 2.13 mg) の存在下にて反応させた。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H_2O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH_3CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相 HPLC により精製して、標記化合物 (52.7 mg、71%)を得た。

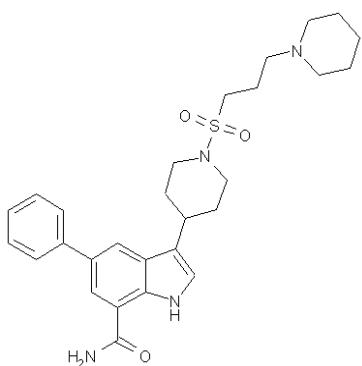
LC / MS m/z 524.2 (M + H)。

20

【0195】

(5) 5 - フェニル - 3 - (1 - {[3 - (1 - ピペリジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化 6 0】



30

実施例 2 に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (62 mg、0.13 mmol) およびピペリジン (55.25 mg、0.65 mmol) を K_2CO_3 (72 mg、0.56 mmol) および Na I (Cat. 2.0 mg) の存在下にて反応させた。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H_2O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH_3CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相 HPLC により精製して、標記化合物 (31.5 mg、46%)を得た。

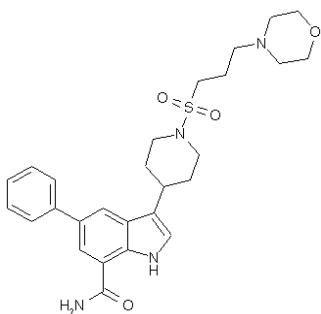
LC / MS m/z 509.2 (M + H)。

40

【0196】

(6) 3 - (1 - {[3 - (4 - モルホリニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化 6 1】



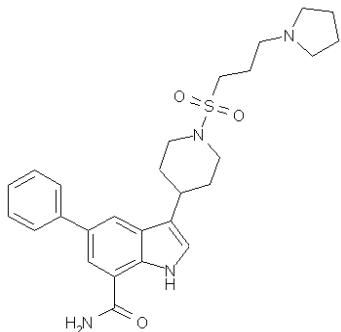
実施例 2 に概略記載したアミノスルホニアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (6.0 mg, 0.13 mmol) およびモルホリン (56.63 mg, 0.65 mmol) を K_2CO_3 (77 mg, 0.56 mmol) および NaI (Cat. 2.13 mg) の存在下にて反応させた。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H_2O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH_3CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相 HPLC により精製して、標記化合物 (20 mg, 30%) を得た。

L C / M S m / z 511.0 (M + H) .

〔 0 1 9 7 〕

(7) 5-フェニル-3-(1-[3-(1-ピロリジニル)プロピル]スルホニル)-4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化 6 2】



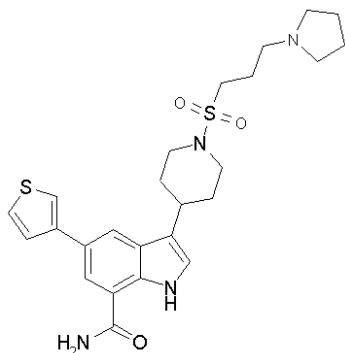
実施例 2 に概略記載したアミノスルホニアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (60 mg, 0.13 mmol) およびピロリジン (46.2 mg, 0.65 mmol) を K_2CO_3 (77 mg, 0.56 mmol) および N a I (Cat. 2.13 mg) の存在下にて反応させた。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H_2O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH_3CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相 HPLC により精製して、標記化合物 (27 mg, 42%) を得た。

L C / M S m / z 495.4 (M + H) .

【 0 1 9 8 】

(8) 3-(1-[3-(1-ピロリジニル)プロピル]スルホニル)-4-ピペリジニル)-5-(3-チエニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化63】



10

実施例2に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - {1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (55 mg、0.12 mmol) およびピロリジン (42.6 mg、0.60 mmol) を K_2CO_3 (84.6 mg、0.24 mmol) および NaI (Cat. 5 mg) の存在下にて反応させた。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H_2O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH_3CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相HPLCにより精製して、標記化合物 (23.2 mg、39%)を得た。

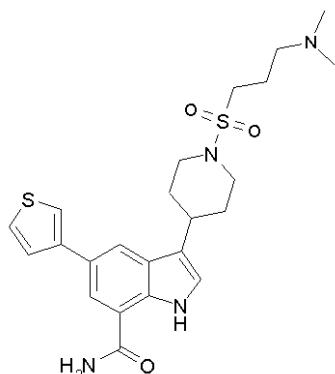
20

L C / M S : m / z 501.4 ($M + H$) R t 1.66 分。

【0199】

(9) 3 - (1 - {[3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化64】



30

実施例2に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - {1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (50 mg、0.12 mmol) および THF 中 2 M のジメチルアミン (0.3 mL、0.60 mmol) を K_2CO_3 (84.6 mg、0.24 mmol) および NaI (Cat. 5 mg) の存在下にて反応させた。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H_2O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH_3CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相HPLCにより精製して、標記化合物 (17.1 mg、30%)を得た。

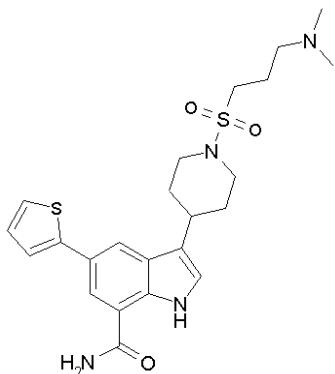
40

L C / M S : m / z 475.4 ($M + H$) R t 1.64 分。

【0200】

(10) 3 - (1 - {[3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化65】



10

実施例2に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - {1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (50 mg、0.12 mmol) および THF 中 2 M のジメチルアミン (0.3 mL、0.60 mmol) を K₂CO₃ (74 mg、0.55 mmol) および NaI (Cat. 5 mg) の存在下にて 80 °C で反応させた。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H₂O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH₃CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相 HPLC により精製して、標記化合物 (35 mg、61%) を得た。

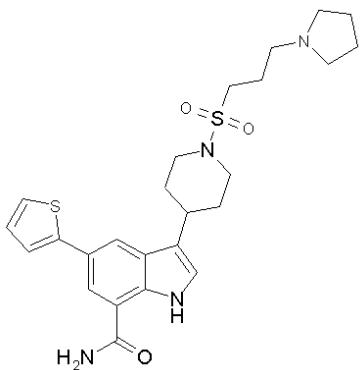
20

LC/MS : m/z 475.4 (M + H) R t 1.55 分。

【0201】

(11) 3 - (1 - {[3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化66】



30

実施例2に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - {1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (50 mg、0.12 mmol) および ピロリジン (45 uL、0.60 mmol) を K₂CO₃ (74 mg、0.55 mmol) および NaI (Cat. 5 mg) の存在下にて 80 °C で反応させた。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H₂O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH₃CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相 HPLC により精製して、標記化合物 (41.2 mg、68%) を得た。

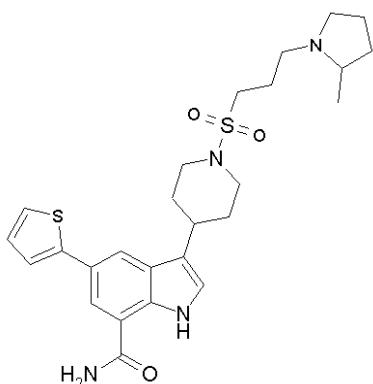
40

LC/MS : m/z 501.4 (M + H) R t 1.57 分。

【0202】

(12) 3 - (1 - {[3 - (2 - メチル - 1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化67】



10

実施例2に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - {1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (50 mg、0.12 mmol) および 2 - メチルピロリジン (56 uL、0.60 mmol) を K₂CO₃ (74 mg、0.55 mmol) および NaI (Cat. 5 mg) の存在下にて 80 で反応させた。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H₂O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH₃CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相HPLCにより精製して、標記化合物 (36.5 mg、59%)を得た。

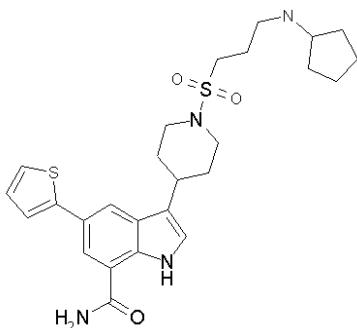
20

LC / MS : m / z 515.4 (M + H) R t 1.60 分。

【0203】

(13) 3 - (1 - {[3 - (シクロペンチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化68】



30

実施例2に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - {1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (50 mg、0.12 mmol) およびシクロペンチルアミン (54 uL、0.60 mmol) を、DMF 中、K₂CO₃ (74 mg、0.55 mmol) および NaI (Cat. 5 mg) の存在下にて 120 で反応させた。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H₂O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH₃CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相HPLCにより精製して、標記化合物 (27.2 mg、44%)を得た。

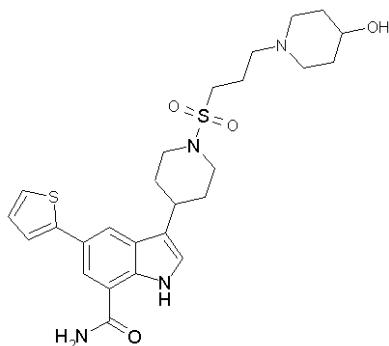
40

LC / MS : m / z 515.4 (M + H) R t 1.60 分。

【0204】

(14) 3 - (1 - {[3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化69】



10

実施例2に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (50 mg、0.12 mmol) および 4 - ピペリジノール (55.6 mg、0.60 mmol) を、DMF 中、K₂CO₃ (74 mg、0.55 mmol) および NaI (Cat. 5 mg) の存在下にて 120 °C で反応させた。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H₂O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH₃CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相HPLCにより精製して、標記化合物 (32.3 mg、51%)を得た。

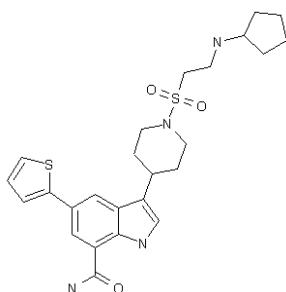
LC/MS : m/z 531.4 (M + H) R t 1.43 分。

20

【0205】

(15) 3 - (1 - {[2 - (シクロヘンチルアミノ)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化70】



30

中間体11の方法に従って、3 - { 1 - [(2 - クロロエチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミドを製造した。3 - (4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (30 mg、0.09 mmol) とトリエチルアミン (0.04 mL、0.27 mmol) および 2 - クロロエチルスルホニルクロリド (0.02 mL、0.18 mmol) を反応させて、3 - { 1 - [(2 - クロロエチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミドを得、これをそれ以上精製せずに次工程で使用した。

実施例2に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(2 - クロロエチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (0.09 mmol) およびシクロヘンチルアミン (0.04 mL、0.45 mmol) を K₂CO₃ (44 mg、0.45 mmol) および NaI (Cat. 5 mg) の存在下にて反応させた。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H₂O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH₃CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相HPLCにより精製して、標記化合物 (14 mg、39%)を得た。

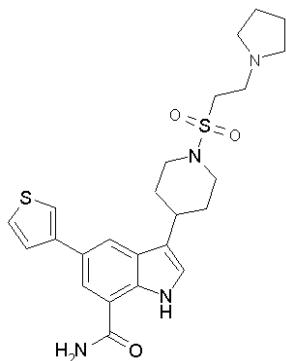
LC/MS : m/z 501.4 (M + H) R t 1.73 分。

【0206】

50

(16) 3 - (1 - {[2 - (1 - ピロリジニル)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化71】



10

中間体11の方法に従って、3 - {1 - [(2 - クロロエチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミドを製造した。3 - (4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド(30mg、0.09mmol)とトリエチルアミン(0.025mL、0.18mmol)および2 - クロロエチルスルホニルクロリド(0.012mL、1.08mmol)を反応させて、3 - {1 - [(2 - クロロエチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミドを得、これをそれ以上精製せずに次工程で使用した。

20

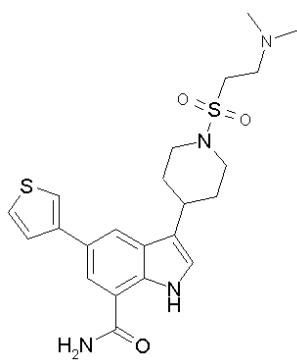
実施例2に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - {1 - [(2 - クロロエチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド(0.09mmol)およびピロリジン(0.03mL、0.45mmol)をK₂CO₃(44mg、0.45mmol)およびNaI(Cat. 5mg)の存在下にて反応させた。得られた残留物を、10%B~80%B(A = H₂O(0.1%トリフルオロ酢酸)およびB = CH₃CN(0.1%トリフルオロ酢酸))で溶離する逆相HPLCにより精製して、標記化合物(12.4mg、28%)を得た。

30

L C / M S : m / z 487.2 (M + H) R t 1.63分。

(17) 3 - (1 - {[2 - (ジメチルアミノ)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化72】



40

中間体11の方法に従って、3 - {1 - [(2 - クロロエチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミドを製造した。3 - (4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド(30mg、0.09mmol)とトリエチルアミン(0.025mL、0.18mmol)および2 - クロロエチルスルホニルクロリド(0.012mL、1.08mmol)を反応させて、3 - {1 - [(2 - クロロエチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミドを得、これをそれ以上精製せ

50

ずに次工程で使用した。

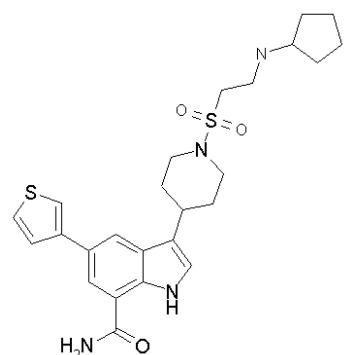
実施例 2 に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(2 - クロロエチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (0.09 mmol) および THF 中 2 M のジメチルアミン (0.225 mL, 0.45 mmol) を K₂CO₃ (44 mg, 0.45 mmol) および NaI (Cat. 5 mg) の存在下にて反応させた。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H₂O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH₃CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相 HPLC により精製して、標記化合物 (5.5 mg, 13%) を得た。

LC / MS : m/z 461.2 (M + H) R t 1.42 分。

【0207】

(18) 3 - (1 - { [2 - (シクロペンチルアミノ)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化73】



中間体 11 の方法に従って、3 - { 1 - [(2 - クロロエチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミドを製造した。3 - (4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (30 mg, 0.09 mmol) とトリエチルアミン (0.025 mL, 0.18 mmol) および 2 - クロロエチルスルホニルクロリド (0.012 mL, 0.08 mmol) を反応させて、3 - { 1 - [(2 - クロロエチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミドを得、これをそれ以上精製せずに次工程で使用した。

実施例 2 に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(2 - クロロエチル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (0.09 mmol) およびシクロペンチルアミン (0.04 mL, 0.45 mmol) を K₂CO₃ (44 mg, 0.45 mmol) および NaI (Cat. 5 mg) の存在下にて反応させた。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H₂O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH₃CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相 HPLC により精製して、標記化合物 (7.1 mg, 16%) を得た。

LC / MS : m/z 501.2 (M + H) R t 1.60 分。

【0208】

(19) 3 - [1 - { 2 - [(4 - ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]エチル } スルホニル] - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

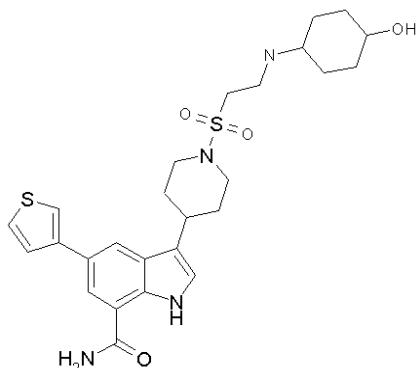
10

20

30

40

【化74】



10

中間体11の方法に従って、3-[1-[(2-クロロエチル)スルホニル]-4-ピペリジニル]-5-(3-チエニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミドを製造した。3-(4-ピペリジニル)-5-(3-チエニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(30mg、0.09mmol)とトリエチルアミン(0.025mL、0.18mmol)および2-クロロエチルスルホニルクロリド(0.012mL、1.08mmol)を反応させて、3-[1-[(2-クロロエチル)スルホニル]-4-ピペリジニル]-5-(3-チエニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミドを得、これをそれ以上精製せずに次工程で使用した。

実施例2に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3-[1-[(2-クロロエチル)スルホニル]-4-ピペリジニル]-5-(3-チエニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(0.09mmol)および4-アミノシクロヘキサノール(33.4mg、0.45mmol)をK₂CO₃(44mg、0.45mmol)およびNaI(Cat. 5mg)の存在下にて反応させた。得られた残留物を、10%B~80%B(ここで、A=H₂O(0.1%トリフルオロ酢酸)およびB=CH₃CN(0.1%トリフルオロ酢酸))で溶離する逆相HPLCにより精製して、標記化合物(3.6mg、7.7%)を得た。

20

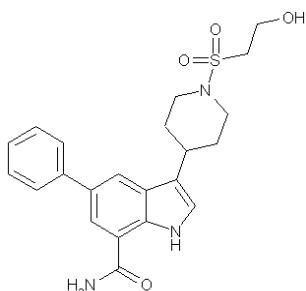
L C / M S : m / z 517.2 (M + H) R t 1.40分。

【0209】

(20) 3-[1-[(2-ヒドロキシエチル)スルホニル]-4-ピペリジニル]-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド

30

【化75】



40

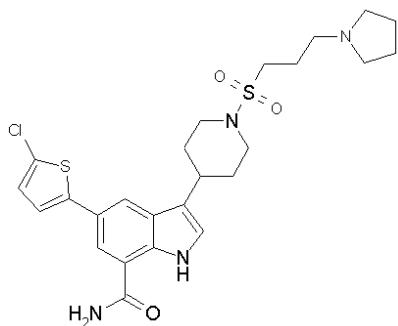
3-[1-(エテニルスルホニル)-4-ピペリジニル]-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド(26mg、0.063mmol)および6MのNaOH水溶液(0.2mL)のDMSO中混合物を80℃に一夜加熱した。その後、反応混合物を濾過し、逆相HPLC(水/CH₃CN、0.1%TFA 3~70%)により精製して、標記化合物(16mg、59%)を得た。

L C / M S : 428.2 r.t : 1.79分。

【0210】

(21) 5-(5-クロロ-2-チエニル)-3-[1-{[3-(1-ピロリジニル)プロピル]スルホニル}-4-ピペリジニル]-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化76】



10

中間体16に記載した一般的な方法に従って標記化合物を製造した。かくして、ジオキサン(3mL)および水(1mL)中の15-ブロモ-3-[1-{[3-(1-ピロリジニル)プロピル]スルホニル}-4-ピペリジニル]-1H-インドール-7-カルボキシアミド(95mg、0.19mmol)、ならびにジオキサン(3.0mL)および水(1.0mL)中の5-クロロ-2-チエニルボロン酸(123mg、0.76mmol)、Pd(PPh₃)₄(22.2mg、10%)および炭酸カリウム(211mg、1.52mmol)を反応させて所望の生成物を形成し、これを、10%B~80%B(ここで、A=H₂O(0.1%トリフルオロ酢酸)およびB=CH₃CN(0.1%トリフルオロ酢酸))で溶離する逆相HPLCにより精製して、標記化合物(11mg、11%)を得た。

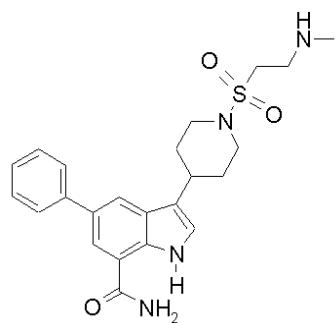
20

LC/MS: m/z 535.0 (M+H)、Rt 1.84分。

【0211】

(22)3-[1-{[2-(メチルアミノ)エチル]スルホニル}-4-ピペリジニル]-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化77】



30

3-[1-(エテニルスルホニル)-4-ピペリジニル]-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド(26mg、0.063mmol)のCH₃CN(1.0mL)中溶液にメチルアミン(19.5mg、0.63mmol)を添加した。反応溶液を80に一夜加熱した。その後、反応混合物を逆相HPLC(水/CH₃CN、0.1%TFA 10~90%)により精製して、標記化合物(15mg、54%)を得た。

40

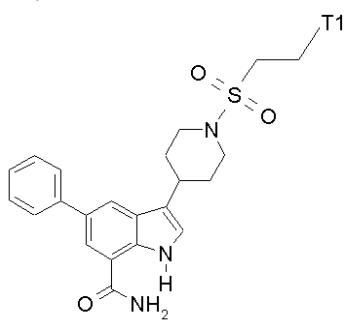
LC/MS: m/z 414.4.0 (M+H)、Rt 1.61分。

【0212】

メチルアミンに代えて適当なアミンを用いた以外は実施例22に記載した一般的な方法に従って、表1に記載の化合物を製造した。

【0213】

【化 7 8】



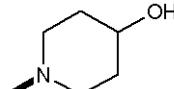
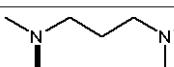
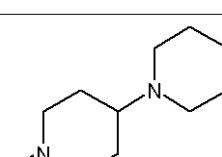
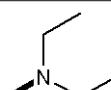
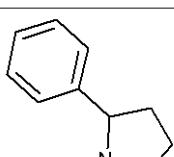
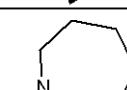
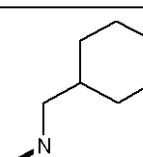
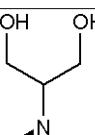
【表1-1】

表1

実施例	T 1	M S [M] ⁺	R t (分)
23		495.4	1.79
24		510.4	1.69
25		512.6	1.87
26		497.6	1.64
27		540.2	1.59
28		495.4	1.78
29		481.2	1.68
30		517.4	1.86
31		481.2	1.70

【0214】

【表1-2】

3 2		5 1 1 . 2	1 . 6 2
3 3		5 2 6 . 6	1 . 5 2
3 4		5 7 8 . 6	1 . 5 2
3 5		4 8 3 . 4	1 . 7 6
3 6		5 5 7 . 4	1 . 9 8
3 7		5 0 9 . 4	1 . 8 0
3 8		5 2 3 . 6	1 . 9 3
3 9		5 0 1 . 5	1 . 4 9
4 0		4 5 5 . 2	1 . 6 3

10

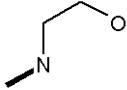
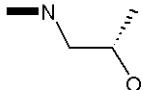
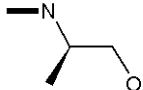
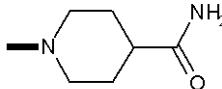
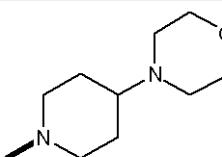
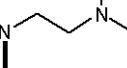
20

30

40

【0215】

【表1-3】

4 1		4 6 9 . 4	1 . 5 5
4 2		4 7 1 . 6	1 . 5 5
4 3		4 8 5 . 4	1 . 5 1
4 4		4 8 5 . 4	1 . 5 2
4 5		4 8 5 . 4	1 . 5 2
4 6		5 3 8 . 4	1 . 6 0
4 7		5 8 0 . 8	1 . 5 2
4 8		4 9 8 . 7	1 . 5 3

10

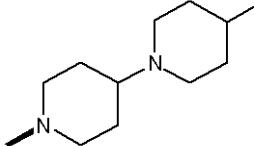
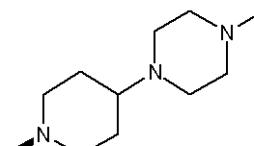
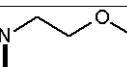
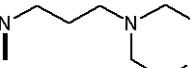
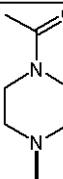
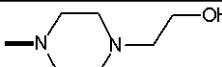
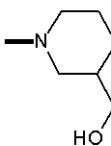
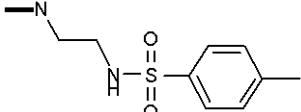
20

30

40

【0 2 1 6】

【表1-4】

49		592.4	1.61
50		593.4	1.44
51		485.7	1.85
52		554.6	1.67
53		538.7	1.71
54		540.7	1.69
55		525.6	1.70
56		624.4	1.96

10

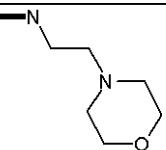
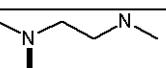
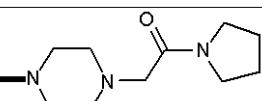
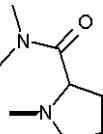
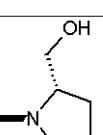
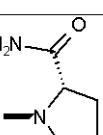
20

30

40

【0217】

【表1-5】

57		540.4	1.56
58		498.8	1.65
59		607.8	1.83
60		552.6	1.87
61		511.4	1.78
62		524.4	1.77

10

20

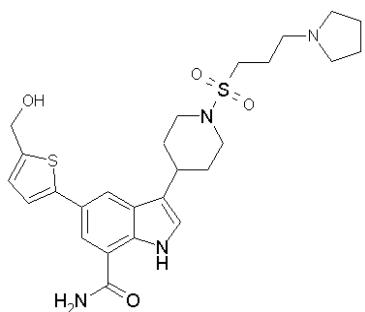
30

40

【0218】

(63)5-[5-((ヒドロキシメチル)-2-チエニル]-3-(1-{[3-(1-ピロリジニル)プロピル]スルホニル}-4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化79】



中間体16に記載した一般的な方法に従って標記化合物を製造した。かくして、ジオキサン(3mL)および水(1mL)中の5-ブロモ-3-(1-{[3-(1-ピロリジニ

50

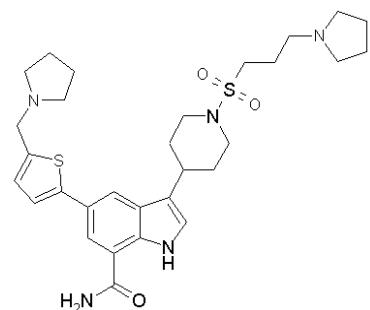
ル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (95 mg、0.19 mmol)、ならびに[5-(ヒドロキシメチル)-2-チエニル]ボロン酸 (120 mg、0.76 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (22.2 mg、10%) および炭酸カリウム (211 mg、1.52 mmol) を反応させて所望の生成物を形成し、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン、1/1)により精製して、所望の生成物 (25 mg、25%)を得た。

L C / M S : m / z 531.4 (M + H)、R t 1.44分。

【 0 2 1 9 】

(64) 5-[5-(1-ピロリジニルメチル)-2-チエニル]-3-(1-{[3-(1-ピロリジニル)プロピル]スルホニル}-4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化 8 0】



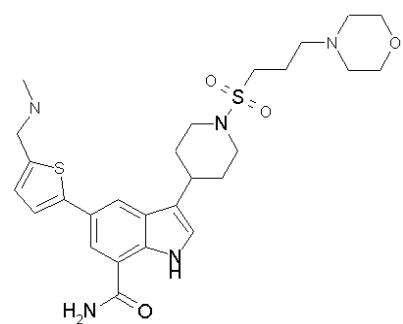
5 - (5 - ホルミル - 2 - チエニル) - 3 - (1 - {[3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド(8.3mg、0.016mmol)の塩化メチレン(5mL)中溶液にピロリジン(0.001mL、0.016mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、NaBH(OAc)₃(10.2mg、0.048mmol)を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌し、溶媒をすべて蒸発させた。Gilsonセミ分取HPLCシステムを使用し、10%B~80%B(ここで、A = H₂O(0.1%トリフルオロ酢酸)およびB = CH₃CN(0.1%トリフルオロ酢酸);ポンプにより25mL/分で注入)で溶離することにより残留物を精製して、標記化合物(7mg、92%)を得た。

L C / M S : m / z 484.4 (M + H)、R t 1.40 分。

【 0 2 2 0 】

(65) 5 - { 5 - [(メチルアミノ)メチル] - 2 - チエニル } - 3 - (1 - { [3 - (4-モルホリニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化 8 1】



5 - (5 - ホルミル - 2 - チエニル) - 3 - (1 - {[3 - (4 - モルホリニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド(2.0 mg、0.04 mmol)のMeOH / CH₂Cl₂(1 mL / 1 mL)中溶液にメチルアミン(0.11 mL、0.24 mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、NaBH₄(10.5 mg、0.24 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一夜攪

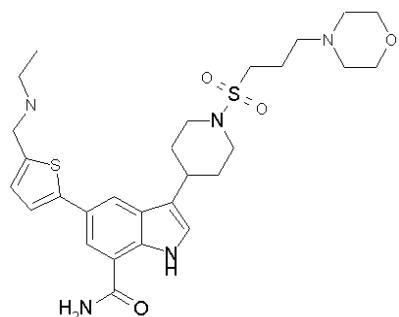
拌し、溶媒をすべて蒸発させた。G ilsonセミ分取HPLCシステムを使用し、10% B ~ 80% B（ここで、A = H₂O（0.1%トリフルオロ酢酸）およびB = CH₃CN（0.1%トリフルオロ酢酸）；ポンプにより25mL/分で注入）で溶離することにより残留物を精製して、標記化合物（13.4mg、65%）を得た。

LC/MS : m/z 560.4 (M + H)、Rt 1.46分。

【0221】

(66) 5 - { 5 - [(エチルアミノ)メチル] - 2 - チエニル } - 3 - (1 - { [3 - (4 - モルホリニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化82】



10

【0222】

5 - (5 - ホルミル - 2 - チエニル) - 3 - (1 - { [3 - (4 - モルホリニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド（20mg、0.04mmol）のMeOH / CH₂Cl₂（1mL / 1mL）中溶液にエチルアミン（0.13mL、0.24mmol）を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、NaBH₄（10.5mg、0.24mmol）を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌し、溶媒をすべて蒸発させた。G ilsonセミ分取HPLCシステムを使用し、10% B ~ 80% B（ここで、A = H₂O（0.1%トリフルオロ酢酸）およびB = CH₃CN（0.1%トリフルオロ酢酸）；ポンプにより25mL/分で注入）で溶離することにより残留物を精製して、標記化合物（11mg、52%）得た。

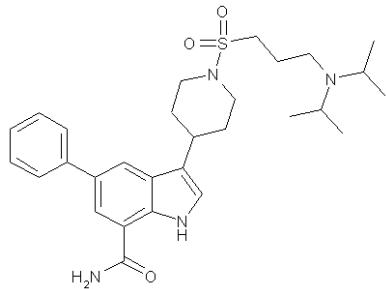
LC/MS : m/z 574.2、Rt 1.33分。

20

【0223】

(67) 3 - [1 - ({ 3 - [ビス(1 - メチルエチル)アミノ]プロピル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化83】



30

40

実施例2に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド（100mg、0.313mmol）およびN - (1 - メチルエチル) - 2 - プロパンアミン（0.22mL、1.55mmol）をK₂CO₃（172.5mg、1.28mmol）の存在下にて反応させた。得られた残留物を、10% B ~ 80% B（ここで、A = H₂O（0.1%トリフルオロ酢酸）およびB = CH₃CN（0.1%トリフルオロ酢酸））で溶離する逆相HPLCにより精製して、標記化合物（20.5mg、13%）を得た。

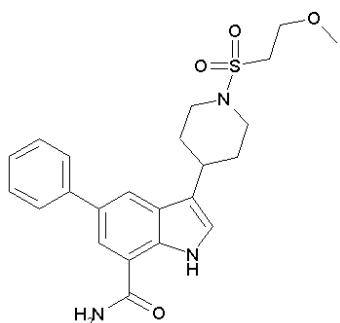
50

L C / M S : m / z 525.4 (M + H) R t 1.63分。

【0224】

(68) 3 - (1 - {[2 - (メチルオキシ)エチル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化84】



10

3 - [1 - (エテニルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド (26mg、0.063mmol)、メタノール中0.5Mのナトリウムメトキシド(0.1mL)およびメタノール(1.0mL)の混合物を60で1時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物を逆相HPLC(水 / CH₃CN、0.1% TFA 10 ~ 90%)により精製して、標記化合物(11.0mg、40%)を得た。

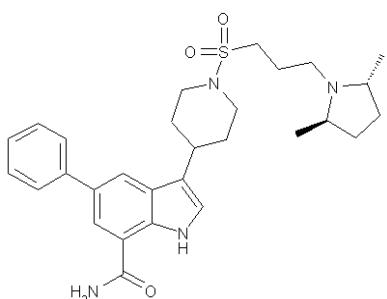
20

L C / M S : 442.4 r.t : 2.05分。

【0225】

(69) 3 - [1 - ({3 - [(2R,5R)-2,5 - ジメチル - 1 - ピロリジニル]プロピル}スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化85】



30

実施例2に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - {1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド(100mg、0.313mmol)および(2R,5R)-2,5 - ジメチルピロリジン(449mg、1.56mmol)をK₂CO₃(88.6mg、0.63mmol)およびNaI(251mg、1.56mmol)の存在下にて反応させた。得られた残留物を、10%B ~ 80%B(ここで、A = H₂O(0.1%トリフルオロ酢酸)およびB = CH₃CN(0.1%トリフルオロ酢酸))で溶離する逆相HPLCにより精製して、標記化合物(60mg、37%)を得た。

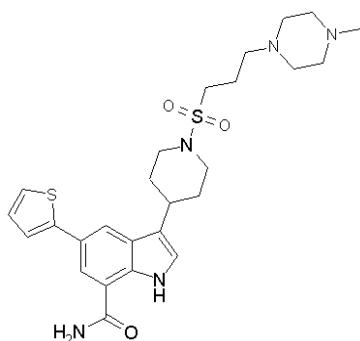
40

L C / M S : m / z 523.6 (M + H) R t 1.73分。

【0226】

(70) 3 - (1 - {[3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化 8 6】



10

実施例 2 に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (40 mg、0.13 mmol) および 1 - メチルピペラジン (0.068 mL、0.65 mmol) を K_2CO_3 (74 mg、0.65 mmol) の存在下にて反応させた。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H_2O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH_3CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相 HPLC により精製して、標記化合物 (7.0 mg、11%) を得た。

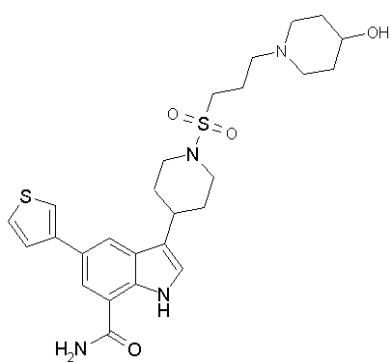
L C / M S : m / z 530.0 ($M + H$) R t 1.52 分。

【0227】

20

(71) 3 - (1 - {[3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化 8 7】



30

実施例 2 に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (40 mg、0.13 mmol) and 4 - ピペリジノール (0.068 mL、0.65 mmol) を K_2CO_3 (74 mg、0.65 mmol) の存在下にて反応させた。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H_2O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH_3CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相 HPLC により精製して、標記化合物 (8.2 mg、13%) を得た。

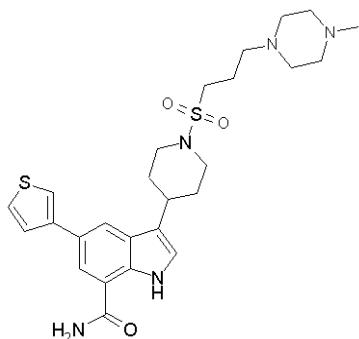
L C / M S : m / z 531.0 ($M + H$) R t 1.54 分。

【0228】

40

(72) 3 - (1 - {[3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化 8 8】



10

実施例 2 に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (40 mg、0.13 mmol) および 1 - メチルピペラジン (0.068 mL、0.65 mmol) を K_2CO_3 (74 mg、0.65 mmol) の存在下にて反応させた。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H_2O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH_3CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相 HPLC により精製して、標記化合物 (11.2 mg、17.2%) を得た。

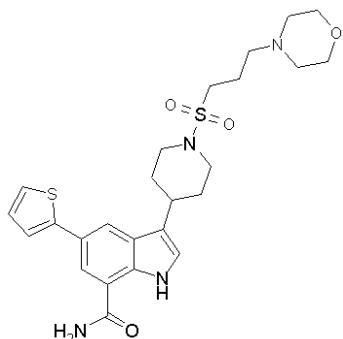
L C / M S : m / z 530.2 ($M + H$) R t 1.45 分。

【0229】

20

(73) 3 - (1 - {[3 - (4 - モルホリニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化 8 9】



30

実施例 2 に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (40 mg、0.13 mmol) およびモルホリン (0.069 mL、0.65 mmol) を K_2CO_3 (74 mg、0.65 mmol) の存在下にて反応させた。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H_2O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH_3CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相 HPLC により精製して、標記化合物 (37.3 mg、57%) を得た。

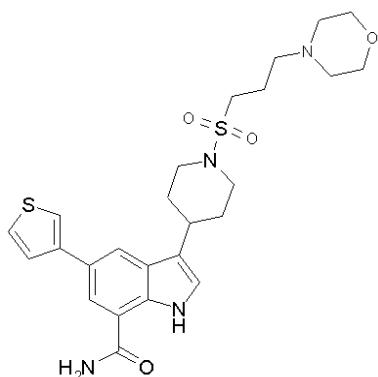
L C / M S : m / z 517.2 ($M + H$) R t 1.57 分。

40

【0230】

(74) 3 - (1 - {[3 - (4 - モルホリニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化90】



10

実施例2に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (40 mg、0.13 mmol) およびモルホリン (0.069 mL、0.65 mmol) を K_2CO_3 (74 mg、0.65 mmol) の存在下にて反応させた。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H_2O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH_3CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相HPLCにより精製して、標記化合物 (33 mg、51%)を得た。

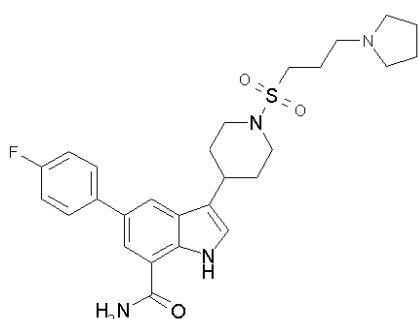
LC/MS : m/z 517.2 ($M + H$) R t 1.50分。

20

【0231】

(75) 5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化91】



30

中間体11の方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミドを製造した。5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (20 mg、0.059 mmol) とトリエチルアミン (0.03 mL、0.236 mmol) および3 - クロロプロピルスルホニルクロリド (0.03 mL、0.118 mmol) を反応させて、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミドを得、これをそれ以上精製せずに次工程で使用した。

40

実施例2に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (0.059 mmol) およびピロリジン (0.025 mL、0.295 mmol) を K_2CO_3 (37 mg、0.118 mmol) およびNaI (Cat. 2 mg) の存在下にて反応させた。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H_2O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH_3CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相HPLCにより精製して、標記化合物 (6.9 mg、23%)を得た。

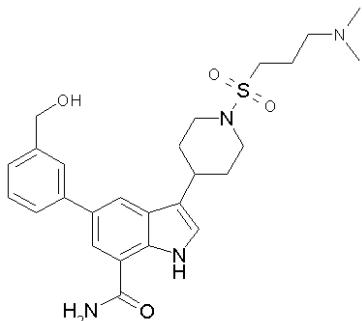
LC/MS : m/z 513.4 ($M + H$) R t 1.72分。

50

【0232】

(76) 3 - (1 - {[3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - [3 - (ヒドロキシメチル)フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化92】



10

中間体16に記載した一般的な方法に従って標記化合物を製造した。かくして、5 - ブロモ - 3 - (1 - {[3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (150 mg、0.32 mmol)、[3 - (ヒドロキシメチル)フェニル]ボロン酸 (195 mg、1.27 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (31 mg、10%) および炭酸セシウム (220 mg、0.64 mmol) を反応させて所望の生成物を形成し、これを、10% B ~ 80% B (ここで、A = H₂O (0.1% トリフォルオロ酢酸) および B = CH₃CN (0.1% トリフォルオロ酢酸)) で溶離する逆相HPLCにより精製して、所望の生成物 (230.0 mg、36%)を得た。

20

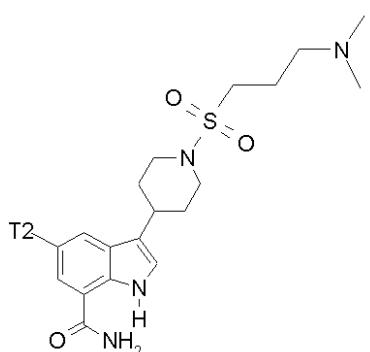
L C / M S : m / z 499.6 (M + H)、R t 1.45分。

【0233】

[3 - (ヒドロキシメチル)フェニル]ボロン酸に代えて適当なボロン酸を使用した以外は実施例76に記載した一般的な方法に従って、表2に記載の化合物を製造した。

【0234】

【化93】



30

【表2】

表2

実施例	T 2	MS [M] ⁺	R t (分)
77		499.6	1.46
78		483.2	1.74
79		526.6	1.40
80		562.2	1.42
81		459.4	1.35
82		547.4	1.38

10

20

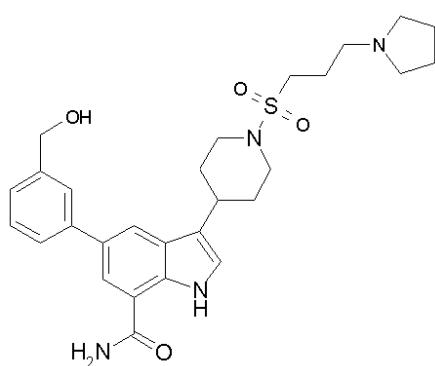
30

40

【0235】

(83)5-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-(1-{[3-(1-ピロリジニル)プロピル]スルホニル}-4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化94】



中間体16の一般的な方法に従って、標記化合物を製造した。かくして、5-プロモ-3-(1-{[3-(1-ピロリジニル)プロピル]スルホニル}-4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(150mg、0.30mmol)、[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ボロン酸(188mg、1.20mmol)、Pd(PPh₃)₄(30mg、10%)および炭酸セシウム(200mg、0.60mmol)を反応させて所

50

望の生成物を形成し、これを、10% B ~ 80% B（ここで、A = H₂O（0.1% トリフルオロ酢酸）およびB = C₂H₃CN（0.1% トリフルオロ酢酸））で溶離する逆相HPLCにより精製して、所望の生成物（280mg、44%）を得た。

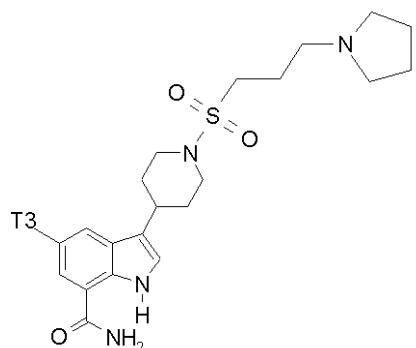
L C / M S : m/z 525.6 (M + H)、R t 1.47分。

【0236】

[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ボロン酸に代えて適当なボロン酸を使用した以外は実施例83に記載した一般的な方法に従って、表3に記載の化合物を製造した。

【0237】

【化95】



【表3】

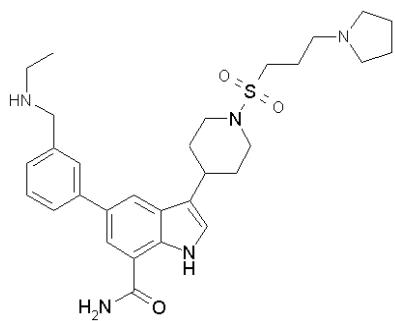
表 3

実施例	T 3	M S [M] ⁺	R t (分)
8 4		5 0 9. 4	1. 7 9
8 5		5 5 2. 6	1. 4 8
8 6		5 8 8. 2	1. 5 2
8 7		4 8 5. 4	1. 2 9
8 8		5 7 3. 2	1. 5 3
8 9		5 2 5. 0	1. 4 7

【 0 2 3 8 】

(90) 5 - { 3 - [(エチルアミノ)メチル]フェニル } - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化 9 6】



5 - (3 - ホルミルフェニル) - 3 - (1 - {[3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニアリド} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (25 mg、0.048 mmol) の MeOH / CH₂Cl₂ (1 mL / 1 mL) 中溶液に THF 中 2 M のエ

チルアミン（0.144 mL、0.288 mmol）を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、NaBH₄（12 mg、0.3 mmol）を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌し、溶媒をすべて蒸発させた。Gilsonセミ分取HPLCシステムを使用し、10% B～80% B（ここで、A = H₂O（0.1% トリフルオロ酢酸）およびB = CH₃CN（0.1% トリフルオロ酢酸）；ポンプにより25 mL / 分で注入）で溶離することにより残留物を精製して、標記化合物（11 mg、52%）を得た。

LC/MS: m/z 552.8 R_t 1.30分。

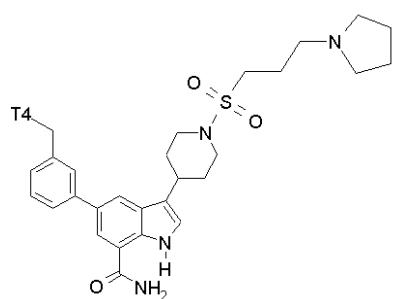
【0239】

エチルアミンに代えて適当なアミンを使用する以外は実施例90に記載の一般的な方法に従って、表4に記載の化合物を製造した。

10

【0240】

【化97】



20

【表4】

表4

実施例	T 4	MS [M] ⁺	R t (分)
9 1		538.4	1.36
9 2		566.4	1.42
9 3		582.6	1.41
9 4		592.4	1.39
9 5		582.6	1.44

10

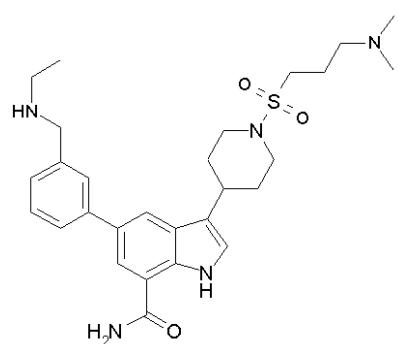
20

30

【0241】

(96) 3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - { 3 - [(エチルアミノ)メチル]フェニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化98】



40

3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - ホルミルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (2.5 mg、0.05 mmol) の MeOH / CH₂Cl₂ (1 mL / 1 mL) 中溶液に THF 中 2 M のエチルアミン (0.15 mL、0.30 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した後、NaBH₄ (1.2 mg、0.3 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌

50

し、溶媒をすべて蒸発させた。Gillsonセミ分取HPLCシステムを使用し、10% B ~ 80% B（ここで、A = H₂O（0.1%トリフルオロ酢酸）およびB = C₂H₃CN（0.1%トリフルオロ酢酸）；ポンプにより25mL/分で注入）で溶離することにより残留物を精製して、標記化合物（11mg、52%）を得た。

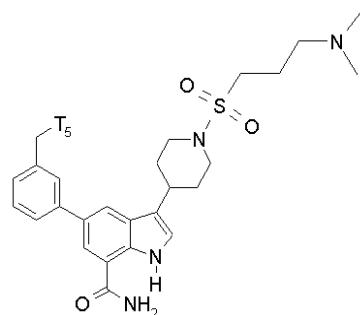
LC/MS: m/z 526.8、Rt 1.38分。

【0242】

エチルアミンに代えて適当なアミンを使用した以外は実施例96に記載の一般的な方法に従って、表5に記載の化合物を製造した。

【0243】

【化99】



【表5】

表5

実施例	T 5	MS [M] ⁺	Rt (分)
97		556.4	1.31
98		566.6	1.30

10

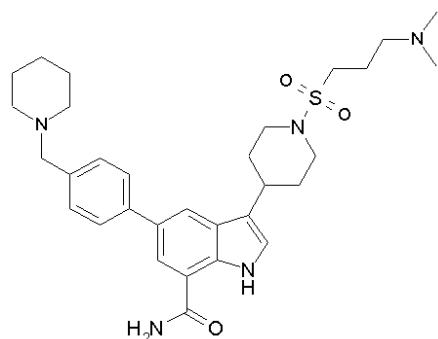
20

30

【0244】

(99) 3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - [4 - (1 - ピペリジニルメチル)フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化100】



3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - [4 - (ヒドロキシメチル)フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (230

40

50

m g、0.47 mmol)のTHF(60mL)中溶液にMnO₂(1.3g、14.05mmol)を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した後、セライトパッドで濾過した。濾液を回収し、減圧濃縮して、アルデヒド(150mg、65%)を得、これをそれ以上精製せずに次工程で使用した。

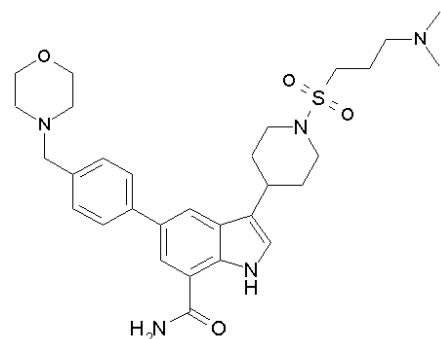
3-(1-{[3-(ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル}-4-ピペリジニル)-5-(4-ホルミルフェニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(50mg、0.1mmol)のDCM(3mL)中溶液にピペリジン(8mg、0.1mmol)およびNaBH(OAc)₃(64mg、0.3mmol)を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を、ジクロロメタン(6mL)、ジクロロメタン/メタノール(1:1)(6mL)、メタノール(6mL)およびアンモニア(6mL×3)で溶離する1g scxカラム(International Sorbent Technologies)による固相抽出法により精製した。次いで、合わせたチューブを蒸発させ、残留物をHPLC(水/C₂H₃CN、0.1%TFA 10~90%)により精製して、標記化合物(8mg、15%)を得た。

LC/MS: m/z 566.2(M+H)、1.34分。

【0245】

(100) 3-(1-{[3-(ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル}-4-ピペリジニル)-5-[4-(4-モルホリニルメチル)フェニル]-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化101】



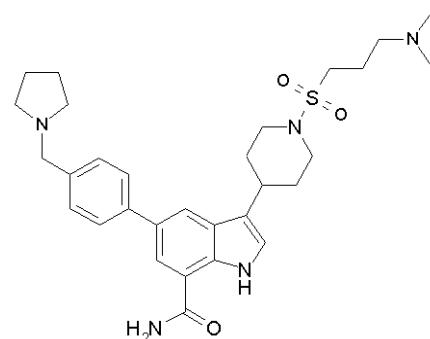
実施例(99)の一般的な方法に従って、3-(1-{[3-(ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル}-4-ピペリジニル)-5-(4-ホルミルフェニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(50mg、0.1mmol)、モルホリン(9mg、0.1mmol)およびNaBH(OAc)₃(64mg、0.3mmol)を反応させて、標記化合物(15mg、30%)を得た。

LC/MS: m/z 568.4(M+H)、1.22分。

【0246】

(101) 3-(1-{[3-(ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル}-4-ピペリジニル)-5-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化102】



実施例(99)の一般的な方法に従って、3-(1-{[3-(ジメチルアミノ)プロピル]

10

20

30

40

50

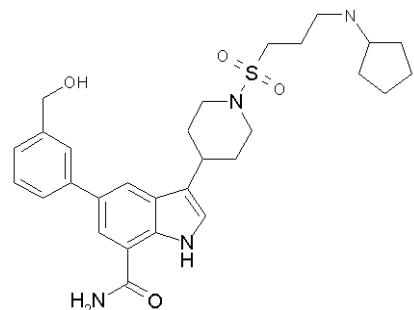
]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (4 - ホルミルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (50 mg、0.1 mmol)、ピロリジン (9 mg、0.1 mmol) および NaBH(OAc)₃ (64 mg、0.3 mmol) を反応させて、標記化合物 (20 mg、20%)を得た。

L C / M S : m / z 552.6 (M + H)、1.29分。

【0247】

(102) 3 - (1 - {[3 - (シクロペンチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - [3 - (ヒドロキシメチル)フェニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化103】



中間体 16 の一般的な方法に従って標記化合物を製造した。かくして、5 - ブロモ - 3 - (1 - {[3 - (シクロペンチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (46 mg、0.09 mmol)、[3 - (ヒドロキシメチル)フェニル]ボロン酸 (55 mg、0.36 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (10 mg、10%) および炭酸セシウム (117 mg、0.36 mmol) をマイクロ波にて 160 °C で 40 分間加熱して、所望の生成物 (16.5 mg、34%)を得、これを、10% B ~ 80% B (ここで、A = H₂O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH₃CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相 HPLC により精製した。

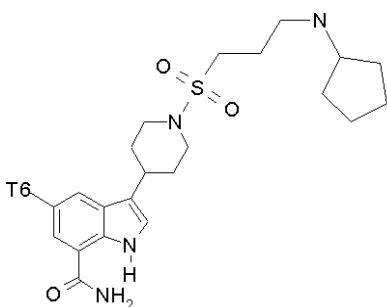
L C / M S : m / z 539.4 (M + H)、R t 1.61分。

【0248】

[3 - (ヒドロキシメチル)フェニル]ボロン酸に代えて適当なボロン酸を使用した以外は実施例 102 に記載の一般的な方法に従って、表 6 に記載の化合物を製造した。

【0249】

【化104】



10

20

30

40

【表6】

表6

実施例	T 6	MS [M] ⁺	R t (分)
103		523.4	1.90
104		545.4	1.88
105		543.4	1.95
106		537.2	1.97
107		551.6	1.46

10

20

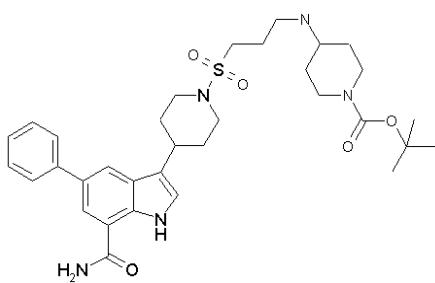
30

40

【0250】

(108)4 - { [3 - ({4 - [7 - (アミノカルボニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 3 - イル] - 1 - ピペリジニル}スルホニル)プロピル]アミノ} - 1 - ピペリジンカルボン酸 1,1 - ジメチルエチル

【化105】



実施例2に概略記載したアミノスルホンアミド形成のための一般的な方法に従って、3 - {1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド (50 mg、0.0.109 mmol) および4 - アミノ - 1 - ピペリジンカルボン酸 1,1 - ジメチルエチル (108.8 mg、0.543 mmol) をK₂CO₃ (60 mg、0.435 mmol) およびヨウ化ナトリウム (2 mg) の存在下にて反応させた。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H₂O (0.1% トリフルオロ酢酸) およびB = CH₃CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相HPLCにより精製して、標記化合物(17.3

50

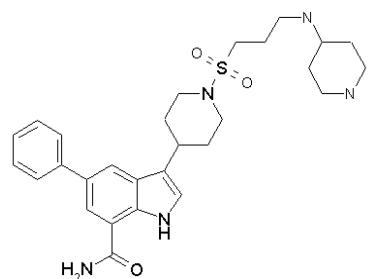
m g、26%を得た。

L C / M S : m / z 624.4 (M + H) R t 1.86分。

【0251】

(109) 5 - フェニル - 3 - (1 - { [3 - (4 - ピペリジニルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化106】



10

4 - { [3 - ({ 4 - [7 - (アミノカルボニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 3 - イル] - 1 - ピペリジニル } スルホニル)プロピル]アミノ } - 1 - ピペリジンカルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (15.4 mg, 0.025 mmol) の MeOH (3 mL) 中溶液に水中 36% HC1 (0.1 mL) を添加した。反応混合物を 60 で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧除去し、得られた残留物を減圧濃縮した。得られた残留物を、10% B ~ 80% B (ここで、A = H₂O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH₃CN (0.1% トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相 HPLC により精製して、標記化合物 (3.2 mg, 24%)を得た。

20

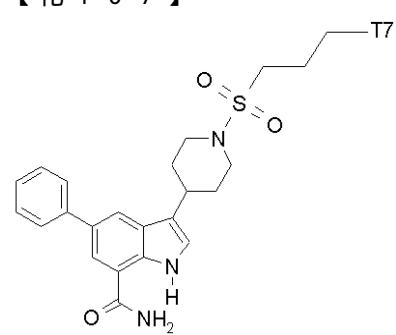
L C / M S : m / z 524.4 (M + H) R t 1.27分。

【0252】

4 - アミノ - 1 - ピペリジンカルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチルに代えて適当なアミンを使用した以外は実施例 108 に記載した一般的な方法に従って、表 7 に記載の化合物を製造した。

【0253】

【化107】



30

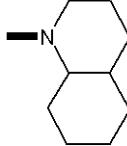
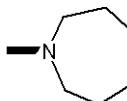
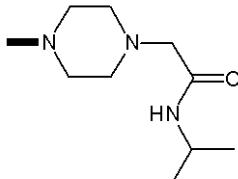
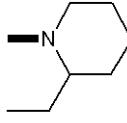
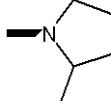
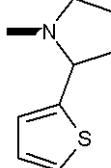
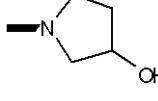
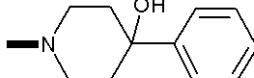
【表 7 - 1】

表 7

実施例	T 7	MS [M] ⁺	R t (分)
1 1 0		5 2 5. 6	1. 6 8
1 1 1		5 0 9. 4	1. 8 0
1 1 2		5 4 0. 4	1. 5 2
1 1 3		5 5 2. 4	1. 6 8
1 1 4		5 2 5. 4	1. 5 6
1 1 5		5 9 2. 4	1. 4 2
1 1 6		5 9 6. 8	2. 0 4

【0 2 5 4】

【表7-2】

117		563.4	1.85
118		523.6	1.75
119		609.6	1.63
120		537.4	1.71
121		509.0	1.66
122		577.4	1.77
123		511.6	1.55
124		600.7	1.75

10

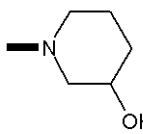
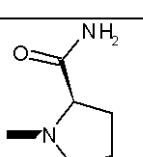
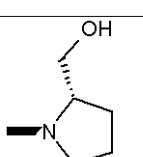
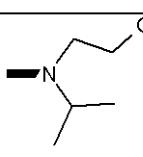
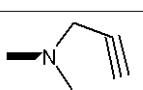
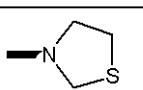
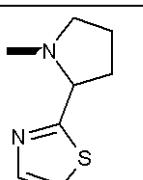
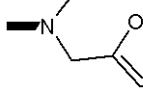
20

30

40

【0255】

【表7-3】

125		525.8	1.62
126		538.2	1.61
127		525.2	1.60
128		527.8	1.65
129		493.0	1.69
130		513.4	1.72
131		578.8	1.76
132		535.2	1.74

10

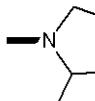
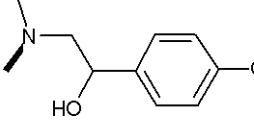
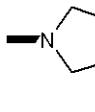
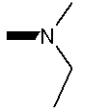
20

30

40

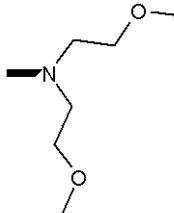
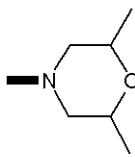
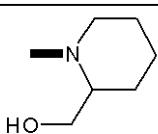
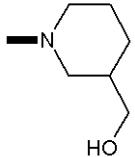
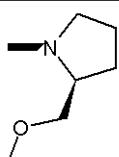
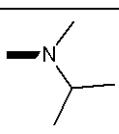
【0256】

【表7-4】

133		481.6	1.70
134		511.6	1.74
135		527.8	1.70
136		497.6	1.74
137		591.6	1.75
138		510.2	1.38
139		483.4	1.65

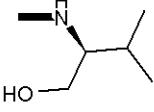
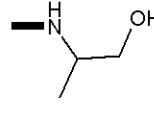
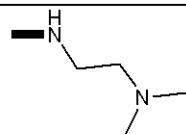
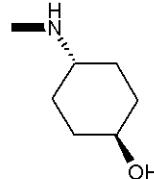
【0257】

【表7-5】

140		557.6	1.74
141		539.6	1.79
142		539.7	1.64
143		539.4	1.60
144		539.6	1.75
145		497.4	1.73

【0258】

【表7-6】

146		527.6	1.68
147		499.6	1.67
148		<p>1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.77 (q, 2H) 2.14 (d, 2H) 2.25 (m, 2H) 2.97 (s, 6H) 3.03 (m, 3H) 3.17 (t, 2H) 3.53 (m, 6H) 3.85 (d, 2H) 7.18 (s, 1H) 7.30 (t, 1H) 7.43 (t, 2H) 7.69 (d, 2H) 7.94 (s, 1H) 7.98 (s, 1H)</p>	
149		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.33 (m, 3H) 1.37 (m, 2H) 1.70 (m, 2H) 1.88 (d, 3H) 2.05 (m, 6H) 2.55 (s, 1H) 3.06 (m, 6H) 3.24 (m, 2H) 3.73 (d, 2H) 4.70 (br, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.33 (t, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.48 (t, 2H) 7.80 (d, 2H) 8.02 (s, 2H) 8.25 (s, 1H) 8.64 (br, 2H)</p>	

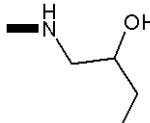
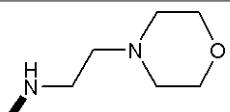
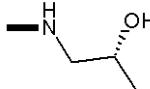
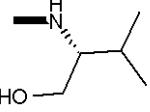
【0259】

【表7-7】

150		<p>1 H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.26 (d, 3 H) 1.83 (q, 2 H) 2.22 (m, 4 H) 2.87 (m, 1 H) 3.10 (m, 4 H) 3.22 (m, 4 H) 3.88 (d, 2 H) 4.02 (m, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.32 (t, 1 H) 7.46 (t, 2 H) 7.71 (d, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H)</p>	10
151		<p>1 H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.30 (d, 3 H) 1.81 (q, 2 H) 2.21 (m, 4 H) 3.06 (m, 4 H) 3.22 (m, 4 H) 3.41 (t, 3 H) 3.62 (m, 1 H) 3.86 (d, 2 H) 7.09 (s, 1 H) 7.30 (t, 1 H) 7.43 (t, 2 H) 7.70 (d, 2 H) 7.93 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H)</p>	20
152		<p>1 H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.30 (t, 1 H) 1.81 (q, 2 H) 2.20 (m, 4 H) 3.05 (m, 3 H) 3.25 (m, 6 H) 3.82 (t, 2 H) 3.88 (d, 2 H) 7.14 (s, 1 H) 7.35 (t, 1 H) 7.46 (t, 2 H) 7.72 (d, 2 H) 7.84 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H)</p>	30

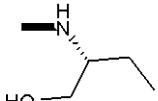
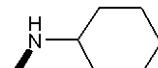
【0260】

【表7-8】

153		^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.01 (t, 3 H) 1.55 (m, 2 H) 1.86 (m, 2 H) 2.22 (m, 4 H) 2.95 (m, 1 H) 3.06 (m, 4 H) 3.12 (m, 4 H) 3.75 (m, 1 H) 3.93 (d, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.33 (t, 1 H) 7.46 (t, 2 H) 7.72 (d, 2 H) 7.96 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H)	10
154		^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.88 (m, 2 H) 2.26 (m, 4 H) 3.09 (m, 6 H) 3.23 (m, 4 H) 3.32 (m, 2 H) 3.47 (t, 2 H) 4.93 (m, 7 H) 7.22 (s, 1 H) 7.32 (t, 1 H) 7.46 (t, 2 H) 7.72 (d, 2 H) 7.97 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H)	20
155		^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.21 (d, 3 H) 1.82 (m, 2 H) 2.22 (m, 4 H) 3.01 (m, 1 H) 3.08 (m, 4 H) 3.23 (m, 4 H) 3.85 (d, 2 H) 4.02 (m, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.29 (t, 1 H) 7.44 (t, 2 H) 7.69 (d, 2 H) 7.94 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H)	30
156		^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.02 (d, 3 H) 1.60 (d, 3 H) 1.82 (m, 2 H) 2.18 (m, 5 H) 3.05 (m, 4 H) 3.07 (t, 2 H) 3.75 (m, 1 H) 3.89 (d, 4 H) 7.20 (s, 1 H) 7.30 (t, 1 H) 7.44 (t, 2 H) 7.71 (d, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H)	40

【0261】

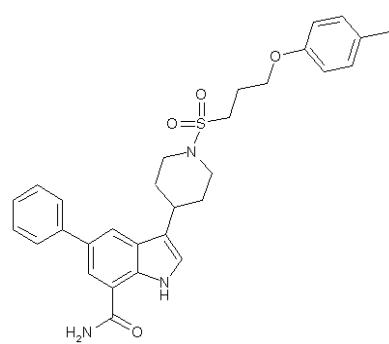
【表7-9】

157	 <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.04 (d, 3 H) 1.73 (m, 2 H) 1.84 (m, 2 H) 2.23 (m, 4 H) 3.12 (m, 4 H) 3.24 (m, 4 H) 3.72 (d, 1 H) 3.87 (m, 3 H) 7.22 (s, 1 H) 7.32 (t, 1 H) 7.45 (t, 2 H) 7.72 (d, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H)</p>	10
158	 <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.35 (m, 6 H) 1.92 (m, 6 H) 2.20 (m, 4 H) 3.10 (m, 4 H) 3.25 (m, 4 H) 3.91 (d, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.32 (t, 1 H) 7.46 (t, 2 H) 7.73 (d, 2 H) 7.97 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H)</p>	20

【0262】

(159) 3 - [1 - {3 - [(4 - メチルフェニル)オキシ]プロピル}スルホニル] - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化108】



3 - {1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド (40 mg、0.087 mmol) のDMSO (1.0 mL) 中溶液に4 - メチルフェノール (108 mg、0.87 mmol)、K₂CO₃ (35.0 mg、0.35 mmol) およびヨウ化ナトリウム (0.5 mg) を添加した。反応溶液を80℃に一夜加熱した。その後、反応混合物を濾過し、逆相HPLC (水 / CH₃CN、0.1% TFA 10 ~ 90%) により精製して、標記化合物 (6.3 mg、14%)を得た。

L C / M S : 532.2 r.t. : 2.54分。

【0263】

(160) 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - フェニル - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド

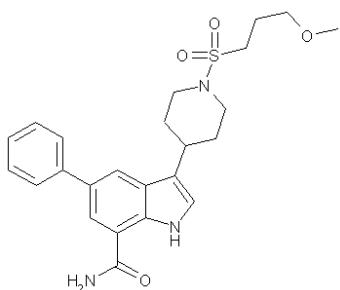
30

20

30

40

【化109】



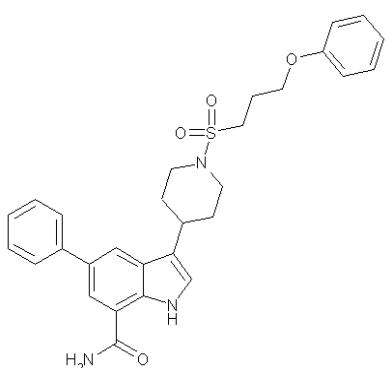
3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (46.0 m g 、 0.1 m m o l) 、 0.1 M N a O M e (4 m l) のメタノール (2 m L) 中混合物を一夜還流させた。反応混合物を濃縮し、逆相 H P L C (水 / C H₃C N 、 0.1 % T F A 10 ~ 90 %) により精製して、標記化合物 (20.0 m g 、 44 %) を得た。

L C / M S : 456.2 r.t : 2.04 分。

【0264】

(161) 5 - フェニル - 3 - { 1 - { [3 - (フェニルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化110】



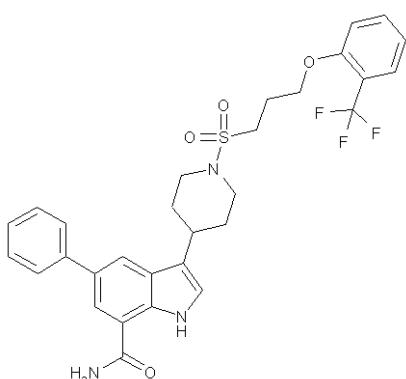
実施例 159 の一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (40.0 m g 、 0.087 m m o l) 、フェノール (94 m g 、 0.87 m m o l) 、 K₂C O₃ (35.0 m g 、 0.35 m m o l) およびヨウ化ナトリウム (0.5 m g) を反応させて、標記化合物 (4.2 m g 、 9.3 %) を得た。

L C / M S : 518.4 r.t : 2.45 分。

【0265】

(162) 5 - フェニル - 3 - { 1 - { [3 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] オキシ } プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化111】



10

20

30

40

50

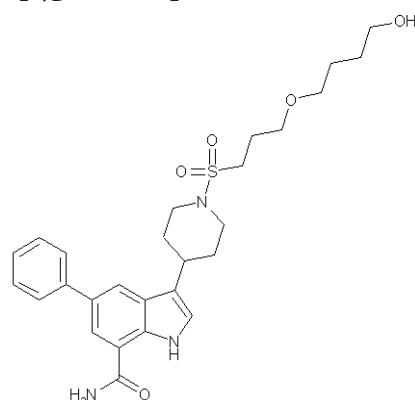
実施例 159 の一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (40.0 mg、0.087 mmol)、2 - (トリフルオロメチル)フェノール (162 mg、0.87 mmol)、K₂CO₃ (35.0 mg、0.35 mmol) およびヨウ化ナトリウム (0.5 mg) を反応させて、標記化合物 (22.9 mg、50%)を得た。

L C / M S : 586.2 r.t : 2.59 分。

【0266】

(163) 3 - [1 - ({ 3 - [(4 - ヒドロキシブチル)オキシ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化112】



10

20

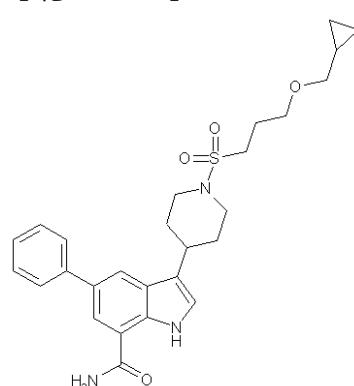
実施例 159 の一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (40.0 mg、0.087 mmol)、1,4 - ブタンジオール (90 mg、0.87 mmol)、K₂CO₃ (35.0 mg、0.35 mmol) およびヨウ化ナトリウム (0.5 mg) を反応させて、標記化合物 (9.1 mg、20.4%)を得た。

L C / M S : 514.1 r.t : 1.93 分。

【0267】

(164) 3 - [1 - ({ 3 - [(シクロプロピルメチル)オキシ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化113】



30

40

実施例 159 の一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (40.0 mg、0.087 mmol)、シクロプロピルメタノール (72 mg、0.87 mmol)、K₂CO₃ (35.0 mg、0.35 mmol) およびヨウ化ナトリウム (0.5 mg) を反応させて、標記化合物 (5.2 mg、12%)を得た。

L C / M S : 496.1 r.t : 2.25 分。

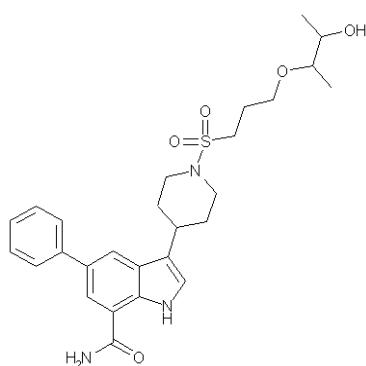
【0268】

(165) 3 - [1 - ({ 3 - [(2 - ヒドロキシ - 1 - メチルプロピル)オキシ]プロピル } スルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシ

50

アミド

【化114】



10

実施例159の一般的な方法に従って、3-[1-[(3-クロロプロピル)スルホニル]-4-ピペリジニル]-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド(40.0mg、0.087mmol)、2,3-ブタンジオール(72mg、0.87mmol)、K₂CO₃(35.0mg、0.35mmol)およびヨウ化ナトリウム(0.5mg)を反応させて、標記化合物(4.0mg、8.9%)を得た。

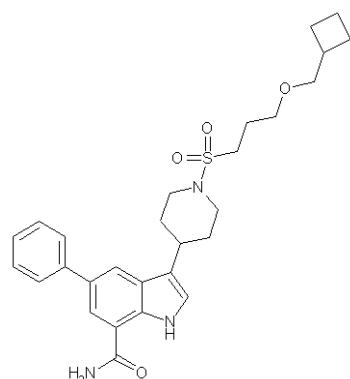
L C / M S : 514.1 r.t : 2.00分。

【0269】

(166) 3-[1-[(3-[(シクロブチルメチル)オキシ]プロピル)スルホニル]-4-ピペリジニル]-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド

20

【化115】



30

実施例159の一般的な方法に従って、3-[1-[(3-クロロプロピル)スルホニル]-4-ピペリジニル]-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド(40.0mg、0.087mmol)、シクロブチルメタノール(86mg、0.87mmol)、K₂CO₃(35.0mg、0.35mmol)およびヨウ化ナトリウム(0.5mg)を反応させて、標記化合物(5.6mg、12.6%)を得た。

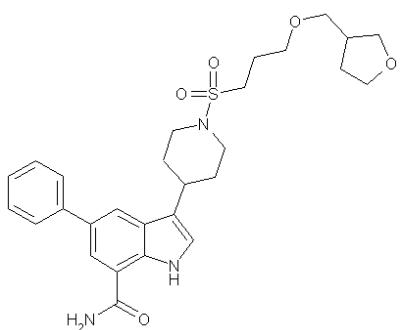
L C / M S : 510.4 r.t : 2.46分。

【0270】

(167) 5-フェニル-3-[1-[(3-[(テトラヒドロ-3-フラニルメチル)オキシ]プロピル)スルホニル]-4-ピペリジニル]-1H-インドール-7-カルボキシアミド

40

【化116】



10

実施例159の一般的な方法に従って、3-{1-[(3-クロロプロピル)スルホニル]-4-ピペリジニル}-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド(40.0mg、0.087mmol)、テトラヒドロ-3-フラニルメタノール(102mg、0.87mmol)、K₂CO₃(35.0mg、0.35mmol)およびヨウ化ナトリウム(0.5mg)を反応させて、標記化合物(7.0mg、15.3%)を得た。

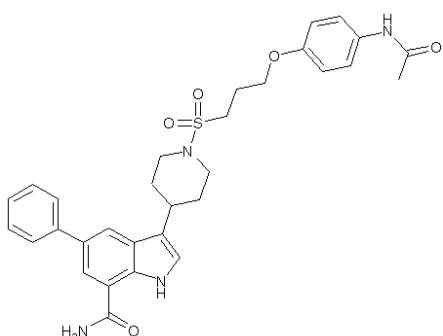
L C / M S : 526.6 r.t : 2.14分。

【0271】

(168) 3-{1-[(3-{[4-(アセチルアミノ)フェニル]オキシ}プロピル)スルホニル]-4-ピペリジニル}-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド

20

【化117】



30

実施例159の一般的な方法に従って、3-{1-[(3-クロロプロピル)スルホニル]-4-ピペリジニル}-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド(40.0mg、0.087mmol)、N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド(151mg、0.87mmol)、K₂CO₃(35.0mg、0.35mmol)およびヨウ化ナトリウム(0.5mg)を反応させて、標記化合物(21.0mg、42%)を得た。

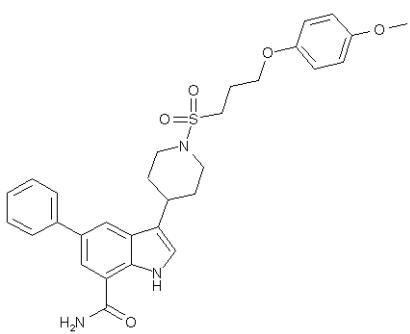
L C / M S : 575.4 r.t : 2.12分。

【0272】

(169) 3-{1-[(3-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}プロピル)スルホニル]-4-ピペリジニル}-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド

40

【化118】



50

実施例 159 の一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (40.0 mg、0.087 mmol)、4 - (メチルオキシ)フェノール (124 mg、0.87 mmol)、K₂CO₃ (35.0 mg、0.35 mmol) およびヨウ化ナトリウム (0.5 mg) を反応させて、標記化合物 (21.0 mg、44%)を得た。

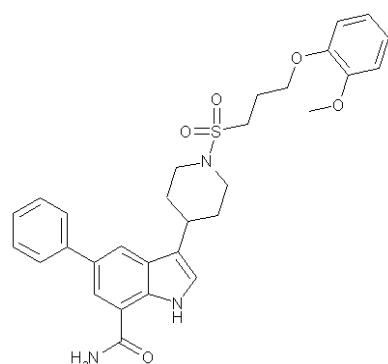
L C / M S : 548.4 r.t : 2.42 分。

【0273】

(170) 3 - { 1 - [(2 - (メチルオキシ)フェニル]オキシ } プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

10

【化119】



20

実施例 159 の一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (40.0 mg、0.087 mmol)、2 - (メチルオキシ)フェノール (124 mg、0.87 mmol)、K₂CO₃ (35.0 mg、0.35 mmol) and ヨウ化ナトリウム (0.5 mg) を反応させて、標記化合物 (23.0 mg、48%)を得た。

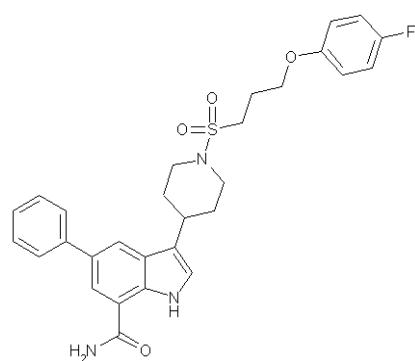
L C / M S : 548.4 r.t : 2.35 分。

【0274】

(171) 3 - [1 - {(3 - [(4 - フルオロフェニル)オキシ]プロピル} スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

30

【化120】



40

実施例 159 の一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (40.0 mg、0.087 mmol)、4 - フルオロフェノール (112 mg、0.87 mmol)、K₂CO₃ (35.0 mg、0.35 mmol) およびヨウ化ナトリウム (0.5 mg) を反応させて、標記化合物 (18.0 mg、39%)を得た。

L C / M S : 536.2 r.t : 2.45 分。

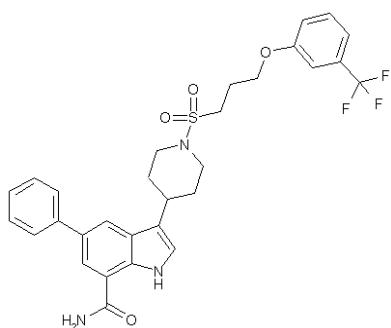
【0275】

(172) 5 - フェニル - 3 - { 1 - [(3 - {[3 - (トリフルオロメチル)フェニル]オキシ } プロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシ

50

アミド

【化121】



10

実施例159の一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (40 . 0 m g 、 0 . 0 8 7 m m o l) 、 3 - トリフルオロメチルフェノール (1 6 2 m g 、 0 . 8 7 m m o l) 、 K₂C O₃ (3 5 . 0 m g 、 0 . 3 5 m m o l) およびヨウ化ナトリウム (0 . 5 m g) を反応させて、標記化合物 (2 5 . 0 m g 、 4 9 %) を得た。

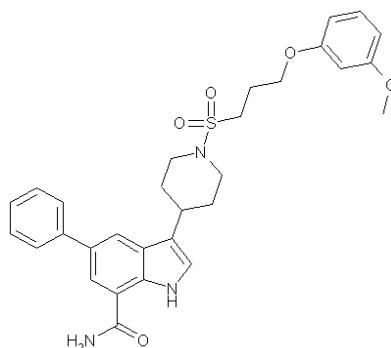
L C / M S : 5 8 6 . 4 r . t : 2 . 6 3 分。

【0276】

(1 7 3) 3 - { 1 - [(3 - { [3 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } プロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

20

【化122】



30

実施例159の一般的な方法に従って、3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (40 . 0 m g 、 0 . 0 8 7 m m o l) 、 3 - メチルオキシフェノール (1 2 4 m g 、 0 . 8 7 m m o l) 、 K₂C O₃ (3 5 . 0 m g 、 0 . 3 5 m m o l) およびヨウ化ナトリウム (0 . 5 m g) を反応させて、標記化合物 (2 0 . 0 m g 、 4 2 %) を得た。

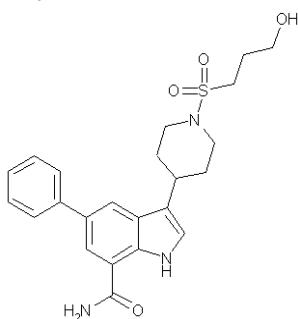
L C / M S : 5 4 8 . 4 r . t : 2 . 4 5 分。

【0277】

(1 7 4) 3 - { 1 - [(3 - ヒドロキシプロピル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

40

【化123】

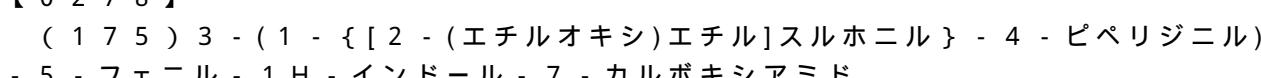


10

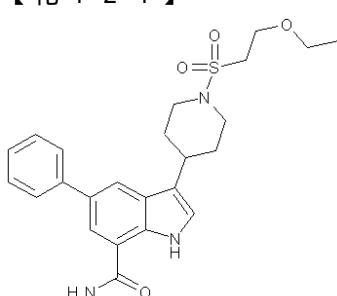
実施例159の一般的な方法に従って、3-{1-[(3-クロロプロピル)スルホニル]-4-ピペリジニル}-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド(23.0mg、0.050mmol)、水中50%NaOH(1mL)、およびヨウ化ナトリウム(5.0mg)を反応させて、標記化合物(15.0mg、68%)を得た。

L C / M S : 442.4 r.t : 1.90分。

【0278】



【化124】

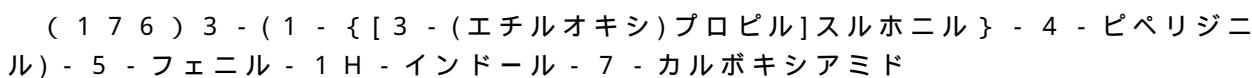


20

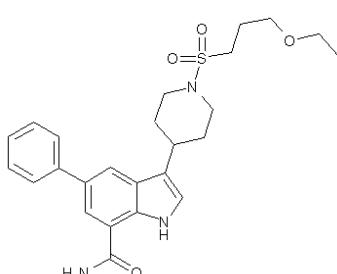
3-[1-(エテニルスルホニル)-4-ピペリジニル]-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド(23mg、0.056mmol)、NaOEt(10mg)のエタノール(1mL)中混合物を80で一夜還流させた。反応混合物を濃縮し、逆相HPLC(水/ CH_3CN 、0.1%TFA 10~90%)により精製して、標記化合物(15.0mg、59%)を得た。

L C / M S : 456.2 r.t : 2.12分。

【0279】



【化125】



40

3-{1-[(3-クロロプロピル)スルホニル]-4-ピペリジニル}-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド(23mg、0.050mmol)、NaOEt(10mg)のエタノール(1mL)中混合物を80で一夜還流させた。反応混合物を濃縮し、逆相HPLC(水/ CH_3CN 、0.1%TFA 10~90%)により精製して、標記化合物(15.0mg、64%)を得た。

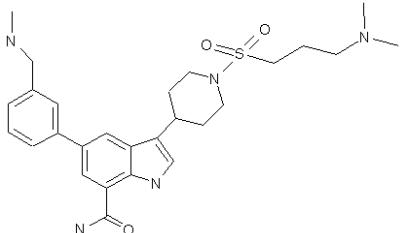
50

L C / M S : 4 6 9 . 8 r . t : 2 . 1 4 分。

【 0 2 8 0 】

(1 7 7) 3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - { 3 - [(メチルアミノ) メチル] フェニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【 化 1 2 6 】



10

【 0 2 8 1 】

エチルアミンに代えてメチルアミン (0 . 0 2 6 m L 、 0 . 3 m m o l) を使用した以外は実施例 9 6 に記載した一般的な方法に従って、所望の生成物 3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 5 - { 3 - [(メチルアミノ) メチル] フェニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (1 0 . 8 m g 、 4 0 %) を製造した。

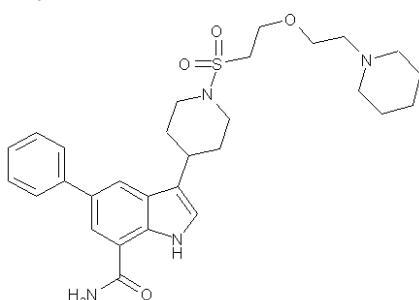
L C / M S : m / z 5 1 2 . 4 、 R t 1 . 3 6 分。

20

【 0 2 8 2 】

(1 7 8) 5 - フェニル - 3 - { 1 - [(2 - { [2 - (1 - ピペリジニル) エチル] オキシ } エチル) スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【 化 1 2 7 】



30

3 - [1 - (エテニルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (2 1 m g 、 0 . 0 5 m m o l) の D M S O (1 . 0 m L) 中混合物に 2 - (1 - ピペリジニル) エタノール (6 4 . 6 m g 、 0 . 5 m m o l) 、 K₂C O₃ (3 5 . 0 m g 、 0 . 3 5 m m o l) およびヨウ化ナトリウム (0 . 5 m g) を添加した。反応溶液を 8 0 ℃ に一夜加熱した。反応混合物を濃縮し、逆相 H P L C (水 / C H₃C N 、 0 . 1 % T F A 1 0 ~ 9 0 %) により精製して、標記化合物 (1 2 . 0 m g 、 5 0 %)を得た。

L C / M S : 5 3 9 . 4 r . t : 1 . 8 0 分。

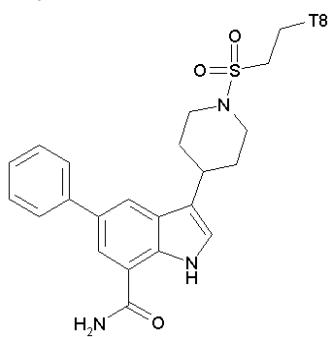
40

【 0 2 8 3 】

2 - (1 - ピペリジニル) エタノールに代えて適当なアルコールを使用する以外は実施例 1 7 8 に記載した方法に従って、表 8 に記載の化合物を製造した。

【 0 2 8 4 】

【化 1 2 8】



【表 8 - 1】

表8

実施例	T 8	MS [M] ⁺	R t (分)
179		525.6	1.74
180		539.4	1.92
181		555.4	2.01
182		541.4	1.69
183		553.4	1.83
184		527.4	1.75
185		648.4	1.82
186		589.2	2.01

【0285】

【表 8 - 2】

187		587.2	1.68
188		513.4	1.8
189		514.4	2.19
190		508.2	2.21
191		508.0	2.25
192		502.4	2.23
193		538.2	2.43
194		496.4	2.41

10

20

30

40

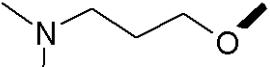
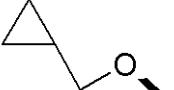
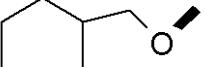
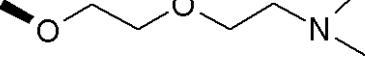
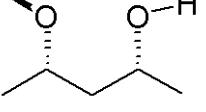
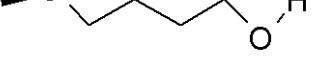
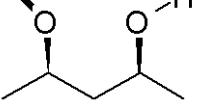
【0286】

【表 8 - 3】

195		500.6	2.12
196		560.4	2.43
197		484.4	2.43
198		470.2	2.31
199		510.2	2.26
200		512.4	2.11
201		517.0	1.89
202		525.6	1.83

【0287】

【表 8 - 4】

203		513.4	1.71
204		482.2	2.24
205		511.1	2.12
206		470.1	2.16
207		543.4	2.1
208		514.4	2.0
209		500.6	1.88
210		514.4	2.01

10

20

30

40

【0288】

【表 8 - 5】

211		500.0 6	1.97
212		538.2	2.43
213		525.6	1.71

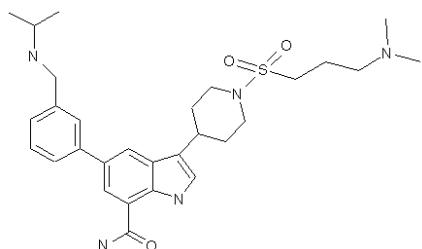
10

【0289】

(214) 3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - { [(1 - メチルエチル)アミノ]メチル } フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

20

【化129】



エチルアミンに代えてイソプロピルアミン (0.15 mL、0.3 mmol) を使用する以外は実施例96に記載の一般的な方法に従って、所望の生成物 3 - (1 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - { [(1 - メチルエチル)アミノ]メチル } フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (11 mg、43%) を製造した。

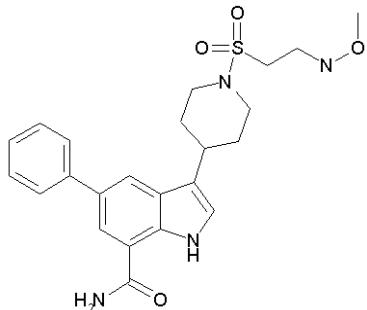
30

L C / M S : m / z 540.2、R t 1.34分。

【0290】

(215) 3 - [1 - {(2 - [(メチルオキシ)アミノ]エチル} スルホニル] - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化130】



40

3 - [1 - (エテニルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (41 mg、0.1 mmol) の DMSO (2.0 mL) 中混合

50

物にO-メチルヒドロキシルアミン・塩酸塩(83.5mg、1.0mmol)、K₂CO₃(70.0mg、0.70mmol)およびヨウ化ナトリウム(0.5mg)に添加した。反応溶液を80℃に一夜加熱した。反応混合物を濃縮し、逆相HPLC(水/C₂H₃CN、0.1%TFA 10~90%)により精製して、標記化合物(20.7mg、43%)を得た。

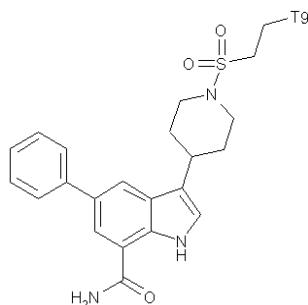
LC/MS: 457.2 r.t: 2.11分。

【0291】

O-メチルヒドロキシルアミン・塩酸塩に代えてヒドロキシアミン類を使用する以外は上記実施例に記載した一般的な方法に従って、表9に記載の化合物を製造した。

【0292】

【化131】



【表9】

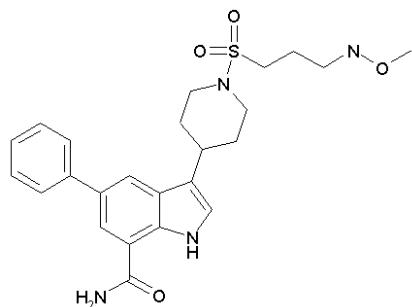
表9

実施例	T 9	MS [M] ⁺	R t (分)
216		457.2	1.92
217		471.2	2.19
218		471.2	2.27

【0293】

(219) 3-[1-[(3-[(メチルオキシ)アミノ]プロピル]スルホニル]-4-ピペリジニル]-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化132】



3-[(1-[(3-crotopropylsulfonyl)スルホニル]-4-ピペリジニル]-5-フェニル-

10

20

30

40

50

1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (40.0 mg、0.087 mmol) の DMSO (2.0 mL) 中混合物に O - メチルヒドロキシリルアミン・塩酸塩 (83.5 mg、1.0 mmol)、K₂CO₃ (35.0 mg、0.35 mmol) およびヨウ化ナトリウム (0.5 mg) を添加した。反応溶液を 80 ℃ に一夜加熱した。反応混合物を濃縮し、逆相 HPLC (水 / CH₃CN、0.1% TFA 10 ~ 90%) により精製して、標記化合物 (20.7 mg、43%) を得た。

LC / MS : 471.0 r.t : 1.91 分。

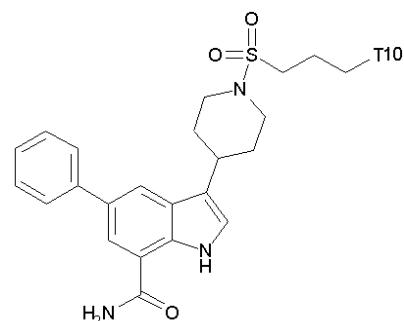
【0294】

O - メチルヒドロキシリルアミン・塩酸塩に代えてヒドロキシアミン類を使用する以外は上記実施例に記載の一般的な方法に従って、表 10 に記載の化合物を製造した。

10

【0295】

【化133】



20

【表 10】

表 10

実施例	T 10	MS [M] ⁺	Rt (分)
220		471.4	1.95
221		485.2	2.36
222		485.2	1.94

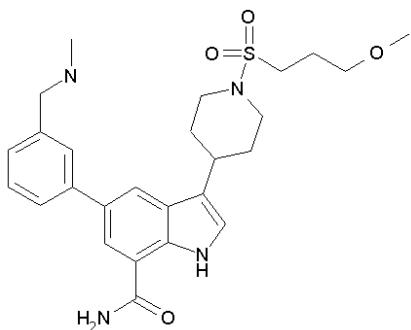
30

【0296】

(223) 5 - {3 - [(メチルアミノ)メチル]フェニル} - 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

40

【化134】



10

5 - (3 - ホルミルフェニル) - 3 - (1 - { [3 - (メチルオキシ) プロピル] スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (25 mg、 0.05 5 mmol) の MeOH / CH₂Cl₂ (1 mL / 1 mL) 中溶液にメチルアミン (0.1 5 mL、 0.33 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した後、 NaBH₄ (13.2 mg、 0.33 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌し、溶媒をすべて蒸発させた。Gilson セミ分取 HPLC システムを使用し、 10 % B ~ 8 0 % B (ここで、 A = H₂O (0.1 % トリフルオロ酢酸) および B = CH₃CN (0.1 % トリフルオロ酢酸) ; ポンプにより 25 mL / 分で注入) で溶離することにより残留物を精製して、標記化合物 (9.0 mg、 36 %) を得た。

20

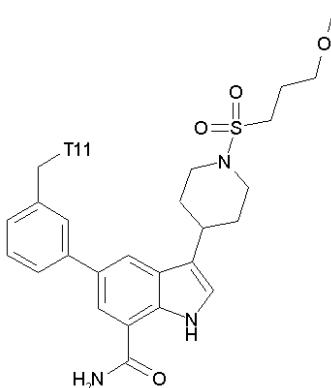
L C / M S : m / z 499.8 (M + H) 、 R t 1.66 分。

【0297】

メチルアミンに代えて適当なアミンを使用する以外は上記実施例に記載した一般的な方法に従って、表 11 に記載の化合物を製造した。

【0298】

【化135】



30

【表 1 1 - 1】

表 1 1

実施例	T 1 1	MS [M] ⁺	R t (分)
224		513.6	1.55
225		527.6	1.61
226		527.6	1.60
227		543.4	1.62
228		543.4	1.55
229		539.4	1.80
230		544.3	1.53
231		556.4	1.75

10

20

30

40

【0299】

【表 11-2】

232		556.4	1.73
233		558.3	1.55
234		558.4	1.64
235		570.5	1.55
236		570.4	1.54
237		556.4	1.67
238		557.4	1.69
239		569.4	1.8

【0300】

【表 1 1 - 3】

240		571.2	1.79
241		579.6	1.82
242		543.4	1.67
243		555.4	1.74
244		557.4	1.56
245		576.4	1.76
246		576.4	1.77
247		593.4	1.28

10

20

30

40

【0301】

【表 11-4】

248		596.4	1.41
249		596.4	1.29
250		612.4	1.62
251		595.4	2.04
252		539.4	1.64
253		555.4	1.50
254		571.4	1.60
255		581.8	1.77

10

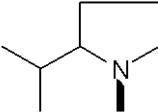
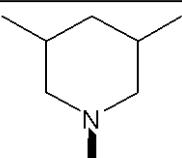
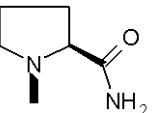
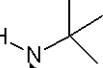
20

30

40

【0302】

【表 11 - 5】

256		581.8	1.76
257		581.6	1.75
258		580.6	1.53
259		541.2	1.49

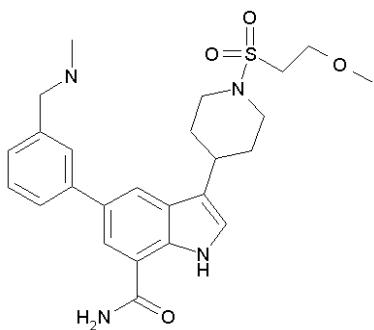
10

20

【0303】

(260) 5 - { 3 - [(メチルアミノ)メチル]フェニル } - 3 - (1 - { [2 - (メチルオキシ)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化136】



30

5 - (3 - ホルミルフェニル) - 3 - (1 - { [2 - (メチルオキシ)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (25 mg、0.053 mmol) の MeOH / CH₂Cl₂ (1 mL / 1 mL) 中溶液にメチルアミン (0.15 mL、0.33 mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、NaBH₄ (13.2 mg、0.33 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌し、溶媒をすべて蒸発させた。Giessonセミ分取HPLCシステムを使用し、10% B ~ 80% B (ここで、A = H₂O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH₃CN (0.1% トリフルオロ酢酸)；ポンプにより 25 mL / 分で注入) で溶離することにより残留物を精製して、標記化合物 (10.0 mg、39%)を得た。

40

L C / M S : m / z 485.2 (M + H)、R t 1.42 分。

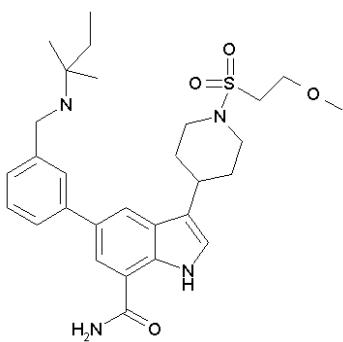
【0304】

(261) 5 - (3 - { [(1,1 -ジメチルプロピル)アミノ]メチル } フェニル) - 3 - (1 - { [2 - (メチルオキシ)エチル]スルホニル } - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドー

50

ル - 7 - カルボキシアミド

【化137】



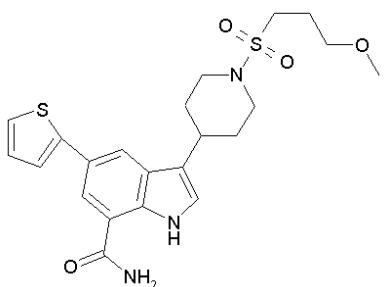
10

メチルアミンに代えて(1,1-ジメチルプロピル)アミンを使用する以外は実施例260に記載した一般的な方法に従って、標記化合物を製造した(12.0mg、42%)。LC/MS: m/z 514.4 (M+H)、Rt 1.61分。

【0305】

(262) 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化138】



20

3 - {1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド(35mg、0.075mmol)とナトリウムメトキシド(メタノール中0.5M、1.0mL、0.488mmol)をメタノール(4mL)およびDMSO(0.5mL)の混合液中にて還流させながら16時間反応させて所望の生成物を形成し、これを、10%B~70%B(ここで、A = H₂O(0.1%トリフルオロ酢酸)およびB = CH₃CN(0.1%トリフルオロ酢酸))で溶離する逆相HPLCにより精製して、標記化合物(15mg、43%)を得た。

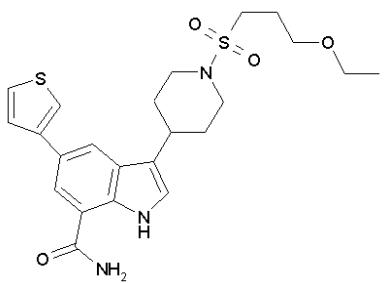
30

LCMS: 462.2 (M+H)、Rt 2.04分。

【0306】

(263) 3 - (1 - {[3 - (エチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化139】



40

3 - {1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド(60mg、0.129mmol)とナトリウムエトキシド(エタノール中0.5M、0.5mL、0.25mmol)をエタノール(5mL)およびDMSO(0.2mL)の混合液中にて還流させながら16時間反応

50

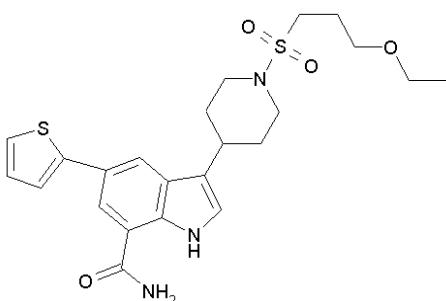
させて所望の生成物を形成し、これを、10% B ~ 70% B（ここで、A = H₂O（0.1%トリフルオロ酢酸）およびB = C_{H₃}CN（0.1%トリフルオロ酢酸））で溶離する逆相HPLCにより精製して、標記化合物（10mg、17%）を得た。

LCMS : 476.6 (M + H)、Rt 2.10分。

【0307】

(264) 3 - (1 - {[3 - (エチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (2 - チエニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化140】



10

3 - {1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - (3 - チエニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド（80mg、0.172mmol）とナトリウムエトキシド（エタノール中0.5M、0.7mL、0.344mmol）をエタノール（6mL）およびDMSO（0.2mL）の混合液中にて還流させながら16時間反応させて所望の生成物を形成し、これを、10% B ~ 70% B（ここで、A = H₂O（0.1%トリフルオロ酢酸）およびB = C_{H₃}CN（0.1%トリフルオロ酢酸））で溶離する逆相HPLCにより精製して、標記化合物（20mg、25%）を得た。

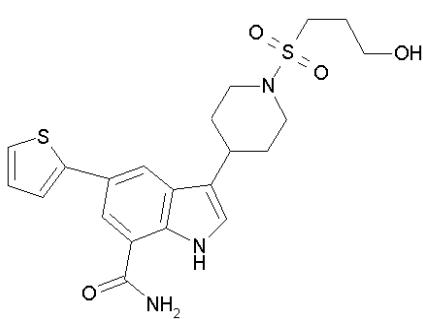
20

LCMS : 476.6 (M + H)、Rt 2.10分。

【0308】

(265) 3 - {1 - [(3 - ヒドロキシプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - (2 - チエニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化141】



30

3 - {1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - (3 - チエニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド（50mg、0.107mmol）と触媒量のヨウ化ナトリウム（1.6mg、0.107mmol）を6N水酸化ナトリウム（1.3mL）およびDMSO（0.7mL）の混合液中にて還流させながら16時間反応させて所望の生成物を形成し、これを、10% B ~ 70% B（ここで、A = H₂O（0.1%トリフルオロ酢酸）およびB = C_{H₃}CN（0.1%トリフルオロ酢酸））で溶離する逆相HPLCにより精製して、標記化合物（12mg、25%）を得た。

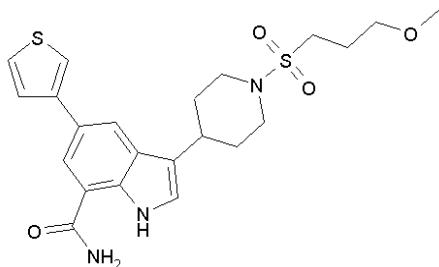
40

LCMS : 448.6 (M + H)、Rt 1.90分。

【0309】

(266) 3 - (1 - {[3 - (メチルオキシ)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 5 - (3 - チエニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化142】



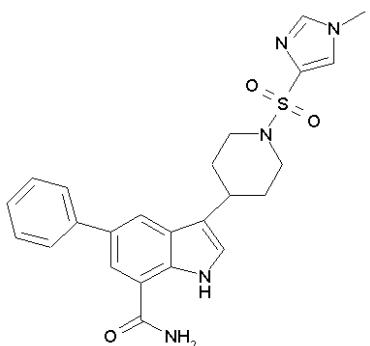
3 - { 1 - [(3 - クロロプロピル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - (2 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (1 6 5 m g 、 0 . 3 5 5 m m o l) とナトリウムメトキシド (メタノール中 0 . 5 M 、 1 . 5 m L 、 0 . 7 1 0 m m o l) をメタノール (5 m l) および D M S O (0 . 4 m L) の混合液中にて還流させながら 1 6 時間反応させて所望の生成物を形成し、これを、 1 0 % B ~ 7 0 % B (ここで、 A = H₂O (0 . 1 % トリフルオロ酢酸) および B = C H₃C N (0 . 1 % トリフルオロ酢酸)) で溶離する逆相 H P L C により精製して、標記化合物 (2 5 m g 、 1 5 %) を得た。

L C M S : 4 6 2 . 2 (M + H) 、 R t 2 . 0 3 分。

【0310】

(2 6 7) 3 - { 1 - [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化143】



0 の塩化メチレン (5 m L) 中の 5 - フェニル - 3 - (4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (4 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l) に 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホニルクロリド (2 7 . 1 m g 、 0 . 1 4 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 0 7 m L 、 0 . 5 0 m m o l) を添加した。反応混合物を 0 で 3 0 分間攪拌した。次いで、反応混合物を塩化メチレンと水との間で分配させ、水性層を塩化メチレン (2 5 m L × 2) で抽出し、合わせた有機相を M g₂S O₄ で乾燥させ、減圧濃縮し、 G i l s o n H P L C (逆相、 C H₃C N / 水、 0 . 1 % T F A 、 1 0 / 9 0 (v / v) で 1 5 分にわたって溶離) により精製して、標記化合物 (2 2 . 5 m g 、 3 9 %) を得た。

。

L C / M S : m / z 、 4 6 3 . 4 (M + H) 、 1 . 7 2 分。

【0311】

(2 6 8) 5 - フェニル - 3 - [1 - (2 - チエニルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

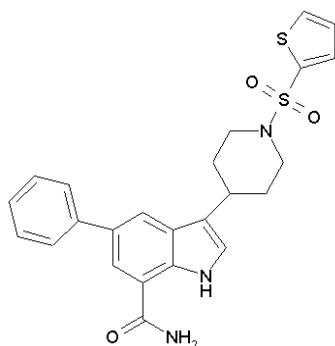
10

20

30

40

【化144】



10

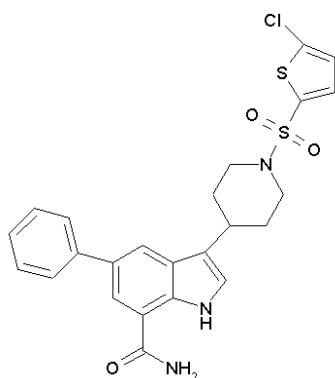
実施例267における一般的な方法に従って、5-(フェニル)-3-(4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(40mg、0.12mmol)、2-チオフェンスルホニルクロリド(23mg、0.13mmol)およびトリエチルアミン(0.07mL、0.5mmol)を反応させて所望の生成物を得、これをGilsen HPLC(CH_3CN /水、0.1%TFA)により精製した(30mg、52%)。
LC/MS: m/z 466.2 ($M + H$)、2.23分。

【0312】

(269) 3-[1-[(5-クロロ-2-チエニル)スルホニル]-4-ピペリジニル]-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド

20

【化145】



30

実施例267における一般的な方法に従って、5-(フェニル)-3-(4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(13mg、0.04mmol)、5-メチル-2-チオフェンスルホニルクロリド(13.2mg、0.048mmol)およびトリエチルアミン(0.02mL、0.16mmol)を反応させて所望の生成物を形成し、これをGilsen HPLC(CH_3CN /水、0.1%TFA)により精製した(6.1mg、30%)。

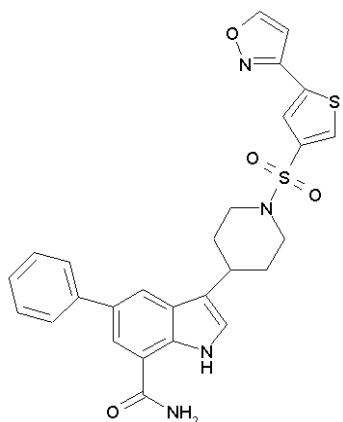
LC/MS: m/z 500.4 ($M + H$)、2.62分。

【0313】

(270) 3-[1-[(5-(3-イソオキサゾリル)-3-チエニル)スルホニル]-4-ピペリジニル]-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド

40

【化146】



10

実施例267における一般的な方法に従って、5-(フェニル)-3-(4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(32mg、0.1mmol)、5-(3-イソオキサゾリル)-3-チオフェンスルホニルクロリド(37.5mg、0.15mmol)およびトリエチルアミン(0.06mL、0.3mmol)を反応させて所望の生成物を形成し、これをGilson HPLC(CH_3CN /水、0.1%TFA)により精製した(11.7mg、22%)。

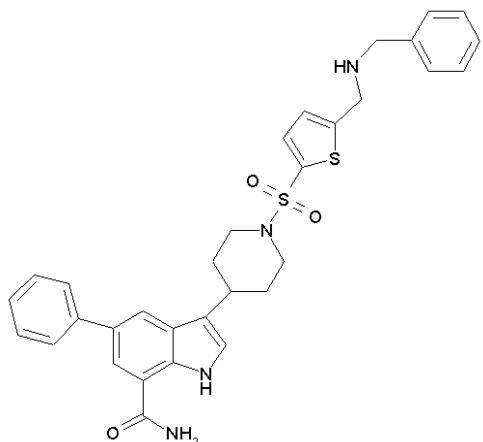
LC/MS: m/z 533.4 ($M + H$)、2.59分.

20

【0314】

(271) 5-フェニル-3-{1-[(5-{[(フェニルメチル)アミノ]メチル}-2-チエニル)スルホニル]-4-ピペリジニル}-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化147】



30

実施例267における一般的な方法に従って、5-(フェニル)-3-(4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(32mg、0.1mmol)、5-{[(フェニルメチル)アミノ]メチル}-2-チオフェンスルホニルクロリド(45.3mg、0.15mmol)およびトリエチルアミン(0.06mL、0.3mmol)を反応させて所望の生成物を形成し、これをGilson HPLC(CH_3CN /水、0.1%TFA)により精製した(20mg、34%)。

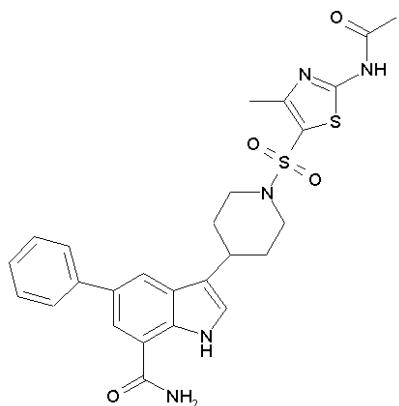
LC/MS: m/z 599.2 ($M + H$)、2.48分.

40

【0315】

(272) 3-(1-{{2-(アセチルアミノ)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル}スルホニル}-4-ピペリジニル)-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化148】



10

実施例267における一般的な方法に従って、5-(フェニル)-3-(4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(32mg、0.1mmol)、2-(アセチルアミノ)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-スルホニルクロリド(38.2mg、0.15mmol)およびトリエチルアミン(0.06mL、0.3mmol)を反応させて所望の生成物を形成し、これをGilson HPLC(CH₃CN/水、0.1%TFA)により精製した(4.0mg、7.5%)。

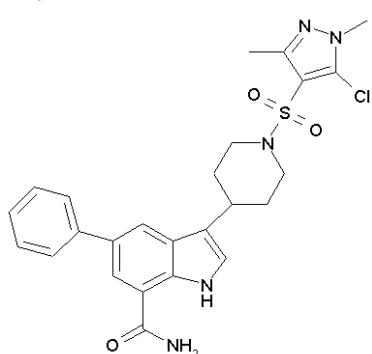
LC/MS: m/z 538.2(M+H)、1.96分.

【0316】

(273) 3-[1-[(5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル]-4-ピペリジニル]-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド

20

【化149】



30

実施例267における一般的な方法に従って、5-(フェニル)-3-(4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(32mg、0.1mmol)、5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-スルホニルクロリド(34.5mg、0.15mmol)およびトリエチルアミン(0.06mL、0.3mmol)を反応させて所望の生成物を形成し、これをGilson HPLC(CH₃CN/水、0.1%TFA)により精製した(22mg、43%)。

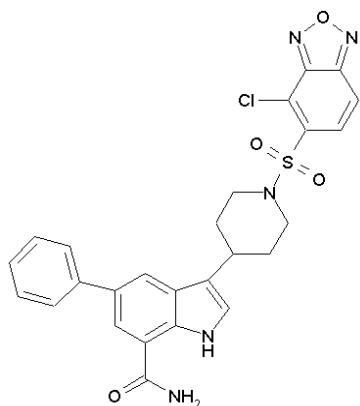
LC/MS: m/z 511.6、2.12分.

【0317】

(274) 3-[1-[(4-クロロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)スルホニル]-4-ピペリジニル]-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド

40

【化150】



10

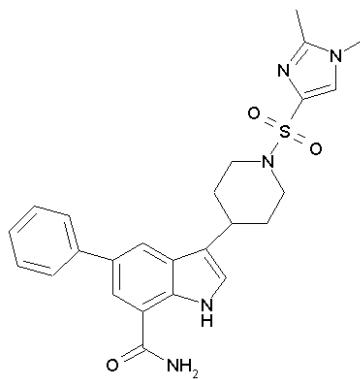
実施例267における一般的な方法に従って、5 - フェニル - 3 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 7 カルボキシアミド (32 mg、0.1 mmol)、4 - クロロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 5 - スルホニルクロリド (38 mg、0.15 mmol) およびトリエチルアミン (0.06 mL、0.3 mmol) を反応させて所望の生成物を形成し、これを Gilson HPLC (CH₃CN / 水、0.1% TFA) により精製した (8.0 mg、15%)。

LC / MS : m / z 536.0 (M + H)、2.44分.

【0318】

(275) 3 - {1 - [(1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化151】



20

実施例267における一般的な方法に従って、5 - フェニル - 3 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (32 mg、0.1 mmol)、1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホニルクロリド (22.8 mg、0.15 mmol) およびトリエチルアミン (0.06 mL、0.3 mmol) を反応させて所望の生成物を形成し、これを Gilson HPLC (CH₃CN / 水、0.1% TFA) により精製した (11 mg、23%)。

LC / MS : m / z 478.2 (M + H)、1.99分.

【0319】

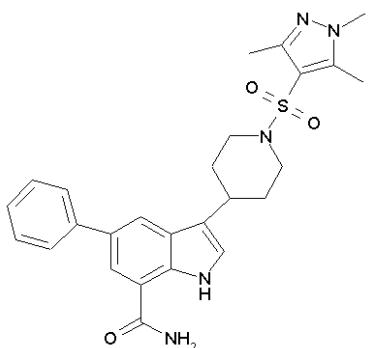
(276) 5 - フェニル - 3 - {1 - [(1 , 3 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル} - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

30

30

40

【化152】



10

実施例267における一般的な方法に従って、5-フェニル-3-(1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(32mg、0.1mmol)、1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-スルホニルクロリド(24.4mg、0.15mmol)およびトリエチルアミン(0.06mL、0.3mmol)を反応させて所望の生成物を形成し、これをGillson HPLC(CH_3CN /水、0.1%TFA)により精製した(9mg、18%)。

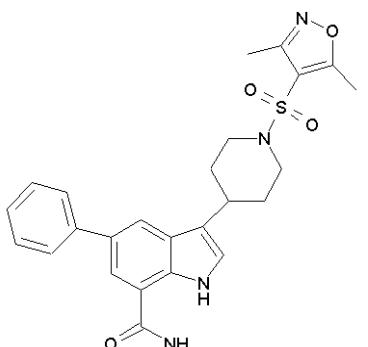
LC/MS: m/z 492.0 ($M + H$)、2.26分。

【0320】

(277) 3-[1-[(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)スルホニル]-4-ピペリジニル]-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド

20

【化153】



30

実施例267における一般的な方法に従って、5-フェニル-3-(1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(32mg、0.1mmol)、3,5-ジメチル-4-イソオキサゾールスルホニルクロリド(22.9mg、0.15mmol)およびトリエチルアミン(0.06mL、0.3mmol)を反応させて所望の生成物を形成し、これをGillson HPLC(CH_3CN /水、0.1%TFA)により精製した(11mg、23%)。

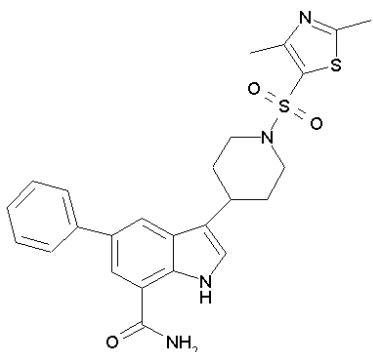
LC/MS: m/z 479.4 ($M + H$)、2.32分。

【0321】

(278) 3-[1-[(2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル)スルホニル]-4-ピペリジニル]-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド

40

【化 1 5 4】



10

実施例 2 6 7 における一般的な方法に従って、5 - フェニル - 3 - (4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (32 mg、0.1 mmol)、2,4 -ジメチル - 1,3 - チアゾール - 5 - スルホニルクロリド (24.8 mg、0.15 mmol) およびトリエチルアミン (0.06 mL、0.3 mmol) を反応させて所望の生成物を形成し、これを Gilson HPLC (CH_3CN / 水、0.1% TFA) により精製した (12.7 mg、26%)。

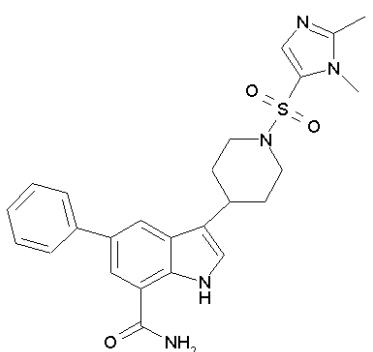
L C / M S : m / z 495.4 (M + H)、2.31分。

【 0 3 2 2 】

(2 7 9) 3 - { 1 - [(1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 -イル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

20

【化 1 5 5 】



30

実施例 2 6 7 における一般的な方法に従って、5-(フェニル)-3-(4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(72 mg、0.22 mmol)、1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-スルホニルクロリド(64.2 mg、0.33 mmol)およびトリエチルアミン(0.13 mL、0.66 mmol)を反応させて所望の生成物を形成し、これを Gilson HPLC (CH₃CN / 水、0.1% TFA) により精製した(48.3 mg、45%)。

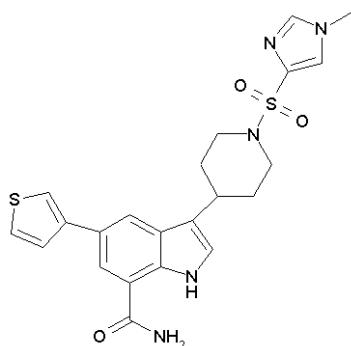
L C / M S : m / z 478.0 ($M + H$)、1.65分。

【 0 3 2 3 】

(2 8 0) 3 - { 1 - [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 -イル)スルホニル] - 4 - ピペリジニル } - 5 - (3 - チエニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

40

【化156】



10

実施例267における一般的な方法に従って、3-(4-ピペリジニル)-5-(3-チエニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(40mg、0.12mmol)、1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホニルクロリド(29.7mg、0.18mmol)およびトリエチルアミン(0.05mL、0.36mmol)を反応させて所望の生成物を形成し、これをGilson HPLC(C₆H₃CN/水、0.1%TFA)により精製した(20mg、34%)。

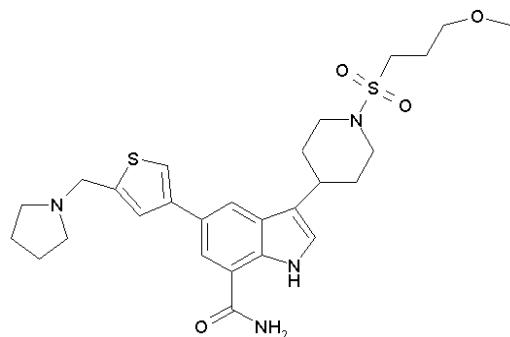
LC/MS: m/z 470.4 (M+H)、1.76分.

【0324】

(281) 3-(1-{[3-(メチルオキシ)プロピル]スルホニル}-4-ピペリジニル)-5-[5-(1-ピロリジニルメチル)-3-チエニル]-1H-インドール-7-カルボキシアミド

20

【化157】



30

ジクロロメタン(1.25mL)およびメタノール(0.5mL)の混合液中の5-(5-ホルミル-3-チエニル)-3-(1-{[3-(メチルオキシ)プロピル]スルホニル}-4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(40mg、0.08mmol)にピロリジン(0.07mL、0.8mmol)および酢酸2滴を添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌した後、NaBH₄(30.26mg、0.8mmol)を添加した。次いで、反応混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒をすべて蒸発させ、Gilson HPLC(C₆H₃CN/水、0.1%TFA)により精製して、標記化合物(6.5mg、15%)を得た。

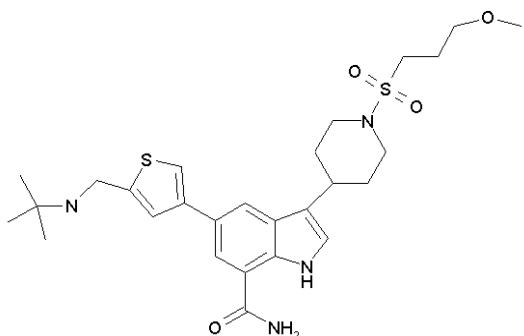
40

LC/MS: m/z 545.2 (M+H)、1.65分.

【0325】

(282) 5-(5-{[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]メチル}-3-チエニル)-3-(1-{[3-(メチルオキシ)プロピル]スルホニル}-4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド

【化158】



10

実施例281における一般的な方法に従って、5-(5-ホルミル-3-チエニル)-3-(1-[3-(メチルオキシ)プロピル]スルホニル)-4-ピペリジニル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(40mg、0.08mmol)、(1,1-ジメチルエチル)アミン(70mg、0.8mmol)およびNaBH₄(30.26mg、0.8mmol)を反応させて所望の生成物を形成し、これをGilson HPLC(CH₃CN/水、0.1%TFA)により精製した(8.4mg、19%)。

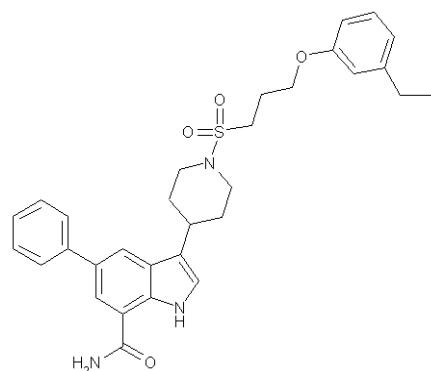
LC/MS: m/z 561.2(M+H)、1.65分。

【0326】

(283) 3-[1-({3-[(3-エチルフェニル)オキシ]プロピル}スルホニル)-4-ピペリジニル]-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド

20

【化159】



30

3-{1-[(3-クロロプロピル)スルホニル]-4-ピペリジニル}-5-フェニル-1H-インドール-7-カルボキシアミド(23.0mg、0.05mmol)のDMSO(1.0mL)中溶液に3-エチルフェノール(122.0mg、0.5mmol)、K₂Cr₂O₇(35.0mg、0.25mmol)およびヨウ化ナトリウム(1.0mg)を添加した。反応溶液を80℃に一夜加熱した。その後、反応混合物を濾過し、逆相HPLC(水/CH₃CN、0.1%TFA 10~90%)により精製して、標記化合物(5mg、18%)を得た。

LC/MS: 546.1 r.t: 2.76分。

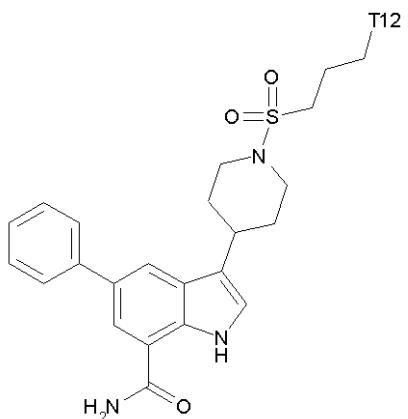
【0327】

3-エチルフェノールに代えて適当なアルコールを使用する以外は上記実施例に記載した一般的な方法に従って、表12に記載の化合物を製造した。

40

【0328】

【化 160】



10

【表 12 - 1】

表 12

実施例	T 12	MS [M] ⁺	R t (分)
284		532.3	2.54
285		562.1	2.49
286		561.3	2.02
287		589.1	2.34
288		566.3	2.42
289		604.1	2.56
290		575.1	1.88
291		536.0	2.48
292		575.4	2.21

10

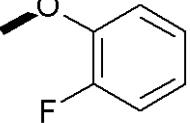
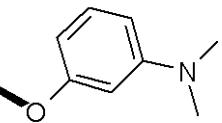
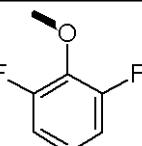
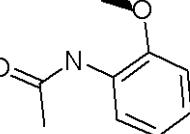
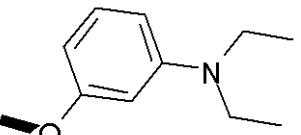
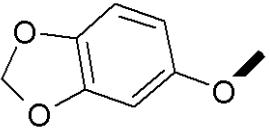
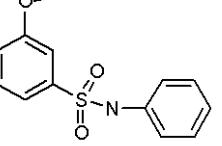
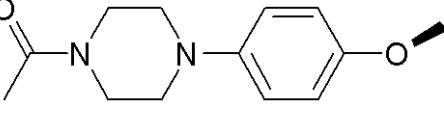
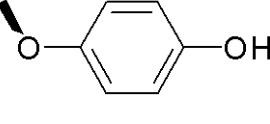
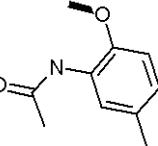
20

30

40

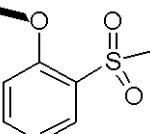
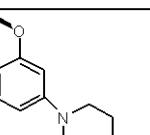
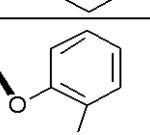
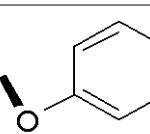
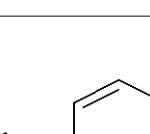
【0329】

【表 12-2】

293		536.0	2.39
294		561.1	1.82
295		554.2	2.45
296		575.1	2.18
297		589.1	1.89
298		562.0	2.42
299		673.2	2.26
300		644.2	2.04
301		534.0	2.13
302		589.1	2.30

【0330】

【表12-3】

303		596.4	2.22
304		601.1	1.87
305		534.3	2.30
306		534.4	2.18
307		586.1	2.57

10

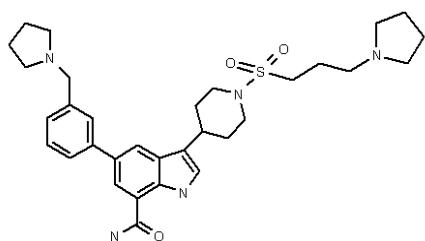
20

30

【0331】

(308) 5 - [3 - (1 - ピロリジニルメチル)フェニル] - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化161】



5 - (3 - ホルミルフェニル) - 3 - (1 - { [3 - (1 - ピロリジニル)プロピル]スルホニル} - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (45.0 mg / 0.086 mmol) の DCM / MeOH (1.0 ml / 1.0 ml) 中溶液にピロリジン (0.043 mL、0.517 mmol) および AcOH 1 滴を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、NaBH4 (17.0 mg、0.086 mmol) を添加した。反応混合物を 30 分間攪拌し、濃縮し、DMSO 1.5 mL に再溶解した。Giloson セミ分取 HPLC システムを使用し、10% B ~ 80% B (ここで、A = H2O (0.1% トリフルオロ酢酸) および B = CH3CN (0.1% トリフルオロ酢酸)；ポンプにより 25 mL / 分で注入) で溶離することにより残留物を精製して、標記化合物 (4 mg、8%) を得た。

LC / MS : m / z 578.6 R t 1.40 分。

【0332】

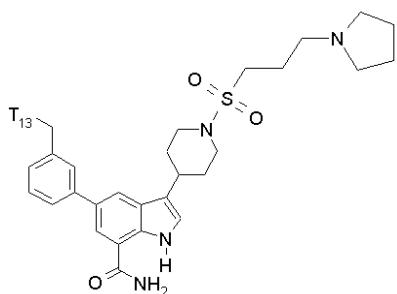
ピロリジンに代えて適当なアミンを使用する以外は実施例 308 に記載した一般的な方法に従って、表 13 に記載の化合物を製造した。

【0333】

40

50

【化162】



【表13】

10

表13

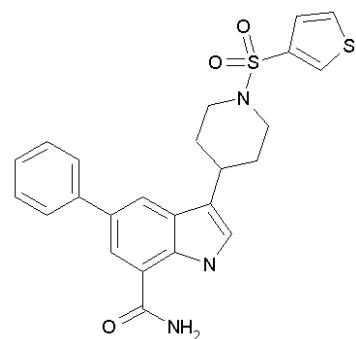
実施例	T 13	MS [M] ⁺	Rt (分)
309		594.4	1.35
310		592.4	1.32

20

【0334】

(311) 5 - フェニル - 3 - [1 - (3 - チエニルスルホニル)ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド

【化163】



30

5 - フェニル - 3 - (4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシアミド (31mg / 0.067mmol) の CHCl₃ (1.0ml) 中溶液にジイソプロピルエチルアミン (3当量) を添加した。該混合物を -10℃ に冷却し、次いで、3 - チオフェンスルホニルクロリドに添加した。該溶液を 1.5 時間攪拌した。アミノプロピルカートリッジ (500mg)、および CHCl₃ による溶離に次いで酢酸エチルによる溶離を用いる固相抽出法 (SPE) により、標記化合物 (19mg、61%) を得た。LC/MS : m/z 465 Rt 2.29分。

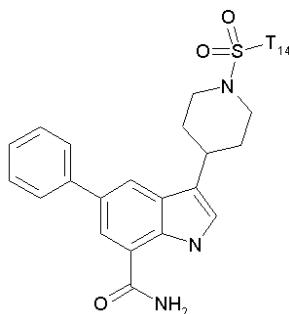
40

【0335】

3 - チオフェンスルホニルクロリドに代えて適当なスルホニルクロリドを使用する以外は実施例311に記載した一般的な方法に従って、表14に記載の化合物を製造した。

【0336】

【化164】



10

【表14】

表14

実施例	T 1 4	MS [MH] ⁺	R t (分)	
312		480	2.43	
313		480	2.45	20
314		515	2.54	
315		520	2.28	
316		521	2.47	30

【0337】

生物学的データ

I K K 2 アッセイ

40

C末端GST標識融合タンパク質として、バキュロウイルス中にて組換えヒトIKK（残基1-737）を発現させ、時間分解性蛍光共鳴エネルギー転移（TR-FRET）アッセイを使用してその活性を評価した。すなわち、種々の濃度の化合物またはDMSOビヒクル（最終3%）を含有するウェルにアッセイバッファー（50 mM HEPES、10 mM MgCl₂、1 mM CHAPS pH 7.4ならびに1 mM DTTおよび0.01% w/v BSA）で希釈したIKK2（最終5 nM）を添加した。合計容量30 μlのGST-I B基質（最終25 nM）/ATP（最終1 μM）の添加により反応を開始した。反応物を室温で30分間インキュベートし、次いで、50 mM EDTA 15 μlの添加により終わらせた。W-1024ユウロピウムキレート（Wallac OY、フィンランド国トゥルク）で標識した抗ホスホセリン-I B - 32/36モノクローナル抗体

50

12C2 (Cell Signalling Technology、アメリカ合衆国マサチューセッツ州ベリーリー) および APC 標識抗GST抗体 (Prozyme、アメリカ合衆国カリフォルニア州サンリアンドロ) を含有するバッファー (100 mM HEPES pH 7.4、150 mM NaCl および 0.1% w/v BSA) 中の検出試薬 (15 µl) を添加し、反応物をさらに室温で 60 分間インキュベートした。Packard Discovery プレートリーダー (Perkin-ElmerLife Sciences、イギリス国パンボーン) を使用して、特定の 665 nm エネルギー移動シグナルの参照ユウロピウム 620 nm シグナルに対する比として GST-I-B のリン酸化の程度を測定した。

【0338】

結果

実施例 1 ~ 36、38、40 ~ 108、110 ~ 173、175 ~ 183、185 ~ 198、200、202 ~ 204、206 ~ 210、213 ~ 247、259 ~ 258、262 ~ 280、284 ~ 289、291 ~ 306 および 308 ~ 316 の化合物を IKK2 に対する活性について試験し、IKK2 の阻害物質であることが判明した。これらの実施例は、5.0 またはそれ以上の pIC₅₀ を有していた。実施例 249 もまた IKK2 に対する活性について試験し、4.6 未満の pIC₅₀ を有することが判明した。

10

【0339】

単球アッセイ

ヒト単球刺激性サイトカイン産生に対する IKK - 阻害の効果を以下のとおり評価した：Ficoll 勾配によりヘパリン添加全血から単球を単離し、次いで、MACS 磁気細胞分離ビーズを使用して CD14+ 細胞を精製した。次いで、単離単球を RPMI 1640 10% FBS (JRH Biosciences、カンザス州レネクサ) 中にて 1 × 10⁶ 細胞 / mL で 96 ウエル培養プレートに 2 時間付着させて、さらに単球集団を豊富にした。次いで、培地を除去し、細胞を RPMI 1640 で 1 回洗浄し、該ウェルに RPMI 1640 10% FBS 0.125 mL を添加した。該ウェルに試験化合物を添加し、30 分後に 0.1% DMSO の最終ビヒクル濃度で刺激した。200 ng / mL のエンドトキシン (LPS; E. coli 血清型 026 : B6) (Sigma、ミズーリ州セントルイス) の添加により単球を活性化し、37 °C で 24 時間インキュベートした。Pharmingen マッチドペア Abs を使用して TNF - について ELISA により細胞含有上清を分析した。10% トリバンブルー排除により細胞の生存率を測定した。

20

【0340】

結果

実施例 1 ~ 26、28 ~ 76、80 ~ 81、83 ~ 94、96 ~ 116、118 ~ 119、122 ~ 151、153 ~ 165、167 ~ 183、186 ~ 196、198、200、202 ~ 204、206 ~ 209、213 ~ 226、228 ~ 258、262 ~ 265、267 ~ 280、283、286、290、306 ~ 308、310 ~ 312 および 314 ~ 316 の化合物をすべて単球アッセイにて試験した。実施例 1 ~ 26、28 ~ 37、39 ~ 47、49 ~ 55、57 ~ 76、81、83 ~ 85、91 ~ 92、94、96、103、105 ~ 106、108 ~ 109、110 ~ 116、118 ~ 119、122 ~ 130、132 ~ 151、153 ~ 158、160、164 ~ 165、174 ~ 176、178 ~ 183、187 ~ 192、194 ~ 195、200、202 ~ 204、206 ~ 209、213 ~ 226、228 ~ 246、251 ~ 256、262 ~ 265、267 ~ 268、271 ~ 280、290、310 ~ 312 および 314 ~ 316 は、10 µM 未満の IC₅₀ を有していた。

30

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/33752						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 31/445(2006.01),31/404(2006.01);C07D 209/42(2006.01),401/04(2006.01),401/06(2006.01),403/04(2006.01),405/04(2006.01),409/04(2006.01),413/04(2006.01)								
USPC: 514/235.2,316,323;544/129,364;546/187,201 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC								
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/235.2, 255, 316, 323; 544/129, 364; 546/187, 201								
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched								
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Category *</th> <th style="text-align: left;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P, X — P, Y</td> <td> WO 2005/067923 A1 (BALDWIN et al.) 28 July 2005 (28.07.2005), see entire document especially pages 99, 107-108, 110-142 examples. WERMUTH C. G. The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, (1996), pages 203-214, see entire document. </td> <td> 1-4, 13-25 ————— 5-12 S-12 </td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	P, X — P, Y	WO 2005/067923 A1 (BALDWIN et al.) 28 July 2005 (28.07.2005), see entire document especially pages 99, 107-108, 110-142 examples. WERMUTH C. G. The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, (1996), pages 203-214, see entire document.	1-4, 13-25 ————— 5-12 S-12
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
P, X — P, Y	WO 2005/067923 A1 (BALDWIN et al.) 28 July 2005 (28.07.2005), see entire document especially pages 99, 107-108, 110-142 examples. WERMUTH C. G. The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, (1996), pages 203-214, see entire document.	1-4, 13-25 ————— 5-12 S-12						
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.								
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed								
Date of the actual completion of the international search 05 October 2006 (05.10.2006)		Date of mailing of the international search report 29 NOV 2006						
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Celia Chang  Telephone No. 571-272-1600						

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US05/33752
<p>BOX III. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING</p> <p>This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.</p> <p>Group I, claims 1-8, 10-25 when V is sulfonylpiperidine and claim 9, drawn to piperidinyl indoles, composition and method of use.</p> <p>Group II, claims 1-8, 10, 13-25 when V is pyrrolidine and remaining compounds (not encompassed by group I) of claims 11-12, drawn to pyrrolidinyl indoles, composition and method of use.</p> <p>Group III, claims 1-8, 13-25 when V is piperazine and remaining compounds (not encompassed by groups I and II), drawn to piperazinyl indoles, composition and method of use.</p> <p>Group IV, claims 1-8, 13-25 the remaining compounds not encompassed by groups I, II or III, drawn to various core compounds, composition and method of use.</p> <p>The inventions listed as Groups I-IV do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features as to form a single inventive concept.</p> <p>PCT Rule 13.1 states that the international application shall relate to one invention only or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept ("requirement of unity of invention").</p> <p>PCT Rule 13.2 states that the unity of invention referred to in Rule 13.1 shall be fulfilled only when there is a technical relationship among those inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features.</p> <p>Annex B, Part 1(a), indicates that the application should relate to only one invention, or if there is more than one invention, inclusion is permitted if they are so linked to form a single general inventive concept.</p> <p>Annex B Part 1(b), indicates that "special technical features" means those technical features that as a whole define a contribution over the prior art.</p> <p>Annex B Part 1(c), further defines independent and dependent claims. Unity of invention only is concerned in relation to independent claims. Dependent claims are defined as a claim that contains all the features of another claim and is in the same category as the other claim. The category of a claim refers to the classification of claims according to subject matter e.g. product, process, use, apparatus, means, etc.</p> <p>Annex B Part 1(e), indicates that the permissible combinations of different categories of claims. Part 1(e)i, states that inclusion of an independent claim for a given product, an independent claim for a process specially adapted for the manufacture of the said product, and an independent claim for a use of the said product is permissible.</p> <p>Annex B, Part 1(f), indicates the "Markush practice" of alternatives in a single claim. Part 1(f)i, indicates the technical relationship and the same or corresponding special technical feature is considered to be met when (A) all alternatives have a common property or activity, and (B) a common structure is present or all alternatives belong to a recognized class of chemical compounds. Further defining (B), Annex B, Part 1(f)(i-iii), the common structure must; a) occupy a large portion of their structure, or b) the common structure constitutes a structurally distinctive portion, or c) where the structures are equivalent and therefore a recognized class of chemical compounds, each member could be substituted for one another with the same intended result. That is, with a common or equivalent structure, there is an expectation relationship and the corresponding special technical feature result from a common (or equivalent) structure that is responsible for the common activity (or property). Part 1(f) iv, indicates that when all alternatives of a</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/33752

Markush grouping can be differently classified, it shall no, take alone, be considered justification for finding a lack of unity. Part 1(f)v, indicates that

"When dealing with alternatives, if it can be shown that at least one Markush alternative is not novel over the prior art, the question of unity of invention shall be reconsidered by the examiner"

In the instant case, at least one Markush alternative is not novel because prior art by Baldwin et al. CA 143:172754 RN 760626-02-4, 860626-60-4, 860627-57-2 anticipated compounds of group IV, thus the lacking of unity of invention has been demonstrated.

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
CAS—structure
East/West—image subclasses

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/33752

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

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

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

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

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

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please See Continuation Sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 9 in its entirety, 1-8, 10-25 in part V is sulfonylpiperidine

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,F1,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,F1,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,L,S,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100084146

弁理士 山崎 宏

(74)代理人 100116311

弁理士 元山 忠行

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(72)発明者 ジェフリー・ケイ・カーンズ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19406、キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロード709番

(72)発明者 マイケル・リンデンマス

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19406、キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロード709番

(72)発明者 リン・シチェン

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19406、キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロード 709番

(72)発明者 ホン・ニエ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19406、キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロード 709番

(72)発明者 ソニア・エム・トーマス

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19406、キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロード 709番

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB08 CC10 CC19 CC22 CC23 CC51
CC58 CC62 CC73 CC92 DD06 EE01
4C086 AA01 AA03 BC21 BC36 BC38 BC50 BC67 BC71 BC73 BC82
GA02 GA03 GA06 GA07 GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14
ZA01 ZA16 ZA36 ZA45 ZA51 ZA59 ZA68 ZA81 ZA89 ZA96
ZA97 ZB07 ZB08 ZB13 ZB15 ZB33 ZC35 ZC55