

(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2018-522847

(P2018-522847A)

(43) 公表日 平成30年8月16日 (2018. 8. 16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04 C S P	4 C O 5 0
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	4 C O 5 5
C O 7 D 405/14 (2006.01)	C O 7 D 405/14	4 C O 6 3
C O 7 D 417/14 (2006.01)	C O 7 D 417/14	4 C O 8 4
C O 7 D 413/14 (2006.01)	C O 7 D 413/14	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 334 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-564846 (P2017-564846)	(71) 出願人	300049958
(86) (22) 出願日	平成28年6月14日 (2016. 6. 14)		バイエル ファーマ アクチエンゲゼルシ
(85) 翻訳文提出日	平成30年2月8日 (2018. 2. 8)		ャフト
(86) 国際出願番号	PCT/EP2016/063540		ドイツ連邦共和国 デー ー 1 3 3 5 3
(87) 国際公開番号	W02016/202755		ルリン ミューラーシュトラーセ 1 7 8
(87) 国際公開日	平成28年12月22日 (2016. 12. 22)	(74) 代理人	100114188
(31) 優先権主張番号	15172613.0		弁理士 小野 誠
(32) 優先日	平成27年6月17日 (2015. 6. 17)	(74) 代理人	100119253
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 金山 賢教
(31) 優先権主張番号	PCT/EP2015/063527	(74) 代理人	100124855
(32) 優先日	平成27年6月17日 (2015. 6. 17)		弁理士 坪倉 道明
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100129713
(31) 優先権主張番号	15177393.4		弁理士 重森 一輝
(32) 優先日	平成27年7月17日 (2015. 7. 17)	(74) 代理人	100137213
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 安藤 健司

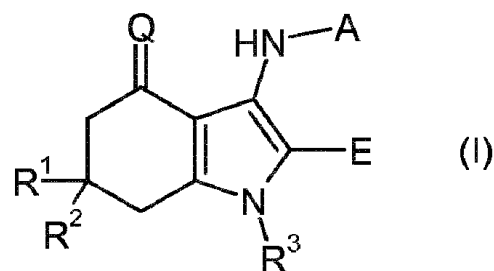
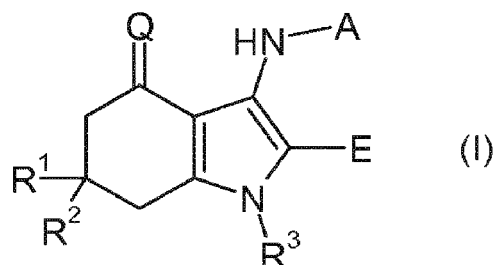
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3-アミノ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン類

(57) 【要約】

本明細書に記載の式 (I) の化合物、それらの製造方法ならびに抗癌剤としてのそれらの使用。

【化1】

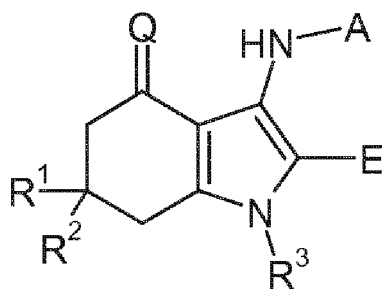


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) の化合物または当該化合物の N-オキサイド、塩、互変異体もしくは立体異性体、または前記 N-オキサイド、互変異体もしくは立体異性体の塩。

【化 1】



10

(I)

〔式中、

20

R^1 は、水素または $C_1 - C_6$ -アルキルを表し；

R^2 は、ヒドロキシ、 $C_2 - C_4$ -アルケニル、 $R^7 R^8 N-$ 、 $R^{10} - O - C(O)-$ 、 $R^7 R^8 N - C(O)-$ 、 $R^6 - C(O) - NR^9 -$ 、または $R^{11} - (C_1 - C_4 - \text{アルキル}) -$ を表し；

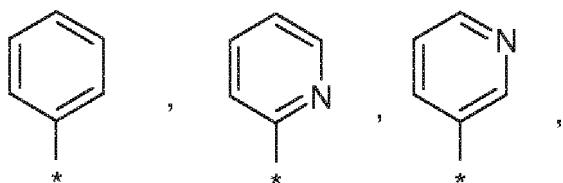
前記 $C_2 - C_4$ -アルケニルはハロゲン、 $R^{10} - O - C(O)-$ 、 $R^7 R^8 N-$ またはフェニルによって置換されていても良く、前記フェニル基は、互いに独立に、 R^4 で 1 回以上置換されていても良く、

R^3 は、水素または $C_1 - C_6$ -アルキルを表し；

A は、

【化 2】

30



から選択される基を表し、

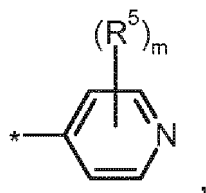
40

*は、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し、当該基は、互いに独立に、 R^4 で 1 回以上置換されていても良く；

R^4 は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ -ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルキル- $C(O)-$ 、 $R^{10} - O - C(O)-$ 、 $R^7 R^8 N - C(O)-$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキル- $C(O) - NH-$ 、 $R^7 R^8 N-$ 、または $R^7 R^8 N - SO_2 -$ を表し；

E は、基：

【化 3】



を表し、

10

*は、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し；

R^5 は、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $R^9 R^{10} N-$ 、 $(R^{13} - C(O) -)$ $(R^{14} - C(O) -) N-$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ、 $R^6 - C(O) - NR^9$ -または $R^7 R^8 N - C(O) - NR^9$ -を表し、

前記 $C_1 - C_4$ -アルコキシは、互いに独立に、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、および4から6員のヘテロシクロアルキルから選択される置換基で1回以上置換されていても良く、

Qは、Oまたは $N-OH$ を表し；

20

R^6 は、互いに独立に、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリールを表し、

前記 $C_1 - C_6$ -アルキルは、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -ハロアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $R^7 R^8 N$ -または互いに独立に R^4 で1回以上置換されていても良いフェニルで1回以上置換されていても良く、

前記 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール基は、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、 $R^{10} - O - C(O) -$ または $C_1 - C_4$ -ハロアルコキシで1回以上置換されていても良く；

30

R^7 、 R^8 は、互いに独立に、水素、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $R^{10} - O - C(O) -$ またはフェニルを表し、

前記 $C_1 - C_6$ -アルキルは、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -ハロアルコキシ、ヒドロキシで1回置換されていても良い $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または $R^9 R^{10} N$ -で1回以上置換されていても良く、

前記フェニル基は、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く；

または

R^7 および R^8 が、それらが結合している窒素原子とともに、O、 NR^9 および S から選択される一つの別のヘテロ原子を含んでいても良い4から7員の窒素含有複素環を形成しており、それは互いに独立に、 R^{12} で1回以上置換されていても良く；

40

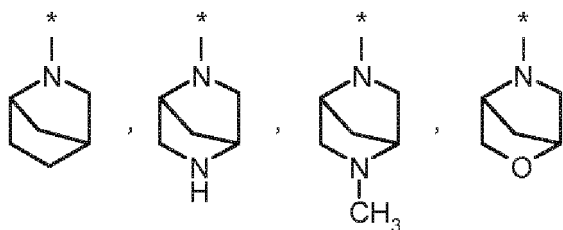
二つの R^{12} 置換基が同一の環炭素原子に結合している場合、それらが結合している炭素原子とともに、それらが一緒になってシクロブタン、アゼチジンもしくはオキセタン基を形成するような形で互いに連結されていることができ；

前記アゼチジンは $C_1 - C_3$ -アルキルで1回置換されていても良く、

または

R^7 および R^8 が、それらが結合している窒素原子とともに、

【化 4】



から選択される基を形成しており、

10

*は、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し、

R^9 は、水素または $C_1 - C_6$ - アルキルを表し；

R^{10} は、水素、 $C_1 - C_6$ - アルキルまたは $C_3 - C_6$ - シクロアルキルを表し；

R^{11} は、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルキル - $C(O) -$ 、 $R^{10} - O - C(O) -$ 、 $R^7 R^8 N - C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシ、 $R^7 R^8 N -$ 、 $N_3 -$ 、 $R^6 - C(O) - NR^9 -$ 、 $R^6 - O - C(O) - NR^9 -$ 、 $R^7 R^8 N - C(O) - NR^9 -$ 、 $R^6 - SO_2 - NR^9 -$ 、 $R^6 - S -$ 、 $R^6 - SO -$ 、 $R^6 - SO_2 -$ 、 $R^7 R^8 N - SO_2 -$ を表し；

前記 $C_3 - C_6$ - シクロアルキルまたは 4 から 6 員のヘテロシクロアルキル基は、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $C_1 - C_4$ - ハロアルキルまたは $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシで 1 回以上置換されていても良く、

20

前記 $C_1 - C_4$ - アルコキシはフェニルによって置換されていても良く、

前記フェニル基は、互いに独立に、 R^4 で 1 回以上置換されていても良く、

R^{12} は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $C_1 - C_4$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシ、または $R^9 R^{10} N -$ を表し；

R^{13} 、 R^{14} は、互いに独立に、 $C_1 - C_4$ - アルキル、または $C_3 - C_6$ - シクロアルキルを表し、

30

前記 $C_3 - C_6$ - シクロアルキルは、互いに独立に、ハロゲンで 1 回以上置換されていても良く；

m は、0、1 または 2 を表す。]

【請求項 2】

R^1 が、水素または $C_1 - C_4$ - アルキルを表し；

R^2 が、ヒドロキシ、 $C_2 - C_4$ - アルケニル、 $R^7 R^8 N -$ 、 $R^{10} - O - C(O) -$ 、 $R^7 R^8 N - C(O) -$ 、 $R^6 - C(O) - NR^9 -$ 、または $R^{11} - (C_1 - C_4 - \text{アルキル}) -$ を表し；

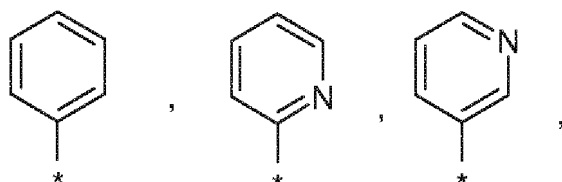
前記 $C_2 - C_4$ - アルケニルがハロゲン、 $R^{10} - O - C(O) -$ 、 $R^7 R^8 N -$ またはフェニルによって置換されていても良く、前記フェニル基は、互いに独立に、 R^4 で 1 回以上置換されていても良く、

40

R^3 が、水素または $C_1 - C_4$ - アルキルを表し；

A が、

【化 5】



から選択される基を表し、

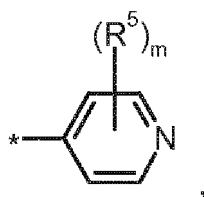
10

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し、当該基は、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く；

R^4 が、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、または C_1-C_4 -ハロアルコキシを表し；

Eが、基：

【化 6】



20

を表し、

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し；

R^5 が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $R^9 R^{10} N$ -、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 $R^6-C(O)-NR^9$ -または $R^7 R^8 N-C(O)-NR^9$ -を表し、

前記 C_1-C_4 -アルコキシが、互いに独立に、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、および C_3-C_6 -シクロアルキルから選択される置換基で1回以上置換されていても良く；

30

Qが、Oまたは $N-OH$ を表し；

R^6 が、互いに独立に、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリールを表し、

前記 C_1-C_6 -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $R^7 R^8 N$ -または互いに独立に R^4 で1回以上置換されていても良いフェニルで1回以上置換されていても良く、

前記 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 $R^{10}-O-C(O)$ -または C_1-C_4 -ハロアルコキシで1回以上置換されていても良く；

40

R^7 、 R^8 が、互いに独立に、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $R^{10}-O-C(O)$ -またはフェニルを表し、

前記 C_1-C_6 -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、ヒドロキシで1回置換されていても良い C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または $R^9 R^{10} N$ -で1回以上置換されていても良く、

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く；

50

R^7 および R^8 が、それらが結合している窒素原子とともに、O、 NR^9 および S から選択される一つの別のヘテロ原子を含んでいても良い4から7員の窒素含有複素環を形成しており、それは互いに独立に、 R^{12} で1回以上置換されていても良く；

R^9 が、水素または C_1-C_4 -アルキルを表し；

R^{10} が、水素、 C_1-C_4 -アルキル、または C_3-C_4 -シクロアルキルを表し；

R^{11} が、ヒドロキシ、シアノ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 R^7R^8N- 、 N_3- 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-O-C(O)-NR^9-$ 、 $R^7R^8N-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-SO_2-NR^9-$ 、 R^6-S- 、または R^6-SO- 、 R^6-SO_2- を表し；

前記 C_3-C_6 -シクロアルキルまたは4から6員のヘテロシクロアルキル基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキルまたは C_1-C_4 -ハロアルコキシで1回以上置換されていても良く、

前記 C_1-C_4 -アルコキシがフェニルによって置換されていても良く、

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く、

R^{12} が、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、または $R^9R^{10}N-$ を表し；

m が、0、1または2を表す、請求項1に記載の式(I)の化合物、

または前記化合物のN-オキサイド、塩、互変異体もしくは立体異性体、または前記N-オキサイド、互変異体もしくは立体異性体の塩。

【請求項3】

R^1 が、水素または C_1-C_2 -アルキルを表し；

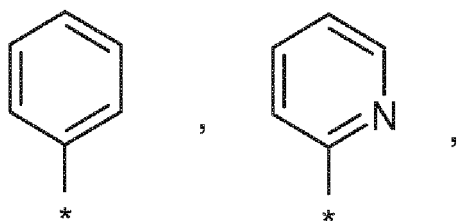
R^2 が、ヒドロキシ、 C_2-C_4 -アルケニル、 R^7R^8N- 、 $R^{10}-O-C(O)-$ 、 $R^7R^8N-C(O)-$ 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、または $R^{11}-(C_1-C_4-アルキル)-$ を表し；

前記 C_2-C_4 -アルケニルが $R^{10}-O-C(O)-$ 、 R^7R^8N- またはフェニルによって置換されていても良く、前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く、

R^3 が、水素または C_1-C_4 -アルキルを表し；

A が、

【化7】



から選択される基を表し、

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し、当該基は、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く；

R^4 が、ハロゲンを表し；

E が、基：

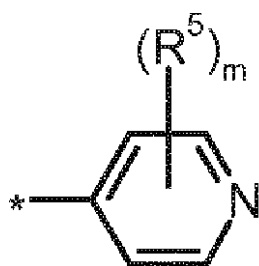
10

20

30

40

【化 8】



10

を表し、

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し；

R^5 が、互いに独立に、ハロゲン、 $R^9 R^{10} N-$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 $R^6-C(O)-NR^9$ -または $R^7 R^8 N-C(O)-NR^9$ -を表し、

前記 C_1-C_4 -アルコキシが、互いに独立に、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、および C_3-C_4 -シクロアルキルから選択される置換基で1回以上置換されているも良く；

20

Qが、Oを表し；

R^6 が、互いに独立に、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリールを表し、

前記 C_1-C_6 -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 $R^7 R^8 N-$ または互いに独立に R^4 で1回以上置換されているも良いフェニルで1回以上置換されているも良く、

前記 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、 $tert$ -ブチル-O-C(O)-、または C_1-C_4 -アルコキシで1回以上置換されているも良く；

30

R^7 、 R^8 が、互いに独立に、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 $tert$ -ブチル-O-C(O)-またはフェニルを表し、

前記 C_1-C_6 -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、ヒドロキシで1回置換されているも良い C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または $R^9 R^{10} N-$ で1回以上置換されているも良く、

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されているも良く；

R^7 および R^8 がそれらが結合している窒素原子とともに、Oおよび NR^9 から選択される一つの別のヘテロ原子を含んでも良い4から6員の窒素含有複素環を形成しており、それは互いに独立に、 R^{12} で1回以上置換されているも良く；

40

R^9 が、水素または C_1-C_2 -アルキルを表し；

R^{10} が、水素または C_1-C_4 -アルキルを表し；

R^{11} が、ヒドロキシ、6員のヘテロシクロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 $R^7 R^8 N-$ 、 N_3- 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-O-C(O)-NR^9-$ 、 $R^7 R^8 N-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-SO_2-NR^9-$ 、 R^6-S- 、 R^6-SO- 、 R^6-SO_2- を表し；

前記6員のヘテロシクロアルキル基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキルまたは C_1-C_4 -ハロアルコキシで1回以上置換されているも良く、

前記 C_1-C_4 -アルコキシがフェニルによって置換されているも良く、

50

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く、
 R^{12} が、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキル、 $R^9R^{10}N-$ を表し；
 m が、0、または1を表す、請求項1または2に記載の式(I)の化合物、
 または前記化合物のN-オキサイド、塩、互変異体もしくは立体異性体、または前記N-オキサイド、互変異体もしくは立体異性体の塩。

【請求項4】

R^1 が、水素またはメチルを表し；
 R^2 が、ヒドロキシ、 C_2-C_4 -アルケニル、 R^7R^8N- 、 $R^{10}-O-C(O)-$ 、 $R^7R^8N-C(O)-$ 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、または $R^{11}-(C_1-C_4$ -アルキル)-を表し；

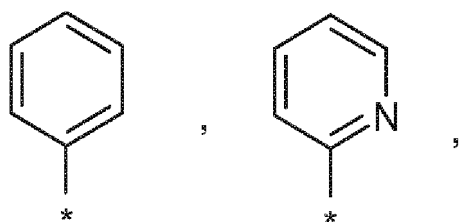
10

前記 C_2-C_4 -アルケニルが $HO-C(O)-$ 、 $(CH_3)_2N-$ またはフェニルによって置換されていても良く、前記フェニル基は、Fによって1回、2回もしくは3回置換されていても良く、

R^3 が、水素、メチルまたはエチルを表し；

Aが、

【化9】



20

から選択される基を表し、

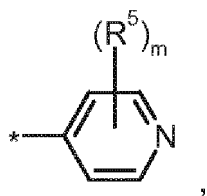
*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し、当該基は、互いに独立に、 R^4 で1回もしくは2回置換されていても良く；

R^4 が、フルオロまたはクロロを表し；

Eが、基：

30

【化10】



を表し、

40

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し；

R^5 が、互いに独立に、フルオロ、 $R^9R^{10}N-$ 、 C_1-C_2 -アルコキシ、ジフルオロエトキシ、 $R^6-C(O)-NR^9-$ または $R^7R^8N-C(O)-NR^9-$ を表し、

前記 C_1-C_2 -アルコキシが、互いに独立に、ヒドロキシ、メトキシ、およびシクロプロピルから選択される置換基で1回もしくは2回置換されていても良く；

Qが、Oを表し；

R^6 が、互いに独立に、 C_1-C_5 -アルキル、 C_3-C_4 -シクロアルキル、5から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたは5から6員のヘテロアリールを表し、

前記 C_1-C_5 -アルキルが、互いに独立に、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、シ

50

クロプロピル、または $R^7 R^8 N-$ で 1 回、2 回もしくは 3 回置換されていても良く、互いに独立に R^4 で 1 回、2 回もしくは 3 回置換されていても良いフェニルで 1 回置換されていても良く、

前記 C_3-C_4 -シクロアルキル、5 から 6 員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール基が、互いに独立に、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、メチル、*tert*-ブチル- $O-C(O)-$ 、メトキシで 1 回、2 回もしくは 3 回置換されていても良く；

R^7 、 R^8 が、互いに独立に、水素、 C_1-C_5 -アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、*tert*-ブチル- $O-C(O)-$ またはフェニルを表し、

前記 C_1-C_5 -アルキルが、互いに独立に、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシで 1 回置換されていても良い C_3-C_4 -シクロアルキル、5 員のヘテロシクロアルキル、5 員のヘテロアリール、または $R^9 R^{10} N-$ で 1 回以上置換されていても良く、

前記フェニル基が、互いに独立に、フルオロまたはクロロで 1 回もしくは 2 回置換されていても良く；

R^7 および R^8 がそれらが結合している窒素原子とともに、 O および NR^9 から選択される一つの別のヘテロ原子を含んでいても良い 4 から 6 員の窒素含有複素環を形成しており、それは、互いに独立に、 R^{12} で 1 回もしくは 2 回置換されていても良く；

R^9 が、水素またはメチルを表し；

R^{10} が、水素、メチルまたは *tert*-ブチルを表し；

R^{11} が、ヒドロキシ、モルホリノ、メトキシ、 $R^7 R^8 N-$ 、 N_3- 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-O-C(O)-NR^9-$ 、 $R^7 R^8 N-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-SO_2-NR^9-$ 、 R^6-S- 、 R^6-SO- 、または R^6-SO_2- を表し；

前記メトキシ基がフェニルによって置換されていても良く；

R^{12} が、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、または $R^9 R^{10} N-$ を表し；

m が、0、または 1 を表す、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物または前記化合物の N -オキサイド、塩、互変異体もしくは立体異性体、または前記 N -オキサイド、互変異体もしくは立体異性体の塩。

【請求項 5】

(6RS)-6-(ヒドロキシメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

tert-ブチル[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルカーバメート、

(6RS)-6-[(ベンジルオキシ)メチル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

tert-ブチル[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]カーバメート、

(6RS)-6-アミノ-3-アニリノ-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン塩酸塩、

$N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]$ シクロプロパンカルボキサミド、

(6RS)-4-オキソ- N -フェニル-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

メチル(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート、

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

10

20

30

40

50

(6 R S) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - N - プロピル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

メチル (6 R S) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート、

メチル (6 R S) - 2 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート、

(6 R S) - N - (2 - メトキシエチル) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - N - エチル - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 6 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

(6 R S) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

(6 R S) - 6 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

(6 R S) - N - (シクロプロピルメチル) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - N - (シクロプロピルメチル) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - N - プロピル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - N, N - ジメチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド

(6 R S) - N - エチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - N - tert - ブチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

(6 R S) - 3 - (フェニルアミノ) - 6 - (ピペリジン - 1 - イルカルボニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - N - (プロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

メチル (6 R S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート、

(6 R S) - 6 - (アジドメチル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

(6 R S) - 6 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

(6 R S) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

(6 R S) - 6 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

(6 R S) - 6 - (アミノメチル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

(6 R S) - 1 - エチル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

(6 R S) - 1 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

(6 R S) - 6 - ヒドロキシ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

(6 R S) - 6 - エテニル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

1 - エチル - 3 - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル尿素、

1 - シクロプロピル - 3 - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル尿素、

1 - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル - 3 - プロパン - 2 - イル尿素、

1 - (フラン - 2 - イルメチル) - 3 - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル尿素、

1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル尿素、

メチル [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イ

10

20

30

40

50

ル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル] メチルカーバメート、

N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル] メチルアセトアミド、

N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル] メチルメタンスルホンアミド、

(6RS)-2-(3-メトキシピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

メチル(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート、

(4E)-5-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル] ペンター4-エン酸、

(4Z)-5-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル] ペンター4-エン酸、

(6RS)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

(6RS)-6-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-6-[(Z)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-6-(モルホリン-4-イルメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-6-[メチル(プロパン-2-イル)アミノ]メチル-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-6-[(1E)-3-(ジメチルアミノ)プロパー1-エン-1-イル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-6-[(1Z)-3-(ジメチルアミノ)プロパー1-エン-1-イル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

1-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル] メチル-3-(2RS)-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)尿素、

(6RS)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-N-プロピル-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6R)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-N-プロピル-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N,N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

(6 R) - N, N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-カルボキサミド、

(6 S) - N, N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-カルボキサミド、

(6 S) - N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-N-プロピル-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-カルボキサミド、

(6 R S) - 3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4 H-インドール-4-オン、

(6 R S) - 6-[(エチルスルファニル)メチル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4 H-インドール-4-オン、

4-フルオロ-N-[(6 R S)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-イル]メチルベンゼンスルホンアミド、

2-メトキシエチル[(6 R S)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-イル]メチルカーバメート、

2-フルオロエチル[(6 R S)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-イル]メチルカーバメート、

(6 R S) - 6-[(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)メチル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4 H-インドール-4-オン、

(6 R S) - 2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-カルボン酸、

N-[(6 R S)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-イル]メチルシクロプロパンカルボキサミド、

2-メチル-N-[(6 R S)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-イル]メチルプロパンアミド、

2-メトキシ-N-[(6 R S)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-イル]メチルアセトアミド、

N-[(6 R S)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-イル]メチルシクロブタンカルボキサミド、

N-[(6 R S)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-イル]メチルプロパン-2-スルホンアミド、

(6 R S) - N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-カルボキサミド、

(6 R) - N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インド

10

20

30

40

50

ールー 6 - カルボキサミド、

(6 S) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - N, N - ジメチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 2 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - N, N - ジメチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 3 - (フェニルアミノ) - 6 - [(プロパン - 2 - イルスルホニル) メチル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

(6 R S) - 6 - [(エチルスルホニル) メチル] - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

3 - メトキシ - N - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルプロパンアミド、

(6 R S) - 2 - [2 - (アセチルアミノ) ピリジン - 4 - イル] - N, N - ジメチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 2 - [2 - (アセチルアミノ) ピリジン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

メチル (6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート、

メチル (6 R) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート、

メチル (6 S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート、

(6 R S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (フェニルアミノ) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

4 - フルオロ - N - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルベンズアミド、

tert - ブチル [(2 S) - 1 - オキソ - 1 - ([(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルアミノ) プロパン - 2 - イル] カーバメート、

tert - ブチル (2 S) - 2 - ([(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルカルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、

(2 S) - 2 - ヒドロキシ - N - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルプロパンアミド、

10

20

30

40

50

N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチル-1, 3-チアゾール-2-カルボキサミド、

1-メチル-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド、

N-4-[(6RS)-6-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド、

N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド、

N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルフラン-2-カルボキサミド、

(6RS)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-(2-メチルプロピル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-メチル-N-(2-メチルプロピル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-メチル-N-[2-(メチルアミノ)エチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-(2, 2-ジフルオロエチル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-N-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-イン

10

20

30

40

50

ドールー 6-カルボキサミド、

(6RS)-N-(2, 2-ジフルオロエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-tert-ブチル-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

10

(6RS)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-N-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

20

(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

(6R)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

(6S)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

(6RS)-6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

30

(6RS)-6-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]カルボニル-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-6-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]カルボニル-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-6-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)カルボニル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

40

(6RS)-N, N-ジエチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]アセトアミド、

2-メチル-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]プロパンアミド、

3-メチル-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]ブタン

50

アミド、

3-ヒドロキシ-3-メチル-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]ブタンアミド、

2-シクロプロピル-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]アセトアミド、

(3S)-3-ヒドロキシ-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]ブタンアミド、

3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]プロパンアミド、

(6RS)-N-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6R)-N-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6S)-N-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6R)-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(3R)-3-ヒドロキシ-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]ブタンアミド、

(6S)-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-[2-(メチルアミノ)エチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチル-L-プロリンアミド、

tert-ブチルメチル(3-オキソ-3-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]アミノプロピル)カーバメート、

メチル(6RS)-2-[2-([rel-(1R,2R)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート、

(6RS)-6-[(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルスルホニル)メチル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-2-[2-([rel-(1R,2R)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニ

10

20

30

40

50

ルアミノ) ピリジン-4-イル] - 4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

メチル(6RS)-2-2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]ピリジン-4-イル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート、

メチル(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-2-[(1, 3-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]ピリジン-4-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート、

3, 3-ジメチル-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]ブタンアミド、

(6RS)-2-2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]ピリジン-4-イル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-2-[(1, 3-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]ピリジン-4-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

N3-メチル-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]-β-アラニンアミドトリフルオロアセテート、

(6RS)-N-[(1-ヒドロキシシクロブチル)メチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(4E)-5-[(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]ペンタ-4-エン酸、

メチル(6RS)-2-[3-(2, 2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート、

N-4-[(6RS)-6-(アジドメチル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド、

(6RS)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-2-[2-([rel-(1R, 2R)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニルアミノ)ピリジン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-2-[2-([rel-(1R, 2R)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニルアミノ)ピリジン-4-イル]-N, N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-(2, 2-ジメチルプロピル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

N-4-[(6RS)-6-(アミノメチル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-

10

20

30

40

50

ー4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イルアセトアミド、

メチル(6RS)-3-アニリノ-2-[3-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート、

(6RS)-3-アニリノ-2-[3-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

(6RS)-2-[3-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

メチル(6RS)-2-[3-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート、

(6RS)-3-アニリノ-2-[3-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

(6RS)-2-[3-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル]-N,N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-[3-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル]-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

メチル(6RS)-3-アニリノ-2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート、

(6RS)-2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

(6RS)-2-[3-(2, 2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸

(6RS)-N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-N-(プロパン-2-イル)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-[(1-ヒドロキシシクロブチル)メチル]-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

N-(4-{(6RS)-3-アニリノ-6-メチル-6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル}ピリジン-2-イル)アセトアミド、

(6RS)-2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-3-アニリノ-N,N,

10

20

30

40

50

6-トリメチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

N- { 4- [(6RS) - 3-アニリノ-6- { [(2R, 6S) - 2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] カルボニル } - 6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イル } アセトアミド、

N- (4- { (6RS) - 3-アニリノ-6- [(3-フルオロアゼチジン-1-イル) カルボニル] - 6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル } ピリジン-2-イル) アセトアミド、

N- (4- { (6RS) - 3-アニリノ-6- [(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) カルボニル] - 6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル } ピリジン-2-イル) アセトアミド、

10

(6RS) - 2- [2- (アセチルアミノ) ピリジン-4-イル] - N- (2-メトキシエチル) - N, 6-ジメチル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS) - 2- [2- (アセチルアミノ) ピリジン-4-イル] - N, N-ジエチル-6-メチル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

N- 4- [(6RS) - 6-メチル-6- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタ-6-イルカルボニル) - 4-オキソ-3- (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イルアセトアミド、

20

(6RS) - 2- [2- (アセチルアミノ) ピリジン-4-イル] - N- [(2S) - 2-メトキシプロピル] - N, 6-ジメチル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS) - 2- [2- (アセチルアミノ) ピリジン-4-イル] - N- [(2S) - 1-メトキシプロパン-2-イル] - N, 6-ジメチル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS) - 2- [2- (アセチルアミノ) ピリジン-4-イル] - N- (2-メトキシ-2-メチルプロピル) - N, 6-ジメチル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS) - 2- [2- (アセチルアミノ) ピリジン-4-イル] - N, 6-ジメチル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ) - N-プロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

30

(6RS) - 2- [2- (アセチルアミノ) ピリジン-4-イル] - N- (2, 2-ジメチルプロピル) - N, 6-ジメチル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

N- 4- [(6RS) - 6- [(3R) - 3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] カルボニル-6-メチル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イルアセトアミド、

N- 4- [(6RS) - 6-メチル-6- [(1R, 4R) - 5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-2-イル] カルボニル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イルアセトアミド、

40

(6RS) - 2- [2- (アセチルアミノ) ピリジン-4-イル] - N, 6-ジメチル-N- (2-メチルプロピル) - 4-オキソ-3- (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

N- 4- [(6RS) - 6-メチル-6- [(1R, 4R) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-5-イルカルボニル] - 4-オキソ-3- (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イルアセトアミド、

N- 4- [(6RS) - 6- [(エチルスルファニル) メチル] - 4-オキソ-3- (

50

フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イルアセトアミド、

N-(4-(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル)アセトアミド、

N-4-[(6RS)-6-[(tert-ブチルスルファニル)メチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド、

(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、 10

(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-[(S)-プロパン-2-イルスルフィニル]メチル-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルホニル)メチル]-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-2-2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]ピリジン-4-イル-N, N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、 20

(6RS)-2-2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]ピリジン-4-イル-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N, N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-2-[(1, 3-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]ピリジン-4-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-2-[(1, 3-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]ピリジン-4-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

N-{4-[(6RS)-3-アニリノ-6-{[(メチルスルホニル)アミノ]メチル}-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド、 30

N-{4-[(6RS)-6-(アセトアミドメチル)-3-アニリノ-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド、

N-{[(6RS)-2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-3-アニリノ-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチル}-4'-メトキシビフェニル-4-カルボキサミド、

5-[(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]ペンタン酸、 40

(6RS)-3-アニリノ-N, N-ジイソプロピル-4-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-3-アニリノ-2-[3-(2, 2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-4-イル]-N, N-ジメチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-3-アニリノ-2-[3-(2, 2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-3-アニリノ-2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-4-イ 50

ル] - N, N-ジメチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-3-アニリノ-2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-3-アニリノ-2-[3-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-4-イル]-N, N-ジメチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

メチル(6RS)-3-アニリノ-2-[2-({[(1RS)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート、

(6RS)-3-アニリノ-2-[2-({[(1RS)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

(6RS)-3-アニリノ-2-[2-({[(1RS)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-N, N-ジメチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

N-(4-{(6RS)-3-アニリノ-6-[(イソプロピルスルファニル)メチル]-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル}ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-3-メトキシベンズアミド、

N-(4-{(6RS)-3-アニリノ-6-[(イソプロピルスルファニル)メチル]-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル}ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-2-メチルプロパンアミド、

1-(4-{(6RS)-3-アニリノ-6-[(イソプロピルスルファニル)メチル]-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル}ピリジン-2-イル)-3-シクロプロピル尿素、

1-(4-{(6RS)-3-アニリノ-6-[(イソプロピルスルホニル)メチル]-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル}ピリジン-2-イル)-3-シクロプロピル尿素、

N-{ [(6RS)-3-アニリノ-4-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチル}-L-アラニンアミド、

(6RS)-3-アニリノ-2-[2-({[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-N, N, 6-トリメチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-3-アニリノ-N, N-ジエチル-2-[2-({[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-3-アニリノ-2-[2-({[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-N, 6-ジメチル-4-オキソ-N-プロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-3-アニリノ-2-[2-({[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-N-イソブチル-N, 6-ジメチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-3-アニリノ-N-(シクロプロピルメチル)-2-[2-({[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-N, 6-ジメチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

(6 R S) - 3 - アニリノ - 2 - [2 - ({ [(1 S , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] カルボニル } アミノ) ピリジン - 4 - イル] - N , 6 - ジメチル - 4 - オキソ - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(1 S , 2 S) - N - { 4 - [(6 R S) - 3 - アニリノ - 6 - メチル - 4 - オキソ - 6 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イル } - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド、

(1 S , 2 S) - N - { 4 - [(6 R S) - 3 - アニリノ - 6 - { [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } - 6 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イル } - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド、

(1 S , 2 S) - N - { 4 - [(6 R S) - 3 - アニリノ - 6 - メチル - 4 - オキソ - 6 - (ピペリジン - 1 - イルカルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イル } - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド、

N - { 4 - [(6 R S) - 3 - アニリノ - 6 - ({ [2 - (ジメチルアミノ) エチル] スルファニル } メチル) - 4 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イル } アセトアミド、

N - (4 - { (6 R S) - 3 - アニリノ - 6 - [(イソプロピルスルホニル) メチル] - 4 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル } ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - N - メチルベンズアミド、

(6 R S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 1 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

N - 4 - [(6 R S) - 6 - [(2 - メトキシエチル) スルファニル] メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イルアセトアミド、

N - 4 - [(6 R S) - 6 - [(1 , 3 - オキサゾール - 2 - イルスルファニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イルアセトアミド、

N - (4 - (6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 6 - [(1 , 3 - チアゾール - 2 - イルスルファニル) メチル] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イルピリジン - 2 - イル) アセトアミド、

N - (4 - (6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 6 - [(ピリジン - 2 - イルスルファニル) メチル] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イルピリジン - 2 - イル) アセトアミド、

N - 4 - [(6 R S) - 6 - [(4 - フルオロベンジル) スルファニル] メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イルアセトアミド、

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (4 - (6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 6 - [(プロパン - 2 - イルスルファニル) メチル] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イルピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド、

N - (4 - (6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 6 - [(プロパン - 2 - イルスルファニル) メチル] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イルピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド、

4 - フルオロ - N - (4 - (6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 6 - [(プロパン - 2 - イルスルファニル) メチル] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イルピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、

10

20

30

40

50

4-クロロ-N-(4-(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル)ベンズアミド、

3,4-ジクロロ-N-(4-(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル)ベンズアミド

N-4-[(6RS)-6-[(エチルスルホニル)メチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド、

N-(4-(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルホニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル)アセトアミド、

2-フルオロ-2-メチル-N-(4-(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルホニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル)プロパンアミド、

4-フルオロ-3-メトキシ-N-(4-(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルホニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル)ベンズアミド、

N-4-[(6RS)-6-[(tert-ブチルスルホニル)メチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド、

(6RS)-2-2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-4-イル-N,N,6-トリメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-2-2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-4-イル-N,6-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-N-プロピル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N,N-ジエチル-2-2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-4-イル-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-2-2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-4-イル-N,6-ジメチル-N-(2-メチルプロピル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-2-2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-4-イル-N,6-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-(シクロプロピルメチル)-2-2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-4-イル-N,6-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

2-フルオロ-2-メチル-N-4-[(6RS)-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-(ピリジン-1-イルカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルプロパンアミド、

N-{4-[(6RS)-3-アニリノ-6-{[(4-フルオロフェニル)スルファニル]メチル}-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド、

N-(4-{(6RS)-3-アニリノ-6-[(イソプロピルスルホニル)メチル]-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル}ピリジン

10

20

30

40

50

ー 2-イル) モルホリンー 4-カルボキサミド、

N- { 4- [(6 R S) - 3-アニリノ- 6- { [(3, 4-ジクロロフェニル) スルファニル] メチル } - 4-オキソ- 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ- 1 H-インドール- 2-イル] ピリジン- 2-イル } アセトアミド、

N- { 4- [(6 R S) - 3-アニリノ- 6- { [(4-クロロフェニル) スルファニル] メチル } - 4-オキソ- 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ- 1 H-インドール- 2-イル] ピリジン- 2-イル } アセトアミド、

N- 4- [(6 R S) - 6- [(4-フルオロ- 3-メトキシフェニル) スルファニル] メチル- 4-オキソ- 3- (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ- 1 H-インドール- 2-イル] ピリジン- 2-イルアセトアミド、

N- 4- [(6 R S) - 6- [(3, 4-ジフルオロフェニル) スルファニル] メチル- 4-オキソ- 3- (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ- 1 H-インドール- 2-イル] ピリジン- 2-イルアセトアミド、

N- 4- [(6 R S) - 6- [(4-メトキシフェニル) スルファニル] メチル- 4-オキソ- 3- (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ- 1 H-インドール- 2-イル] ピリジン- 2-イルアセトアミド、

メチル (6 R S) - 4-オキソ- 2- (ピリジン- 4-イル) - 3- (ピリジン- 2-イルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ- 1 H-インドール- 6-カルボキシレート、

(6 R S) - 2- (2-アミノピリジン- 4-イル) - 3-アニリノ- 6- [(イソプロピルスルファニル) メチル] - 6-メチル- 1, 5, 6, 7-テトラヒドロ- 4 H-インドール- 4-オン、

N- (4- { (6 R S) - 3-アニリノ- 4-オキソ- 6- [(1, 3-チアゾール- 2-イルスルホニル) メチル] - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ- 1 H-インドール- 2-イル } ピリジン- 2-イル) アセトアミド、

N- { 4- [(6 R S) - 3-アニリノ- 6- { [(4-フルオロ- 3-ヒドロキシフェニル) スルファニル] メチル } - 4-オキソ- 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ- 1 H-インドール- 2-イル] ピリジン- 2-イル } アセトアミド、

N- { 4- [(6 R S) - 3-アニリノ- 6- { [(2-メトキシエチル) スルホニル] メチル } - 4-オキソ- 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ- 1 H-インドール- 2-イル] ピリジン- 2-イル } アセトアミド、

N- { 4- [(6 R S) - 3-アニリノ- 6- { [(4-フルオロベンジル) スルホニル] メチル } - 4-オキソ- 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ- 1 H-インドール- 2-イル] ピリジン- 2-イル } アセトアミド、

(6 R S) - 4-オキソ- 2- (ピリジン- 4-イル) - 3- (ピリジン- 2-イルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ- 1 H-インドール- 6-カルボン酸、

tert-ブチル (6 R S) - 4-オキソ- 3- (フェニルアミノ) - 2- (ピリジン- 4-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ- 1 H-インドール- 6-カルボキシレート、

(6 R S) - N, N-ジメチル- 4-オキソ- 2- (ピリジン- 4-イル) - 3- (ピリジン- 2-イルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ- 1 H-インドール- 6-カルボキサミド、

(6 R S) - N- [(2 S) - 2-ヒドロキシプロピル] - N-メチル- 4-オキソ- 3- (フェニルアミノ) - 2- (ピリジン- 4-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ- 1 H-インドール- 6-カルボキサミド、

(6 R S) - N- [(2 R) - 2-ヒドロキシプロピル] - N-メチル- 4-オキソ- 3- (フェニルアミノ) - 2- (ピリジン- 4-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ- 1 H-インドール- 6-カルボキサミド、

(6 R S) - N-メチル- 4-オキソ- 3- (フェニルアミノ) - 2- (ピリジン- 4-イル) - N- [2- (ピロリジン- 1-イル) エチル] - 4, 5, 6, 7-テトラヒド

10

20

30

40

50

ロー 1 H-インドール-6-カルボキサミド、

(6 R S)-N-メチル-N-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-カルボキサミド、

(6 R S)-N-シクロブチル-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-カルボキサミド、

(6 R S)-N-[(2 S)-1-メトキシプロパン-2-イル]-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-カルボキサミド、

(6 R S)-N-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-カルボキサミド、

メチル(6 R)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-カルボキシレート、

メチル(6 S)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-カルボキシレート、

(6 S)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-カルボン酸、

(6 R)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-カルボン酸、

(6 S)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-N, N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-カルボキサミド、

(6 R)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-N, N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-6-カルボキサミド、

(6 R S)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4 H-インドール-4-オン、

(6 R)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4 H-インドール-4-オン、

(6 S)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4 H-インドール-4-オン、

N-{4-[(6 R S)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド、

N-{4-[(6 R S)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド、

(6 R S)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(フェニルアミノ)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4 H-インドール-4-オン、

(6 R S)-3-(フェニルアミノ)-6-(プロパー-2-エン-1-イル)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4 H-インドール-4-オン、

(6 R S)-2-[3-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル]-3-(フェ

10

20

30

40

50

ニルアミノ) - 6 - (プロパ-2-エン-1-イル) - 1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS) - 2 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン-4-イル] - 3 - (フェニルアミノ) - 6 - (プロパ-2-エン-1-イル) - 1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS) - 3 - [(3-フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [3 - (2-メトキシエトキシ) ピリジン-4-イル] - 1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS) - 6 - ({[2 - (ジメチルアミノ) エチル] (メチル) アミノ} メチル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン-4-イル) - 1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS) - 6 - {[4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン-4-イル) - 1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS) - 6 - [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン-4-イル) - 1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

4-フルオロ-N - {4 - [(6RS) - 4-オキソ-3 - (フェニルアミノ) - 6 - {[(RS) - プロパン-2-イルスルフィニル] メチル} - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イル} ベンズアミド、

N - {4 - [(6RS) - 4-オキソ-3 - (フェニルアミノ) - 6 - {[(RS) - プロパン-2-イルスルフィニル] メチル} - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イル} - 1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(1S, 2S) - 2-フルオロ-N - {4 - [(6RS) - 4-オキソ-3 - (フェニルアミノ) - 6 - {[(RS) - プロパン-2-イルスルフィニル] メチル} - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イル} シクロプロパンカルボキサミド、

4-クロロ-N - {4 - [(6RS) - 4-オキソ-3 - (フェニルアミノ) - 6 - {[(RS) - プロパン-2-イルスルフィニル] メチル} - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イル} ベンズアミド、

3, 4-ジクロロ-N - {4 - [(6RS) - 4-オキソ-3 - (フェニルアミノ) - 6 - {[(RS) - プロパン-2-イルスルフィニル] メチル} - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イル} ベンズアミド、

(6RS) - 6 - (アミノメチル) - 3 - [(3-フルオロフェニル) アミノ] - 2 - [3 - (2-メトキシエトキシ) ピリジン-4-イル] - 1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS) - N - ({3 - [(3-フルオロフェニル) アミノ] - 2 - [3 - (2-メトキシエトキシ) ピリジン-4-イル] - 4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル} メチル) アセトアミド、

メチル(6S) - 2 - (2-アミノピリジン-4-イル) - 3 - [(3-フルオロフェニル) アミノ] - 6 - メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート、

メチル(6R) - 2 - (2-アミノピリジン-4-イル) - 3 - [(3-フルオロフェニル) アミノ] - 6 - メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート、

(6RS) - 2 - (2-アミノピリジン-4-イル) - 6 - メチル-4-オキソ-3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

(6S) - 2 - (2-アミノピリジン-4-イル) - 3 - [(3-フルオロフェニル)

10

20

30

40

50

アミノ]－6－メチル－4－オキソ－4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－1H－インドール－6－カルボン酸、

(6S)－2－(2－アミノピリジン－4－イル)－3－[(3－フルオロフェニル)アミノ]－6－メチル－4－オキソ－4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－1H－インドール－6－カルボン酸塩、

(6R)－2－(2－アミノピリジン－4－イル)－3－[(3－フルオロフェニル)アミノ]－6－メチル－4－オキソ－4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－1H－インドール－6－カルボン酸、

(6R)－2－(2－アミノピリジン－4－イル)－3－[(3－フルオロフェニル)アミノ]－6－メチル－4－オキソ－4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－1H－インドール－6－カルボン酸塩、および 10

(6RS)－3－[(3－フルオロフェニル)アミノ]－6－(ヒドロキシメチル)－2－[3－(2－メトキシエトキシ)ピリジン－4－イル]－6－メチル－1, 5, 6, 7－テトラヒドロ－4H－インドール－4－オン

からなる群から選択される請求項1から4のいずれか1項に記載の化合物

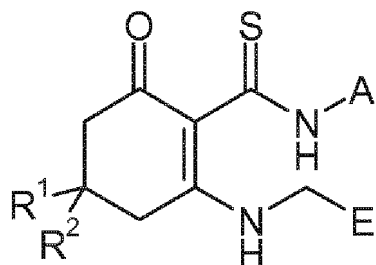
または前記化合物のN－オキサイド、塩、互変異体もしくは立体異性体、または該N－オキサイド、互変異体もしくは立体異性体の塩。

【請求項6】

下記一般式(17)の中間体化合物：

【化11】

20

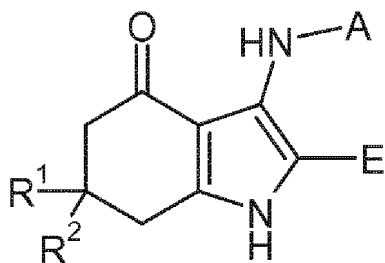


17

30

(式中、R¹、R²、AおよびEは請求項1から5のいずれか1項において式(I)の化合物について定義の通りである。)を、塩基および／または酸化試薬、好ましくは酸化剤、例えば過酸化水素と反応させることで、下記一般式(I)の化合物：

【化12】



(I)

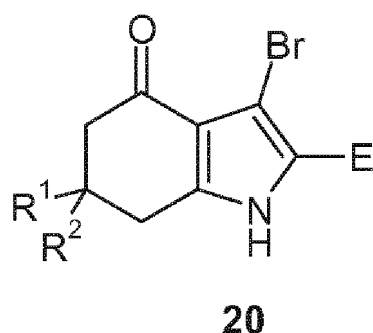
40

(式中、R¹、R²、AおよびBは請求項1から5のいずれか1項において式(I)の化合物について定義の通りである。)を得る段階を含む、請求項1から5のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物の製造方法。

【請求項7】

50

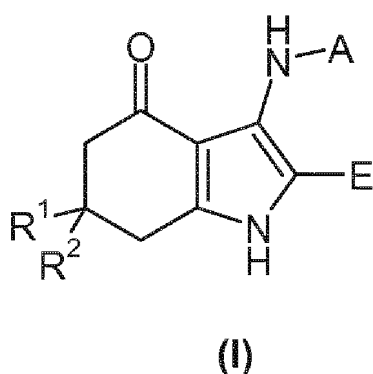
下記一般式（20）の中間体化合物：
【化13】



10

（式中、 R^1 、 R^2 、およびEは請求項1から5のいずれか1項において式（I）の化合物について定義の通りである。）を、式 $A-NH_2$ のアミン（式中、Aは請求項1から5のいずれか1項において式（I）の化合物について定義の通りである。）と反応させることで、下記一般式（I）の化合物：

【化14】



20

30

（式中、 R^1 、 R^2 、AおよびEは請求項1から5のいずれか1項において式（I）の化合物について定義の通りである。）を得る段階を含む、請求項1から5のいずれか1項に記載の一般式（I）の化合物の製造方法。

【請求項8】

疾患の治療または予防のための請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項9】

前記疾患が、過増殖性疾患および／または細胞死誘発に応答する障害である請求項8に記載の使用。

【請求項10】

前記過増殖性疾患および／または細胞死誘発に応答する障害が血液腫瘍、固形腫瘍および／またはそれらの転移である請求項9に記載の使用。

40

【請求項11】

前記腫瘍が、子宮頸、乳房、非小細胞肺、前立腺、結腸およびメラノーマの腫瘍および／またはそれらの転移である請求項10に記載の使用。

【請求項12】

少なくとも一つの医薬として許容される補助剤とともに、少なくとも一つの請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項13】

血液腫瘍、固形腫瘍および／またはそれらの転移の治療のための請求項12に記載の組成物。

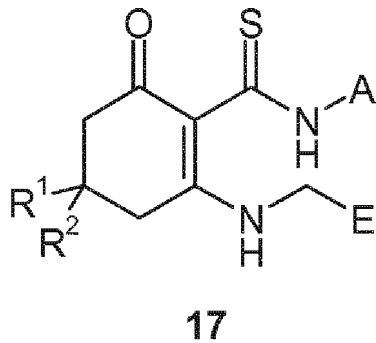
50

【請求項 14】

請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の化合物から選択される 1 以上の第 1 の有効成分および化学療法抗癌剤および標的特異的抗癌剤から選択される 1 以上の第 2 の有効成分を含む組み合わせ。

【請求項 15】

【化 15】



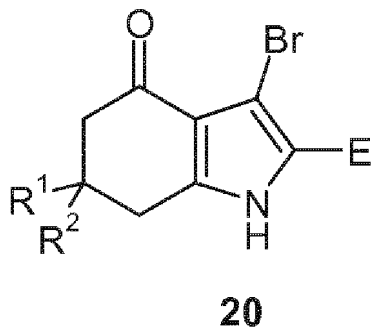
10

(式中、 R^1 、 R^2 、A、および E は、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項による意味を有する。)

20

および

【化 16】



30

(式中、 R^1 、 R^2 、E は、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項による意味を有する。) から選択される化合物。

【請求項 16】

請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、または当該化合物の N-オキサイド、塩、互変異体もしくは立体異性体、または前記 N-オキサイド、互変異体もしくは立体異性体の塩を製造するための、請求項 15 に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換されたテトラヒドロ-4H-インドール-4-オン化合物、その製造方法およびその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

癌細胞の最も基本的な特徴の一つは慢性的な増殖を維持する能力であるが、それに対して正常組織では、細胞分裂周期の開始および進行は細胞数の恒常性および正常組織機能の維持を確保するために厳密に制御されている。増殖制御の喪失が、癌の 6 種類の特徴のうちの一つとして強調されている [Hanahan D and Weinberg RA

50

, Cell 100, 57, 2000; Hanahan D and Weinberg RA, Cell 144, 646, 2011]。

【0003】

真核細胞分裂周期（または細胞周期）は、整合および調節された一連の事象を通過することでゲノムの複製および娘細胞へのその分配を確実に行う。細胞周期は次の4つの連続する期に分けられる。

【0004】

1. G1期はDNA複製前の時期であって、細胞が増殖し、外部刺激に対して感受性である。

【0005】

2. S期では、細胞はそのDNAを複製する。

【0006】

3. G2期では、有糸分裂に入るための準備がなされる。

【0007】

4. 有糸分裂期（M期）では、重複染色体が微小管から構築された紡錘体によって支持されて分離され、2個の娘細胞への細胞分裂が完了する。

【0008】

染色体の娘細胞への正確な分配に必要な極めて高い忠実性を確保するために、細胞周期の進行は厳密に調節および制御される。周期の進行に必要な酵素類は正しい時に活性化され、相当する期が過ぎると直ちに再び不活化されなければならない。相当する制御点（「チェックポイント」）は、DNA損傷が検出されるか、DNA複製もしくは紡錘体形成が未完成なら、細胞周期の進行を停止または遅延させる。有糸分裂チェックポイント（紡錘体チェックポイントまたは紡錘体構築チェックポイントとしても知られる）は、重複染色体の動原体（微小管への結合部位）への紡錘体の微小管の正確な結合を制御する。有糸分裂チェックポイントは、未結合動原体が存在する限り活性であり、各動原体が紡錘極に確実に結合する時間を分裂中の細胞に与え、結合エラーを修正するために待機シグナルを出す。こうして有糸分裂チェックポイントは、有糸分裂細胞が、未結合または誤って結合した染色体を有したまま細胞分裂を完了することを防止するものである [Suijkerbuijk SJ and Kops GJ, Biochem. Biophys. Acta 1786, 24, 2008; Musacchio A and Salmon ED, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 8, 379, 2007]。全ての動原体が正しい双極性（両糸性）様式で有糸分裂紡錘極と結合したら、チェックポイントは満足され、細胞は分裂後期に入り、有糸分裂を進める。

【0009】

有糸分裂チェックポイントは、MAD（有糸分裂停止欠損、MAD1-3）およびBub（ベンゾイミダゾールによって阻害されない発芽、Bub1-3）ファミリーの構成員、Mps1キナーゼ、cdc20、ならびに他の要素を含む多くの必須タンパク質の複雑なネットワークにより確立され [Bolanos-Garcia VM and Blundell TL, Trends Biochem. Sci. 36, 141, 2010によって総覧]、これらの多くが増殖中の細胞（例えば癌細胞）および組織で過発現されている [Yuan B et al., Clin. Cancer Res. 12, 405, 2006]。満足されない有糸分裂チェックポイントの主な機能は、分裂後期促進複合体／サイクロソーム（APC／C）を不活性状態に維持することである。チェックポイントが満足されると直ちに、APC／Cユビキチンーリガーゼが、タンパク質分解のためのサイクリンBおよびセキュリンを標的とし、対の染色体の分離および有糸分裂の終了に至る。

【0010】

Ser／ThrキナーゼBub1の不活性変異は、微小管脱安定化剤で出芽酵母細胞を処理した時の有糸分裂の進行遅延を妨げ、それによりBub1が有糸分裂チェックポイントタンパク質として同定されるに至った [Roberts BT et al., Mo

10

20

30

40

50

1. Cell Biol., 14, 8282, 1994]。多くの最近の刊行物が、Bub1が有糸分裂時に複数の役割を果たす証拠を提供しており、これにはEloweによる総覧がある[Elowe S, Mol. Cell. Biol. 31, 3085, 2011]。特に、Bub1は重複染色体の動原体に結合し、おそらく有糸分裂チェックポイント複合体を構成する足場タンパク質として作用する、最初の有糸分裂チェックポイントタンパク質の一つである。さらに、ヒストンH2Aのリン酸化を介して、Bub1はタンパク質シュゴシンを染色体のセントロメア領域に局在させ、対染色体の早期分離を防止する[Kawashima et al. Science 327, 172, 2010]。さらに、シュゴシンタンパク質は、Thr-3リン酸化ヒストンH3と共に、タンパク質スルビニン、ボレアリン、INCENPおよびオーロラBを含む染色体パッセンジャー複合体の結合部位として機能する。染色体パッセンジャー複合体は、有糸分裂チェックポイント機序内の張力センサーと考えられ、これはシンテリック結合（両姉妹動原体が1個の紡錘極に結合）またはメロテリック結合（1個の動原体が2個の紡錘極に結合）のような誤って形成された微小管-動原体結合を分解する[Watanabe Y, Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 75, 419, 2010]。最近のデータは、Bub1によるThr121でのヒストンH2Aのリン酸化が、オーロラBキナーゼを局在化させて結合エラー修正チェックポイントを満足させるのに十分であることを示唆している[Ricke et al. J. Cell Biol. 199, 931-949, 2012]。

10

【0011】

20

不完全有糸分裂チェックポイント機能は異数性および腫瘍形成と関連付けられてきた[Weaver BA and Cleveland DW, Cancer Res. 67, 10103, 2007; King RW, Biochim Biophys Acta 1786, 4, 2008]。対照的に、有糸分裂チェックポイントの完全阻害は、腫瘍細胞における重度の染色体誤分離ならびにアポトーシスの誘発に至るものと認識されている[Kops GJ et al., Nature Rev. Cancer 5, 773, 2005; Schmidt M and Medema RH, Cell Cycle 5, 159, 2006; Schmidt M and Bastians H, Drug Res. Updates 10, 162, 2007]。従って、Bub1キナーゼなどの有糸分裂チェックポイントの構成要素の薬理的阻害による有糸分裂チェックポイント抑止は、癌などの固形腫瘍、肉腫、白血病およびリンパ系悪性腫瘍その他の制御されない細胞増殖に関連する障害のような増殖性障害の治療の新しいアプローチとなる。

30

【0012】

本発明は、Bub1キナーゼを阻害する化合物に関する。

【0013】

ビンカルカロイド類、タキサン類またはエポチロン類などの確立された抗有糸分裂剤は、有糸分裂チェックポイントを活性化して、微小管動態を安定化または脱安定化することにより有糸分裂停止を誘発する。この停止は、重複染色体の分離による2個の娘細胞の形成を阻止する。有糸分裂の長期の停止により、細胞は細胞質分裂のない有糸分裂終了（有糸分裂脱出または適応）または有糸分裂カタストロフを強制され、細胞死に至る[Rieder CL and Maiato H, Dev. Cell 7, 637, 2004]。対照的に、Bub1の阻害剤は、有糸分裂チェックポイントの確立および／または機能性を阻止し、紡錘体結合エラー修正を妨害し、それは最終的に、重度の染色体誤分離、アポトーシスおよび細胞死の誘発をもたらす。

40

【0014】

これらの知見は、Bub1阻害剤が、ヒトなどの温血動物における、例えば癌、炎症、関節炎、ウィルス疾患、心血管疾患または真菌疾患などの亢進された制御されない増殖性細胞プロセスに関連する増殖性障害の処置に治療的価値があるはずであることを示唆している。

50

【0015】

WO2013/050438、WO2013/092512、WO2013/167698、WO2014/147203、WO2014/147204、WO2014202590、WO2014202588、WO2014202584、WO2014202583 WO2015/063003には、Bub1キナーゼ阻害薬である置換されたインダゾール類、置換されたピラゾール類および置換されたシクロアルキルピラゾール類が開示されている。

【0016】

WO2015/193339には、Bub1キナーゼ阻害薬である3-アミノ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン類が開示されている。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0017】

【特許文献1】WO2013/050438

【特許文献2】WO2013/092512

【特許文献3】WO2013/167698

【特許文献4】WO2014/147203

【特許文献5】WO2014/147204

【特許文献6】WO2014202590

【特許文献7】WO2014202588

【特許文献8】WO2014202584

【特許文献9】WO2014202583

【特許文献10】WO2015/063003

【特許文献11】WO2015/193339

【非特許文献】

【0018】

【非特許文献1】Hanahan D and Weinberg RA, Cell 100, 57, 2000

【非特許文献2】Hanahan D and Weinberg RA, Cell 144, 646, 2011

【非特許文献3】Suijkerbuijk SJ and Kops GJ, Biochem. Biophys. Acta 1786, 24, 2008

【非特許文献4】Musacchio A and Salmon ED, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 8, 379, 2007

【非特許文献5】Bolanos-Garcia VM and Blundell T L, Trends Biochem. Sci. 36, 141, 2010

【非特許文献6】Yuan B et al., Clin. Cancer Res. 12, 405, 2006

【非特許文献7】Roberts BT et al., Mol. Cell Biol. 14, 8282, 1994

【非特許文献8】Elowe S, Mol. Cell Biol. 31, 3085, 2011

【非特許文献9】Kawashima et al. Science 327, 172, 2010

【非特許文献10】Watanabe Y, Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 75, 419, 2010

【非特許文献11】Ricke et al. J. Cell Biol. 199, 931-949, 2012

【非特許文献12】Weaver BA and Cleveland DW, Cancer Res. 67, 10103, 2007

20

30

40

50

【非特許文献13】King RW, Biochim Biophys Acta 1786, 4, 2008

【非特許文献14】Kops GJ et al., Nature Rev. Cancer 5, 773, 2005

【非特許文献15】Schmidt M and Medema RH, Cell Cycle 5, 159, 2006

【非特許文献16】Schmidt M and Bastians H, Drug Res. Updates 10, 162, 2007

【非特許文献17】Rieder CL and Maiato H, Dev. Cell 7, 637, 2004

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

特に、ヒトまたは動物身体の各種臓器の組織における制御されない増殖性細胞プロセスによって発現される癌疾患が、十分な薬物治療が既に存在する抑制される疾患であるとは未だに考えられていないことから、好ましくは新たな標的を阻害し、新たな治療選択肢を提供する、さらなる新規の治療的に有用な薬剤を提供することが強く望まれている（例えば、改善された薬理特性を有する薬剤）。

【課題を解決するための手段】

【0020】

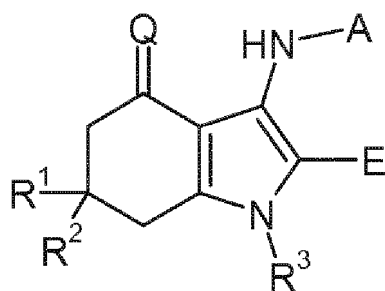
20

従って、Bub1の阻害剤は、単剤としてまたは他の薬剤との組み合わせで、治療選択肢を補う貴重な化合物である。

【0021】

第1の態様によれば、本発明は、下記式(I)の化合物または当該化合物のN-オキサイド、塩、互変異体もしくは立体異性体、または前記N-オキサイド、互変異体もしくは立体異性体の塩に関するものである。

【化1】



30

(I)

【0022】

40

式中、

R¹は、水素またはC₁ - C₆ -アルキルを表し；

R²は、ヒドロキシ、C₂ - C₄ -アルケニル、R⁷R⁸N-、R¹⁰-O-C(O)-、R⁷R⁸N-C(O)-、R⁶-C(O)-NR⁹-、またはR¹¹-(C₁ - C₄ -アルキル)-を表し；

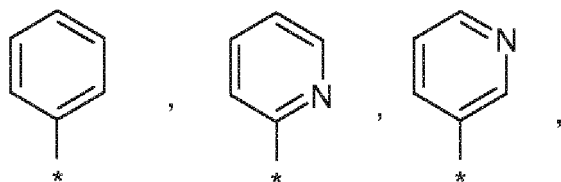
前記C₂ - C₄ -アルケニルはハロゲン、R¹⁰-O-C(O)-、R⁷R⁸N-またはフェニルによって置換されていても良く、前記フェニル基は、互いに独立に、R⁴で1回以上置換されていても良く、

R³は、水素またはC₁ - C₆ -アルキルを表し；

Aは、

50

【化 2】



【0023】

から選択される基を表し、

10

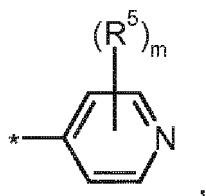
*は、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し、当該基は、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く；

R^4 は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 C_1-C_4 -ヒドロキシアルキル、 C_1-C_4 -アルキル- $C(O)-$ 、 $R^{10}-O-C(O)-$ 、 $R^7R^8N-C(O)-$ 、 C_1-C_4 -アルキル- $C(O)-NH-$ 、 R^7R^8N- 、または $R^7R^8N-SO_2-$ を表し；

Eは、基：

【化 3】

20



【0024】

を表し、

*は、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し；

R^5 は、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $R^9R^{10}N-$ 、 $(R^{13}-C(O)-)(R^{14}-C(O)-)N-$ 、 C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、 $R^6-C(O)-NR^9$ または $R^7R^8N-C(O)-NR^9$ を表し、

30

前記 C_1-C_4 -アルコキシは、互いに独立に、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、および4から6員のヘテロシクロアルキルから選択される置換基で1回以上置換されていても良く、

Qは、Oまたは $N-OH$ を表し；

R^6 は、互いに独立に、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリールを表し、

40

前記 C_1-C_6 -アルキルは、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 R^7R^8N- または互いに独立に R^4 で1回以上置換されていても良いフェニルで1回以上置換されていても良く、

前記 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール基は、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 $R^{10}-O-C(O)-$ または C_1-C_4 -ハロアルコキシで1回以上置換されていても良く；

R^7 、 R^8 は、互いに独立に、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $R^{10}-O-C(O)-$ またはフェニルを表し、

50

前記 $C_1 - C_6$ -アルキルは、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -ハロアルコキシ、ヒドロキシで1回置換されていても良い $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または $R^9 R^{10} N$ -で1回以上置換されていても良く、

前記フェニル基は、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く；

または

R^7 および R^8 が、それらが結合している窒素原子とともに、O、 NR^9 および S から選択される一つの別のヘテロ原子を含んでいても良い4から7員の窒素含有複素環を形成しており、それは互いに独立に、 R^{12} で1回以上置換されていても良く；

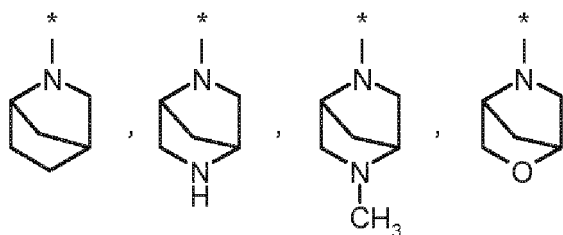
二つの R^{12} 置換基が同一の環炭素原子に結合している場合、それらが結合している炭素原子とともに、それらが一緒になってシクロブタン、アゼチジンもしくはオキセタン基を形成するような形で互いに連結されていることができ；

前記アゼチジンは $C_1 - C_3$ -アルキルで1回置換されていても良く、

または

R^7 および R^8 が、それらが結合している窒素原子とともに、

【化4】



【0025】

から選択される基を形成しており、

*は、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し、

R^9 は、水素または $C_1 - C_6$ -アルキルを表し；

R^{10} は、水素、 $C_1 - C_6$ -アルキルまたは $C_3 - C_6$ -シクロアルキルを表し；

R^{11} は、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルキル- $C(O)-$ 、 $R^{10}-O-C(O)-$ 、 $R^7 R^8 N-C(O)-$ 、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -ハロアルコキシ、 $R^7 R^8 N-$ 、 N_3- 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-O-C(O)-NR^9-$ 、 $R^7 R^8 N-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-SO_2-NR^9-$ 、 R^6-S- 、 R^6-SO- 、 R^6-SO_2- 、 $R^7 R^8 N-SO_2-$ を表し；

前記 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルまたは4から6員のヘテロシクロアルキル基は、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキルまたは $C_1 - C_4$ -ハロアルコキシで1回以上置換されていても良く、

前記 $C_1 - C_4$ -アルコキシはフェニルによって置換されていても良く、

前記フェニル基は、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く、

R^{12} は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ -ハロアルコキシ、または $R^9 R^{10} N$ -を表し；

R^{13} 、 R^{14} は、互いに独立に、 $C_1 - C_4$ -アルキル、または $C_3 - C_6$ -シクロアルキルを表し、

前記 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルは、互いに独立に、ハロゲンで1回以上置換されていても良く；

mは、0、1または2を表す。

【0026】

第2の態様において、本発明は、

R^1 が、水素または $C_1 - C_4$ -アルキルを表し；

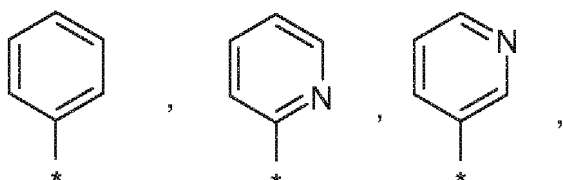
R^2 が、ヒドロキシ、 $C_2 - C_4$ -アルケニル、 $R^7 R^8 N -$ 、 $R^{10} - O - C(O) -$ 、 $R^7 R^8 N - C(O) -$ 、 $R^6 - C(O) - NR^9 -$ 、または $R^{11} - (C_1 - C_4 - \text{アルキル}) -$ を表し；

前記 $C_2 - C_4$ -アルケニルがハロゲン、 $R^{10} - O - C(O) -$ 、 $R^7 R^8 N -$ またはフェニルによって置換されていても良く、前記フェニル基は、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く、

R^3 が、水素または $C_1 - C_4$ -アルキルを表し；

A が、

【化5】



【0027】

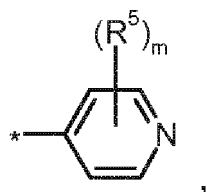
から選択される基を表し、

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し、当該基は、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く；

R^4 が、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、または $C_1 - C_4$ -ハロアルコキシを表し；

E が、基：

【化6】



【0028】

を表し、

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し；

R^5 が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $R^9 R^{10} N -$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ -ハロアルコキシ、 $R^6 - C(O) - NR^9 -$ または $R^7 R^8 N - C(O) - NR^9 -$ を表し、

前記 $C_1 - C_4$ -アルコキシが、互いに独立に、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、および $C_3 - C_6$ -シクロアルキルから選択される置換基で1回以上置換されていても良く；

Q が、O または $N - OH$ を表し；

R^6 が、互いに独立に、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリールを表し、

前記 $C_1 - C_6$ -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -ハロアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $R^7 R^8 N -$ または互いに独立に R^4 で1回以上置換されていても良いフェニルで1回以上置換されていても良く、

前記 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 - C_4$ -

10

20

30

40

50

アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 $R^{10}-O-C(O)-$ または C_1-C_4 -ハロアルコキシで1回以上置換されていても良く；

R^7 、 R^8 が、互いに独立に、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $R^{10}-O-C(O)-$ またはフェニルを表し、

前記 C_1-C_6 -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、ヒドロキシで1回置換されていても良い C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または $R^9 R^{10} N-$ で1回以上置換されていても良く、

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く；

R^7 および R^8 が、それらが結合している窒素原子とともに、O、 NR^9 およびSから選択される一つの別のヘテロ原子を含んでいても良い4から7員の窒素含有複素環を形成しており、それは互いに独立に、 R^{12} で1回以上置換されていても良く；

R^9 が、水素または C_1-C_4 -アルキルを表し；

R^{10} が、水素、 C_1-C_4 -アルキル、または C_3-C_4 -シクロアルキルを表し；

R^{11} が、ヒドロキシ、シアノ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 $R^7 R^8 N-$ 、 N_3- 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-O-C(O)-NR^9-$ 、 $R^7 R^8 N-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-SO_2-NR^9-$ 、 R^6-S- 、または R^6-SO- 、 R^6-SO_2- を表し；

前記 C_3-C_6 -シクロアルキルまたは4から6員のヘテロシクロアルキル基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキルまたは C_1-C_4 -ハロアルコキシで1回以上置換されていても良く、

前記 C_1-C_4 -アルコキシがフェニルによって置換されていても良く、

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く、

R^{12} が、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、または $R^9 R^{10} N-$ を表し；

mが、0、1または2を表す、上記の式(I)の化合物、

または前記化合物のN-オキサイド、塩、互変異体もしくは立体異性体、または前記N-オキサイド、互変異体もしくは立体異性体の塩に関するものである。

【0029】

第3の態様において、本発明は、

R^1 が、水素または C_1-C_2 -アルキルを表し；

R^2 が、ヒドロキシ、 C_2-C_4 -アルケニル、 $R^7 R^8 N-$ 、 $R^{10}-O-C(O)-$ 、 $R^7 R^8 N-C(O)-$ 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、または $R^{11}-(C_1-C_4$ -アルキル)-を表し；

前記 C_2-C_4 -アルケニルが $R^{10}-O-C(O)-$ 、 $R^7 R^8 N-$ またはフェニルによって置換されていても良く、前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く、

R^3 が、水素または C_1-C_4 -アルキルを表し；

Aが、

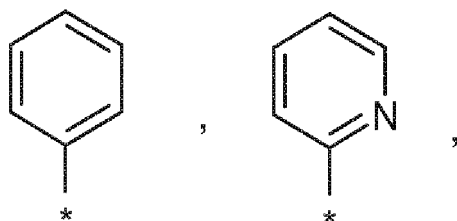
10

20

30

40

【化 7】



【0030】

10

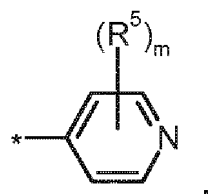
から選択される基を表し、

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し、当該基は、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く；

R^4 が、ハロゲンを表し；

Eが、基；

【化 8】



20

【0031】

を表し、

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し；

R^5 が、互いに独立に、ハロゲン、 $R^9 R^{10} N-$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 $R^6-C(O)-NR^9$ -または $R^7 R^8 N-C(O)-NR^9$ -を表し、

前記 C_1-C_4 -アルコキシが、互いに独立に、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、および C_3-C_4 -シクロアルキルから選択される置換基で1回以上置換されていても良く；

30

Qが、Oを表し；

R^6 が、互いに独立に、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリールを表し、

前記 C_1-C_6 -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 $R^7 R^8 N-$ または互いに独立に R^4 で1回以上置換されていても良いフェニルで1回以上置換されていても良く、

前記 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、*tert*-ブチル-O-C(O)-、または C_1-C_4 -アルコキシで1回以上置換されていても良く；

40

R^7 、 R^8 が、互いに独立に、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_4 -シクロアルキル、*tert*-ブチル-O-C(O)-またはフェニルを表し、

前記 C_1-C_6 -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、ヒドロキシで1回置換されていても良い C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または $R^9 R^{10} N-$ で1回以上置換されていても良く、

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く；

R^7 および R^8 がそれらが結合している窒素原子とともに、Oおよび NR^9 から選択される一つの別のヘテロ原子を含んでいても良い4から6員の窒素含有複素環を形成してお

50

り、それは互いに独立に、 R^{12} で 1 回以上置換されていても良く；

R^9 が、水素または C_1-C_2 -アルキルを表し；

R^{10} が、水素または C_1-C_4 -アルキルを表し；

R^{11} が、ヒドロキシ、6 員のヘテロシクロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 $R^7 R^8 N-$ 、 N_3- 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-O-C(O)-NR^9-$ 、 $R^7 R^8 N-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-SO_2-NR^9-$ 、 R^6-S- 、 R^6-SO- 、 R^6-SO_2- を表し；

前記 6 員のヘテロシクロアルキル基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキルまたは C_1-C_4 -ハロアルコキシで 1 回以上置換されていても良く、

前記 C_1-C_4 -アルコキシがフェニルによって置換されていても良く、

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で 1 回以上置換されていても良く、

R^{12} が、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキル、 $R^9 R^{10} N-$ を表し；

m が、0、または 1 を表す、上記の式 (I) の化合物、

または前記化合物の N -オキサイド、塩、互変異体もしくは立体異性体、または前記 N -オキサイド、互変異体もしくは立体異性体の塩に関するものである。

10

【0032】

第 4 の態様において、本発明は、

R^1 が、水素またはメチルを表し；

R^2 が、ヒドロキシ、 C_2-C_4 -アルケニル、 $R^7 R^8 N-$ 、 $R^{10}-O-C(O)-$ 、 $R^7 R^8 N-C(O)-$ 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、または $R^{11}-(C_1-C_4$ -アルキル) -を表し；

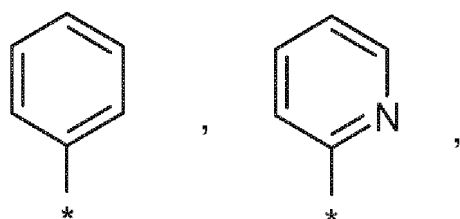
20

前記 C_2-C_4 -アルケニルが $HO-C(O)-$ 、 $(CH_3)_2 N-$ またはフェニルによって置換されていても良く、前記フェニル基は、F によって 1 回、2 回もしくは 3 回置換されていても良く、

R^3 が、水素、メチルまたはエチルを表し；

A が、

【化 9】



30

【0033】

から選択される基を表し、

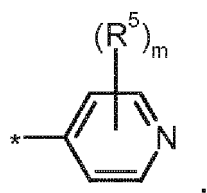
*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し、当該基は、互いに独立に、 R^4 で 1 回もしくは 2 回置換されていても良く；

40

R^4 が、フルオロまたはクロロを表し；

E が、基：

【化 10】



50

【0034】

を表し、

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し；

R⁵が、互いに独立に、フルオロ、R⁹R¹⁰N-、C₁-C₂-アルコキシ、ジフルオロエトキシ、R⁶-C(O)-NR⁹-またはR⁷R⁸N-C(O)-NR⁹-を表し、

前記C₁-C₂-アルコキシが、互いに独立に、ヒドロキシ、メトキシ、およびシクロプロピルから選択される置換基で1回もしくは2回置換されていても良く；

Qが、Oを表し；

R⁶が、互いに独立に、C₁-C₅-アルキル、C₃-C₄-シクロアルキル、5から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたは5から6員のヘテロアリールを表し、

10

前記C₁-C₅-アルキルが、互いに独立に、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、シクロプロピル、またはR⁷R⁸N-で1回、2回もしくは3回置換されていても良く、互いに独立にR⁴で1回、2回もしくは3回置換されていても良いフェニルで1回置換されていても良く、

前記C₃-C₄-シクロアルキル、5から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール基が、互いに独立に、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、メチル、tert-ブチル-O-C(O)-、メトキシで1回、2回もしくは3回置換されていても良く；

R⁷、R⁸が、互いに独立に、水素、C₁-C₅-アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、tert-ブチル-O-C(O)-またはフェニルを表し、

20

前記C₁-C₅-アルキルが、互いに独立に、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシで1回置換されていても良いC₃-C₄-シクロアルキル、5員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリール、またはR⁹R¹⁰N-で1回以上置換されていても良く、

前記フェニル基が、互いに独立に、フルオロまたはクロロで1回もしくは2回置換されていても良く；

R⁷およびR⁸がそれらが結合している窒素原子とともに、OおよびNR⁹から選択される一つの別のヘテロ原子を含んでも良い4から6員の窒素含有複素環を形成しており、それは、互いに独立に、R¹²で1回もしくは2回置換されていても良く；

30

R⁹が、水素またはメチルを表し；

R¹⁰が、水素、メチルまたはtert-ブチルを表し；

R¹¹が、ヒドロキシ、モルホリノ、メトキシ、R⁷R⁸N-、N₃-、R⁶-C(O)-NR⁹-、R⁶-O-C(O)-NR⁹-、R⁷R⁸N-C(O)-NR⁹-、R⁶-SO₂-NR⁹-、R⁶-S-、R⁶-SO-、またはR⁶-SO₂-を表し；

前記メトキシ基がフェニルによって置換されていても良く；

R¹²が、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、またはR⁹R¹⁰N-を表し；

mが、0、または1を表す、上記の式(I)の化合物

または前記化合物のN-オキサイド、塩、互変異体もしくは立体異性体、または前記N-オキサイド、互変異体もしくは立体異性体の塩に関するものである。

40

【0035】

別の態様において、本発明は、

R¹が、水素またはC₁-C₄-アルキルを表し；

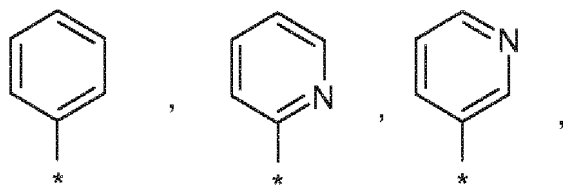
R²が、ヒドロキシ、C₂-C₄-アルケニル、R⁷R⁸N-、R¹⁰-O-C(O)-、R⁷R⁸N-C(O)-、R⁶-C(O)-NR⁹-、またはR¹¹-(CH₂)_n-を表し；

前記C₂-C₄-アルケニルがハロゲン、R¹⁰-O-C(O)-、R⁷R⁸N-またはフェニルによって置換されていても良く、前記フェニル基が、互いに独立に、R⁴で1回以上置換されていても良く、

R³が、水素またはC₁-C₄-アルキルを表し；

50

A が、
【化 1 1】



【0036】

10

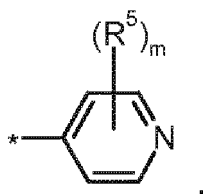
から選択される基を表し、

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し、当該基は、互いに独立に、 R^4 で 1 回以上置換されていても良く；

R^4 が、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、または C_1-C_4 -ハロアルコキシを表し；

E が、基：

【化 1 2】



20

【0037】

を表し、

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し；

R^5 が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $R^9 R^{10} N$ -、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 $R^6-C(O)-NR^9$ -または $R^7 R^8 N-C(O)-NR^9$ -を表し、

前記 C_1-C_4 -アルコキシが、互いに独立に、から選択される置換基ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、および C_3-C_6 -シクロアルキルで 1 回以上置換されていても良く；

30

Q が、O または $N-OH$ を表し；

R^6 が、互いに独立に、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリールを表し、

前記 C_1-C_6 -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $R^7 R^8 N$ -または互いに独立に R^4 で 1 回以上置換されていても良いフェニルで 1 回以上置換されていても良く、

前記 C_3-C_6 -シクロアルキル、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 $R^{10}-O-C(O)$ -または C_1-C_4 -ハロアルコキシで 1 回以上置換されていても良く；

40

R^7 、 R^8 が、互いに独立に、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $R^{10}-O-C(O)$ -またはフェニルを表し、

前記 C_1-C_6 -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、ヒドロキシで 1 回置換されていても良い C_3-C_6 -シクロアルキル、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または $R^9 R^{10} N$ -で 1 回以上置換されていても良く、

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で 1 回以上置換されていても良く；

50

R^7 および R^8 が、それらが結合している窒素原子とともに、O、 NR^9 および S から選択される一つの別のヘテロ原子を含んでも良い 4 から 7 員の窒素含有複素環を形成しており、それは互いに独立に、 R^{12} で 1 回以上置換されていても良く；

R^9 が、水素または C_1-C_4 -アルキルを表し；

R^{10} が、水素、 C_1-C_4 -アルキル、または C_3-C_4 -シクロアルキルを表し；

R^{11} が、ヒドロキシ、シアノ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 R^7R^8N- 、 N_3- 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-O-C(O)-NR^9-$ 、 $R^7R^8N-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-SO_2-NR^9-$ 、 R^6-S- 、または R^6-SO- 、 R^6-SO_2- を表し；

前記 C_3-C_6 -シクロアルキルまたは 4 から 6 員のヘテロシクロアルキル基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキルまたは C_1-C_4 -ハロアルコキシで 1 回以上置換されていても良く、

前記 C_1-C_4 -アルコキシがフェニルによって置換されていても良く、

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で 1 回以上置換されていても良く、

R^{12} が、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、または $R^9R^{10}N-$ を表し；

m が、0、1 または 2 を表し；

n が、1、2、3 または 4 を表す、上記の式 (I) の化合物

または前記化合物の N-オキサイド、塩、互変異体もしくは立体異性体、または前記 N-オキサイド、互変異体もしくは立体異性体の塩に関するものである。

【0038】

別の態様において、本発明は、

R^1 が、水素または C_1-C_2 -アルキルを表し；

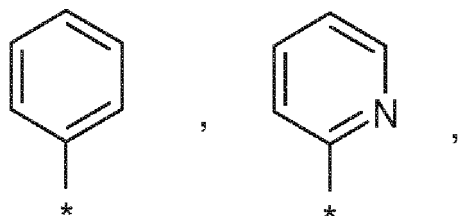
R^2 が、ヒドロキシ、 C_2-C_4 -アルケニル、 R^7R^8N- 、 $R^{10}-O-C(O)-$ 、 $R^7R^8N-C(O)-$ 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、または $R^{11}-(CH_2)_n-$ を表し；

前記 C_2-C_4 -アルケニルが $R^{10}-O-C(O)-$ 、 R^7R^8N- またはフェニルによって置換されていても良く、前記フェニル基は、互いに独立に、 R^4 で 1 回以上置換されていても良く、

R^3 が、水素または C_1-C_4 -アルキルを表し；

A が、

【化 13】



【0039】

から選択される基を表し、

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し、当該基は、互いに独立に、 R^4 で 1 回以上置換されていても良く；

R^4 が、ハロゲンを表し；

E が、基：

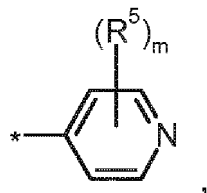
10

20

30

40

【化 1 4】



【0040】

を表し、

10

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し；

R^5 が、互いに独立に、ハロゲン、 $R^9 R^{10} N-$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 $R^6-C(O)-NR^9$ -または $R^7 R^8 N-C(O)-NR^9$ -を表し、

前記 C_1-C_4 -アルコキシが、互いに独立に、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、および C_3-C_4 -シクロアルキルから選択される置換基で1回以上置換されていても良く；

Qが、Oを表し；

R^6 が、互いに独立に、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリールを表し、

20

前記 C_1-C_6 -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 $R^7 R^8 N-$ または互いに独立に R^4 で1回以上置換されていても良いフェニルで1回以上置換されていても良く、

前記 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、*tert*-ブチル-O-C(O)-、または C_1-C_4 -アルコキシで1回以上置換されていても良く；

R^7 、 R^8 が、互いに独立に、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_4 -シクロアルキル、*tert*-ブチル-O-C(O)-またはフェニルを表し、

前記 C_1-C_6 -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、ヒドロキシで1回置換されていても良い C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または $R^9 R^{10} N-$ で1回以上置換されていても良く、

30

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く；

R^7 および R^8 がそれらが結合している窒素原子とともに、Oおよび NR^9 から選択される一つの別のヘテロ原子を含んでも良い4から6員の窒素含有複素環を形成しており、それは互いに独立に、 R^{12} で1回以上置換されていても良く；

R^9 が、水素または C_1-C_2 -アルキルを表し；

R^{10} が、水素または C_1-C_2 -アルキルを表し；

R^{11} が、ヒドロキシ、6員のヘテロシクロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 $R^7 R^8 N-$ 、 N_3- 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-O-C(O)-NR^9-$ 、 $R^7 R^8 N-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-SO_2-NR^9-$ 、 R^6-S- 、 R^6-SO- 、 R^6-SO_2- を表し；

40

前記6員のヘテロシクロアルキル基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキルまたは C_1-C_4 -ハロアルコキシで1回以上置換されていても良く、

前記 C_1-C_4 -アルコキシがフェニルによって置換されていても良く、

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く、

R^{12} が、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキル、 $R^9 R^{10} N-$ を表し；

mが、0、または1を表し；

50

n が、1、2、3 または 4 を表す、上記の式 (I) の化合物

または前記化合物の N-オキサイド、塩、互変異体もしくは立体異性体、または前記 N-オキサイド、互変異体もしくは立体異性体の塩に関するものである。

【0041】

別の態様において、本発明は、

R^1 が、水素またはメチルを表し；

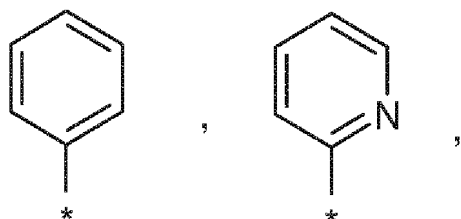
R^2 が、ヒドロキシ、 C_2-C_4 -アルケニル、 R^7R^8N- 、 $R^{10}-O-C(O)-$ 、 $R^7R^8N-C(O)-$ 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、または $R^{11}-(CH_2)_n-$ を表し；

前記 C_2-C_4 -アルケニルが $HO-C(O)-$ 、 $(CH_3)_2N-$ またはフェニルによって置換されていても良く、前記フェニル基は、F によって 1 回、2 回もしくは 3 回置換されていても良く、

R^3 が、水素、メチルまたはエチルを表し；

A が、

【化 15】



20

【0042】

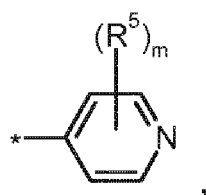
から選択される基を表し、

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し；

R^4 が、フルオロまたはクロロを表し；

E が、基：

【化 16】



30

【0043】

を表し、

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し；

R^5 が、互いに独立に、フルオロ、 $R^9R^{10}N-$ 、 C_1-C_2 -アルコキシ、ジフルオロエトキシ、 $R^6-C(O)-NR^9-$ または $R^7R^8N-C(O)-NR^9-$ を表し、

40

前記 C_1-C_2 -アルコキシが、互いに独立に、ヒドロキシ、メトキシ、およびシクロプロピルから選択される置換基で 1 回もしくは 2 回置換されていても良く；

Q が、O を表し；

R^6 が、互いに独立に、 C_1-C_5 -アルキル、 C_3-C_4 -シクロアルキル、5 から 6 員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたは 5 から 6 員のヘテロアリールを表し、

前記 C_1-C_5 -アルキルが、互いに独立に、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、シクロプロピル、または R^7R^8N- で 1 回、2 回もしくは 3 回置換されていても良く、互いに独立に R^4 で 1 回、2 回もしくは 3 回置換されていても良いフェニルで 1 回置換されていても良く、

50

前記 C_3-C_4 -シクロアルキル、5から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール基が、互いに独立に、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、メチル、*tert*-ブチル- $O-C(O)-$ 、メトキシで1回、2回もしくは3回置換されていても良く；

R^7 、 R^8 が、互いに独立に、水素、 C_1-C_5 -アルキル、シクロプロピル、*tert*-ブチル- $O-C(O)-$ またはフェニルを表し、

前記 C_1-C_5 -アルキルが、互いに独立に、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシで1回置換されていても良い C_3-C_4 -シクロアルキル、5員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリール、または $R^9 R^{10} N-$ で1回以上置換されていても良く、

前記フェニル基が、互いに独立に、フルオロまたはクロロで1回もしくは2回置換されていても良く；

R^7 および R^8 がそれらが結合している窒素原子とともに、 O および NR^9 から選択される一つの別のヘテロ原子を含んでいても良い4から6員の窒素含有複素環を形成しており、それは、互いに独立に、 R^{12} で1回もしくは2回置換されていても良く；

R^9 が、水素またはメチルを表し；

R^{10} が、水素またはメチルを表し；

R^{11} が、ヒドロキシ、モルホリノ、メトキシ、 $R^7 R^8 N-$ 、 N_3- 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-O-C(O)-NR^9-$ 、 $R^7 R^8 N-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-SO_2-NR^9-$ 、 R^6-S- 、または R^6-SO_2- を表し；

前記メトキシ基がフェニルによって置換されていても良く；

R^{12} が、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、または $R^9 R^{10} N-$ を表し；

m が、0、または1を表し；

n が、1または4を表す、上記の式(I)の化合物

または前記化合物のN-オキサイド、塩、互変異体もしくは立体異性体、または前記N-オキサイド、互変異体もしくは立体異性体の塩に関するものである。

【0044】

別の態様において、本発明は、

R^1 が、水素または C_1-C_2 -アルキルを表し；

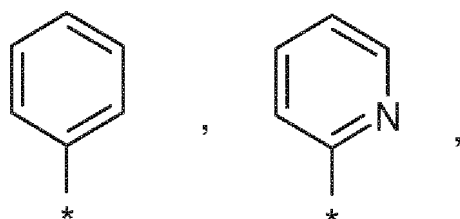
R^2 が、ヒドロキシ、 C_2-C_4 -アルケニル、 $R^7 R^8 N-$ 、 $R^{10}-O-C(O)-$ 、 $R^7 R^8 N-C(O)-$ 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、または $R^{11}-(C_1-C_4-アルキル)-$ を表し；

前記 C_2-C_4 -アルケニルが $R^{10}-O-C(O)-$ 、 $R^7 R^8 N-$ またはフェニルによって置換されていても良く、前記フェニル基は、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く、

R^3 が、水素または C_1-C_4 -アルキルを表し；

Aが、

【化17】



【0045】

から選択される基を表し、

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し、当該基は、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く；

10

20

30

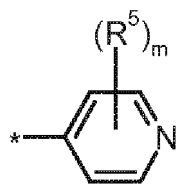
40

50

R^4 が、ハロゲンを表し；

E が、基；

【化 18】



【0046】

10

を表し、

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し；

R^5 が、互いに独立に、ハロゲン、 $R^9 R^{10} N-$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 $R^{6a}-C(O)-NR^9-$ 、または $R^7 R^8 N-C(O)-NR^9-$ を表し、

前記 C_1-C_4 -アルコキシが、互いに独立に、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、および C_3-C_4 -シクロアルキルから選択される置換基で1回以上置換されていても良く；

Q が、O を表し；

R^6 が、互いに独立に、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリールを表し、

20

前記 C_1-C_6 -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 $R^7 R^8 N-$ または互いに独立に R^4 で1回以上置換されていても良いフェニルで1回以上置換されていても良く、

前記 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、 $tert$ -ブチル-O-C(O)-、または C_1-C_4 -アルコキシで1回以上置換されていても良く；

R^{6a} が、互いに独立に、 C_1-C_2 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリールを表し、

30

前記 C_1-C_2 -アルキルが、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 $R^7 R^8 N-$ または互いに独立に R^4 で1回以上置換されていても良いフェニルで1回置換されていても良く、

前記 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、 $tert$ -ブチル-O-C(O)-、または C_1-C_4 -アルコキシで1回以上置換されていても良く；

R^7 、 R^8 が、互いに独立に、水素、 C_1-C_3 -アルキル、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 $tert$ -ブチル-O-C(O)- またはフェニルを表し、

前記 C_1-C_6 -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルコキシ、ヒドロキシで1回置換されていても良い C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または $R^9 R^{10} N-$ で1回以上置換されていても良く、

40

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く；

R^7 および R^8 がそれらが結合している窒素原子とともに、O および NR^9 から選択される一つの別のヘテロ原子を含んでも良い4から6員の窒素含有複素環を形成しており、それは互いに独立に、 R^{12} で1回以上置換されていても良く；

R^{7a} 、 R^{8a} が、互いに独立に、水素、 C_1-C_4 -アルキル、または C_3-C_4 -シクロアルキルを表し、

前記 C_1-C_4 -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -

50

アルコキシ、ヒドロキシで1回置換されていても良い C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または $R^9 R^{10} N-$ で1回以上置換されていても良く、

R^9 が、水素または C_1-C_2 -アルキルを表し；

R^{10} が、水素または C_1-C_4 -アルキルを表し；

R^{11} が、ヒドロキシ、6員のヘテロシクロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 $R^7 R^8 N-$ 、 N_3- 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-O-C(O)-NR^9-$ 、 $R^{7a} R^8 N-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-SO_2-NR^9-$ 、 R^6-S- 、 R^6-SO- 、 R^6-SO_2- を表し；

前記6員のヘテロシクロアルキル基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキルまたは C_1-C_4 -ハロアルコキシで1回以上置換されていても良く、

前記 C_1-C_4 -アルコキシがフェニルによって置換されていても良く、

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く、

R^{12} が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $R^9 R^{10} N-$ を表し；

mが、0、または1を表す、上記の式(I)の化合物

または前記化合物のN-オキサイド、塩、互変異体もしくは立体異性体、または前記N-オキサイド、互変異体もしくは立体異性体の塩に関するものである。

【0047】

別の態様において、本発明は、

R^1 が、水素を表し；

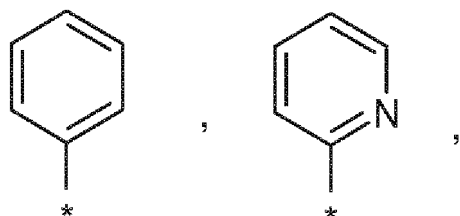
R^2 が、ヒドロキシ、 C_2-C_4 -アルケニル、 $R^7 R^8 N-$ 、 $R^{10}-O-C(O)-$ 、 $R^7 R^8 N-C(O)-$ 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、または $R^{11}-(C_1-C_4-アルキル)-$ を表し；

前記 C_2-C_4 -アルケニルが $R^{10}-O-C(O)-$ 、 $R^7 R^8 N-$ またはフェニルによって置換されていても良く、前記フェニル基は、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く、

R^3 が、水素または C_1-C_4 -アルキルを表し；

Aが、

【化19】



【0048】

から選択される基を表し、

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し、当該基は、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く；

R^4 が、ハロゲンを表し；

Eが、基：

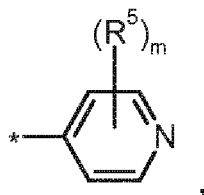
10

20

30

40

【化 20】



【0049】

を表し、

10

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し；

R^5 が、互いに独立に、ハロゲン、 $R^9 R^{10} N-$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 $R^{6a}-C(O)-NR^9-$ 、または $R^7 R^8 N-C(O)-NR^9-$ を表し、

前記 C_1-C_4 -アルコキシが、互いに独立に、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、および C_3-C_4 -シクロアルキルから選択される置換基で1回以上置換されていても良く；

Qが、Oを表し；

R^6 が、互いに独立に、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリールを表し、

20

前記 C_1-C_6 -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 $R^7 R^8 N-$ または互いに独立に R^4 で1回以上置換されていても良いフェニルで1回以上置換されていても良く、

前記 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、*tert*-ブチル-O-C(O)-、または C_1-C_4 -アルコキシで1回以上置換されていても良く；

R^{6a} が、互いに独立に、 C_1-C_2 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリールを表し、

前記 C_1-C_2 -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 $R^7 R^8 N-$ または互いに独立に R^4 で1回以上置換されていても良いフェニルで1回以上置換されていても良く、

30

前記 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、*tert*-ブチル-O-C(O)-、または C_1-C_4 -アルコキシで1回以上置換されていても良く；

R^7 、 R^8 が、互いに独立に、水素、 C_1-C_3 -アルキル、 C_3-C_4 -シクロアルキル、*tert*-ブチル-O-C(O)- またはフェニルを表し、

前記 C_1-C_6 -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルコキシ、ヒドロキシで1回置換されていても良い C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または $R^9 R^{10} N-$ で1回以上置換されていても良く、

40

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く；

R^7 および R^8 がそれらが結合している窒素原子とともに、Oおよび NR^9 から選択される一つの別のヘテロ原子を含んでも良い4から6員の窒素含有複素環を形成しており、それは互いに独立に、 R^{12} で1回以上置換されていても良く；

R^{7a} 、 R^{8a} が、互いに独立に、水素、 C_1-C_4 -アルキル、または C_3-C_4 -シクロアルキルを表し、

前記 C_1-C_4 -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、ヒドロキシで1回置換されていても良い C_3-C_6 -シクロアルキル、4か

50

ら6員のヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または $R^9 R^{10} N-$ で1回以上置換されていても良く、

R^9 が、水素または C_1-C_2 -アルキルを表し；

R^{10} が、水素または C_1-C_4 -アルキルを表し；

R^{11} が、ヒドロキシ、6員のヘテロシクロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 $R^7 R^8 N-$ 、 N_3- 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-O-C(O)-NR^9-$ 、 $R^{7a} R^8 N-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-SO_2-NR^9-$ 、 R^6-S- 、 R^6-SO- 、 R^6-SO_2- を表し；

前記6員のヘテロシクロアルキル基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキルまたは C_1-C_4 -ハロアルコキシで1回以上置換されていても良く、

前記 C_1-C_4 -アルコキシがフェニルによって置換されていても良く、

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く、

R^{12} が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $R^9 R^{10} N-$ を表し；

m が、0、または1を表す、上記の式(I)の化合物

または前記化合物のN-オキサイド、塩、互変異体もしくは立体異性体、または前記N-オキサイド、互変異体もしくは立体異性体の塩に関するものである。

【0050】

別の態様によれば、本発明は、

(6RS)-6-(ヒドロキシメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オンからなる群から選択される式(I)の化合物

または前記化合物のN-オキサイド、塩、互変異体もしくは立体異性体、または前記N-オキサイド、互変異体もしくは立体異性体の塩に関するものである。

【0051】

別の態様によれば、本発明は、

tert-ブチル[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルカーバメート、

(6RS)-6-[(ベンジルオキシ)メチル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

tert-ブチル[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]カーバメート、

(6RS)-6-アミノ-3-アニリノ-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン塩酸塩、

N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]シクロプロパンカルボキサミド、

(6RS)-4-オキソ-N-フェニル-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

メチル(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート、

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

(6RS)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-N-プロピル-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4

10

20

30

40

50

, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

メチル(6RS)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート、

メチル(6RS)-2-(3-メトキシピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート、

(6RS)-N-(2-メトキシエチル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-エチル-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-6-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-6-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-6-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-N-(シクロプロピルメチル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-(シクロプロピルメチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-N-プロピル-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N,N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

(6RS)-N-エチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-tert-ブチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-3-(フェニルアミノ)-6-(ピペリジン-1-イルカルボニル)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-N-(プロパン-2-イル)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カ

10

20

30

40

50

ルボキサミド、

(6RS) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4H - インドール - 4 - オン、

メチル (6RS) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボキシレート、

(6RS) - 6 - (アジドメチル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4H - インドール - 4 - オン、

(6RS) - 6 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4H - インドール - 4 - オン、

(6RS) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4H - インドール - 4 - オン、

(6RS) - 6 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4H - インドール - 4 - オン、

(6RS) - 6 - (アミノメチル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4H - インドール - 4 - オン、

(6RS) - 1 - エチル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4H - インドール - 4 - オン、

(6RS) - 1 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4H - インドール - 4 - オン、

(6RS) - 6 - ヒドロキシ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4H - インドール - 4 - オン、

(6RS) - 6 - エテニル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4H - インドール - 4 - オン、

1 - エチル - 3 - [(6RS) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル] メチル尿素、

1 - シクロプロピル - 3 - [(6RS) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル] メチル尿素、

1 - [(6RS) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル] メチル - 3 - プロパン - 2 - イル尿素、

1 - (フラン - 2 - イルメチル) - 3 - [(6RS) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル] メチル尿素、

1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - [(6RS) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル] メチル尿素、

メチル [(6RS) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル] メチルカーバメート、

N - [(6RS) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル] メチルアセトアミド、

、

10

20

30

40

50

N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルメタンスルホンアミド、

(6RS)-2-(3-メトキシピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

メチル(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート、

(4E)-5-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]ペンター4-エン酸、

(4Z)-5-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]ペンター4-エン酸、

(6RS)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

(6RS)-6-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-6-[(Z)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-6-(モルホリン-4-イルメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-6-[メチル(プロパン-2-イル)アミノ]メチル-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-6-[(1E)-3-(ジメチルアミノ)プロパー1-エン-1-イル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-6-[(1Z)-3-(ジメチルアミノ)プロパー1-エン-1-イル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

1-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチル-3-(2RS)-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)尿素、

(6RS)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-N-プロピル-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6R)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-N-プロピル-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N, N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6R)-N, N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6S)-N, N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

10

20

30

40

50

、
 (6 S) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - N - プロピル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 3 - (フェニルアミノ) - 6 - [(プロパン - 2 - イルスルファニル) メチル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

(6 R S) - 6 - [(エチルスルファニル) メチル] - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン

、
 4 - フルオロ - N - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルベンゼンスルホンアミド、

2 - メトキシエチル [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルカーバメート、

2 - フルオロエチル [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルカーバメート、

(6 R S) - 6 - [(1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル) メチル] - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

(6 R S) - 2 - [2 - (アセチルアミノ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸、

N - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルシクロプロパンカルボキサミド、

2 - メチル - N - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルプロパンアミド、

2 - メトキシ - N - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルアセトアミド、

N - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルシクロブタンカルボキサミド、

N - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルプロパン - 2 - スルホンアミド、

(6 R S) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 S) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - N, N - ジメチル - 4 - オキ

10

20

30

40

50

ソー 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 2 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - N, N - ジメチル - 4 - オキソー 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 4 - オキソー 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - N - メチル - 4 - オキソー 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 3 - (フェニルアミノ) - 6 - [(プロパン - 2 - イルスルホニル) メチル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

(6 R S) - 6 - [(エチルスルホニル) メチル] - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

3 - メトキシ - N - [(6 R S) - 4 - オキソー 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルプロパンアミド、

(6 R S) - 2 - [2 - (アセチルアミノ) ピリジン - 4 - イル] - N, N - ジメチル - 4 - オキソー 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 2 - [2 - (アセチルアミノ) ピリジン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 4 - オキソー 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

メチル (6 R S) - 4 - オキソー 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート、

メチル (6 R) - 4 - オキソー 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート、

メチル (6 S) - 4 - オキソー 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート、

(6 R S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (フェニルアミノ) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

4 - フルオロ - N - [(6 R S) - 4 - オキソー 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルベンズアミド、

tert - ブチル [(2 S) - 1 - オキソー 1 - ([(6 R S) - 4 - オキソー 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルアミノ) プロパン - 2 - イル] カーバメート、

tert - ブチル (2 S) - 2 - ([(6 R S) - 4 - オキソー 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルカルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、

(2 S) - 2 - ヒドロキシ - N - [(6 R S) - 4 - オキソー 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルプロパンアミド、

N - [(6 R S) - 4 - オキソー 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - カルボキサミド、

1 - メチル - N - [(6 R S) - 4 - オキソー 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル

10

20

30

40

50

－ 1 H－ピロール－ 2－カルボキサミド、

N－ 4－ [(6 R S)－ 6－ (ヒドロキシメチル)－ 4－オキソ－ 3－ (フェニルアミノ)－ 4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－ 1 H－インドール－ 2－イル] ピリジン－ 2－イルアセトアミド、

N－ [(6 R S)－ 4－オキソ－ 3－ (フェニルアミノ)－ 2－ (ピリジン－ 4－イル)－ 4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－ 1 H－インドール－ 6－イル] メチルテトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 4－カルボキサミド、

N－ [(6 R S)－ 4－オキソ－ 3－ (フェニルアミノ)－ 2－ (ピリジン－ 4－イル)－ 4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－ 1 H－インドール－ 6－イル] メチルフラン－ 2－カルボキサミド、

(6 R S)－ N－ (2－ヒドロキシ－ 2－メチルプロピル)－ N－メチル－ 4－オキソ－ 3－ (フェニルアミノ)－ 2－ (ピリジン－ 4－イル)－ 4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－ 1 H－インドール－ 6－カルボキサミド、

(6 R S)－ N－ [(2 S)－ 2－ヒドロキシプロピル]－ 4－オキソ－ 3－ (フェニルアミノ)－ 2－ (ピリジン－ 4－イル)－ 4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－ 1 H－インドール－ 6－カルボキサミド、

(6 R S)－ N－ (1－ヒドロキシ－ 2－メチルプロパン－ 2－イル)－ 4－オキソ－ 3－ (フェニルアミノ)－ 2－ (ピリジン－ 4－イル)－ 4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－ 1 H－インドール－ 6－カルボキサミド、

(6 R S)－ N－ (2, 2－ジメチルプロピル)－ 4－オキソ－ 3－ (フェニルアミノ)－ 2－ (ピリジン－ 4－イル)－ 4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－ 1 H－インドール－ 6－カルボキサミド、

(6 R S)－ N－ (2－メチルプロピル)－ 4－オキソ－ 3－ (フェニルアミノ)－ 2－ (ピリジン－ 4－イル)－ 4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－ 1 H－インドール－ 6－カルボキサミド、

(6 R S)－ N－メチル－ N－ (2－メチルプロピル)－ 4－オキソ－ 3－ (フェニルアミノ)－ 2－ (ピリジン－ 4－イル)－ 4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－ 1 H－インドール－ 6－カルボキサミド、

(6 R S)－ N－ [2－ (ジメチルアミノ)エチル]－ 4－オキソ－ 3－ (フェニルアミノ)－ 2－ (ピリジン－ 4－イル)－ 4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－ 1 H－インドール－ 6－カルボキサミド、

(6 R S)－ N－ [2－ (ジメチルアミノ)エチル]－ N－メチル－ 4－オキソ－ 3－ (フェニルアミノ)－ 2－ (ピリジン－ 4－イル)－ 4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－ 1 H－インドール－ 6－カルボキサミド、

(6 R S)－ N－メチル－ N－ [2－ (メチルアミノ)エチル]－ 4－オキソ－ 3－ (フェニルアミノ)－ 2－ (ピリジン－ 4－イル)－ 4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－ 1 H－インドール－ 6－カルボキサミド、

(6 R S)－ N－ (2, 2－ジフルオロエチル)－ 4－オキソ－ 3－ (フェニルアミノ)－ 2－ (ピリジン－ 4－イル)－ 4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－ 1 H－インドール－ 6－カルボキサミド、

(6 R S)－ N－メチル－ 4－オキソ－ 3－ (フェニルアミノ)－ 2－ (ピリジン－ 4－イル)－ N－ (2, 2, 2－トリフルオロエチル)－ 4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－ 1 H－インドール－ 6－カルボキサミド、

(6 R S)－ 4－オキソ－ 3－ (フェニルアミノ)－ 2－ (ピリジン－ 4－イル)－ N－ (3, 3, 3－トリフルオロプロピル)－ 4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－ 1 H－インドール－ 6－カルボキサミド、

(6 R S)－ N－ (2, 2－ジフルオロエチル)－ N－メチル－ 4－オキソ－ 3－ (フェニルアミノ)－ 2－ (ピリジン－ 4－イル)－ 4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－ 1 H－インドール－ 6－カルボキサミド、

(6 R S)－ N－tert－ブチル－ N－メチル－ 4－オキソ－ 3－ (フェニルアミノ

10

20

30

40

50

) - 2 - (ピリジン-4-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS) - N - [(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル] - 4-オキソ-3-(フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン-4-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS) - N - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 4-オキソ-3-(フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン-4-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS) - 4-オキソ-3-(フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン-4-イル) - N - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS) - N - メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン-4-イル) - N - (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS) - N - [(2R) - 2-ヒドロキシプロピル] - 4-オキソ-3-(フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン-4-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS) - 4-オキソ-3-(フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン-4-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

(6R) - 4-オキソ-3-(フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン-4-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

(6S) - 4-オキソ-3-(フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン-4-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

(6RS) - 6 - [(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル] - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン-4-イル) - 1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS) - 6 - [(3R) - 3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]カルボニル-3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン-4-イル) - 1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS) - 6 - [(3S) - 3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]カルボニル-3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン-4-イル) - 1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS) - 6 - [(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)カルボニル] - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン-4-イル) - 1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS) - N, N-ジエチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン-4-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

N - [(6RS) - 4-オキソ-3-(フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン-4-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]アセトアミド、

2-メチル-N - [(6RS) - 4-オキソ-3-(フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン-4-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]プロパンアミド、

3-メチル-N - [(6RS) - 4-オキソ-3-(フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン-4-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]ブタンアミド、

3-ヒドロキシ-3-メチル-N - [(6RS) - 4-オキソ-3-(フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン-4-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]ブタンアミド、

2-シクロプロピル-N - [(6RS) - 4-オキソ-3-(フェニルアミノ) - 2 -

10

20

30

40

50

(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]
] アセトアミド、

(3S)-3-ヒドロキシ-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-
2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-
イル] ブタンアミド、

3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニル
アミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インド
ール-6-イル] プロパンアミド、

(6RS)-N-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-オキソ-3-
-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-
1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6R)-N-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-オキソ-3-
-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1
H-インドール-6-カルボキサミド、

(6S)-N-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-オキソ-3-
-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1
H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-オキソ-3-
-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-
1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6R)-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-オキソ-3-
-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1
H-インドール-6-カルボキサミド、

(3R)-3-ヒドロキシ-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-
2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-
イル] ブタンアミド、

(6S)-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-オキソ-3-
-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1
H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-[2-(メチルアミノ)エチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミ
ノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール
-6-カルボキサミド、

N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)
) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル] メチル-L-プロリ
ンアミド、

tert-ブチルメチル(3-オキソ-3-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニ
ルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-イン
ドール-6-イル] アミノプロピル) カーバメート、

メチル(6RS)-2-[2-([rel-(1R, 2R)-2-フルオロシクロプロ
ピル]カルボニルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート、

(6RS)-6-[(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イルスルホニル)メチル]-3-
-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-
4H-インドール-4-オン、

(6RS)-2-[2-([rel-(1R, 2R)-2-フルオロシクロプロピル]カルボ
ニルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6,
7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-
オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-
6-カルボン酸、

10

20

30

40

50

メチル (6 R S) - 2 - 2 - [(4 - フルオロベンゾイル) アミノ] ピリジン - 4 - イル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート、

メチル (6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - 2 - [(1, 3 - チアゾール - 5 - イルカルボニル) アミノ] ピリジン - 4 - イル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート、

3, 3 - ジメチル - N - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] ブタンアミド、

(6 R S) - 2 - 2 - [(4 - フルオロベンゾイル) アミノ] ピリジン - 4 - イル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸、

(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - 2 - [(1, 3 - チアゾール - 5 - イルカルボニル) アミノ] ピリジン - 4 - イル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸、

N 3 - メチル - N - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] - β - アラニンアミドトリフルオロアセテート、

(6 R S) - N - [(1 - ヒドロキシシクロブチル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(4 E) - 5 - [(6 R S) - 2 - [2 - (アセチルアミノ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] ペンタ - 4 - エン酸、

メチル (6 R S) - 2 - [3 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート、

N - 4 - [(6 R S) - 6 - (アジドメチル) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イルアセトアミド、

(6 R S) - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 2 - [2 - ([r e l - (1 R, 2 R) - 2 - フルオロシクロプロピル] カルボニルアミノ) ピリジン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 2 - [2 - ([r e l - (1 R, 2 R) - 2 - フルオロシクロプロピル] カルボニルアミノ) ピリジン - 4 - イル] - N, N - ジメチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - N - (2, 2 - ジメチルプロピル) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

N - 4 - [(6 R S) - 6 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イルアセトアミド、

メチル (6 R S) - 3 - アニリノ - 2 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート、

10

20

30

40

50

(6RS) - 3 - アニリノ - 2 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボン酸、

(6RS) - 2 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド、

メチル (6RS) - 2 - [3 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボキシレート、

(6RS) - 3 - アニリノ - 2 - [3 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボン酸、

(6RS) - 2 - [3 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - N, N - ジメチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6RS) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - [3 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド、

メチル (6RS) - 3 - アニリノ - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボキシレート、

(6RS) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボン酸、

(6RS) - 2 - [3 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボン酸

(6RS) - N - エチル - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6RS) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - N - (プロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6RS) - N - [(1 - ヒドロキシシクロブチル) メチル] - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6RS) - N - [(2R) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6RS) - N - [(2S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド、

N - (4 - {(6RS) - 3 - アニリノ - 6 - メチル - 6 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 2 - イル} ピリジン - 2 - イル) アセトアミド、

(6RS) - 2 - (2 - アセトアミドピリジン - 4 - イル) - 3 - アニリノ - N, N, 6 - トリメチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド、

N - {4 - [(6RS) - 3 - アニリノ - 6 - {(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル} カルボニル] - 6 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 2 - イル} ピリジン - 2 - イル} アセトアミド、

10

20

30

40

50

N- (4- { (6RS) - 3-アニリノ-6- [(3-フルオロアゼチジン-1-イル) カルボニル] - 6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル} ピリジン-2-イル) アセトアミド、

N- (4- { (6RS) - 3-アニリノ-6- [(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) カルボニル] - 6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル} ピリジン-2-イル) アセトアミド、

(6RS) - 2- [2- (アセチルアミノ) ピリジン-4-イル] -N- (2-メトキシエチル) -N, 6-ジメチル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS) - 2- [2- (アセチルアミノ) ピリジン-4-イル] -N, N-ジエチル-6-メチル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

N-4- [(6RS) - 6-メチル-6- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタ-6-イルカルボニル) -4-オキソ-3- (フェニルアミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イルアセトアミド、

(6RS) - 2- [2- (アセチルアミノ) ピリジン-4-イル] -N- [(2S) - 2-メトキシプロピル] -N, 6-ジメチル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS) - 2- [2- (アセチルアミノ) ピリジン-4-イル] -N- [(2S) - 1-メトキシプロパン-2-イル] -N, 6-ジメチル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS) - 2- [2- (アセチルアミノ) ピリジン-4-イル] -N- (2-メトキシ-2-メチルプロピル) -N, 6-ジメチル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS) - 2- [2- (アセチルアミノ) ピリジン-4-イル] -N, 6-ジメチル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ) -N-プロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS) - 2- [2- (アセチルアミノ) ピリジン-4-イル] -N- (2, 2-ジメチルプロピル) -N, 6-ジメチル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

N-4- [(6RS) - 6- [(3R) - 3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] カルボニル-6-メチル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イルアセトアミド、

N-4- [(6RS) - 6-メチル-6- [(1R, 4R) - 5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-2-イル] カルボニル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イルアセトアミド、

(6RS) - 2- [2- (アセチルアミノ) ピリジン-4-イル] -N, 6-ジメチル-N- (2-メチルプロピル) -4-オキソ-3- (フェニルアミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

N-4- [(6RS) - 6-メチル-6- [(1R, 4R) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-5-イルカルボニル] -4-オキソ-3- (フェニルアミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イルアセトアミド、

N-4- [(6RS) - 6- [(エチルスルファニル) メチル] -4-オキソ-3- (フェニルアミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イルアセトアミド、

N- (4- (6RS) - 4-オキソ-3- (フェニルアミノ) -6- [(プロパン-2-イルスルファニル) メチル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル) アセトアミド、

10

20

30

40

50

N-4-[(6RS)-6-[(tert-ブチルスルファニル) メチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イルアセトアミド、

(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル) メチル]-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-[(S)-プロパン-2-イルスルフィニル] メチル-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルホニル) メチル]-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

10

(6RS)-2-2-[(4-フルオロベンゾイル) アミノ] ピリジン-4-イル-N, N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-2-2-[(4-フルオロベンゾイル) アミノ] ピリジン-4-イル-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N, N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-2-[(1, 3-チアゾール-5-イルカルボニル) アミノ] ピリジン-4-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

20

(6RS)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-2-[(1, 3-チアゾール-5-イルカルボニル) アミノ] ピリジン-4-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

N-{4-[(6RS)-3-アニリノ-6-{ [(メチルスルホニル) アミノ] メチル}-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド、

N-{4-[(6RS)-6-(アセトアミドメチル)-3-アニリノ-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド、

30

N-{ [(6RS)-2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-3-アニリノ-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル] メチル}-4'-メトキシビフェニル-4-カルボキサミド、

5-[(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ) ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル] ペンタン酸、

(6RS)-3-アニリノ-N, N-ジイソプロピル-4-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-3-アニリノ-2-[3-(2, 2-ジフルオロエトキシ) ピリジン-4-イル]-N, N-ジメチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

40

(6RS)-3-アニリノ-2-[3-(2, 2-ジフルオロエトキシ) ピリジン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-3-アニリノ-2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ) ピリジン-4-イル]-N, N-ジメチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-3-アニリノ-2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ) ピリジン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

50

(6 R S) - 3 - アニリノ - 2 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 4 - イル] - N, N - ジメチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

メチル (6 R S) - 3 - アニリノ - 2 - [2 - ({ [(1 R S) - 2, 2 - ジフルオロシクロプロピル] カルボニル } アミノ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート、

(6 R S) - 3 - アニリノ - 2 - [2 - ({ [(1 R S) - 2, 2 - ジフルオロシクロプロピル] カルボニル } アミノ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸、

(6 R S) - 3 - アニリノ - 2 - [2 - ({ [(1 R S) - 2, 2 - ジフルオロシクロプロピル] カルボニル } アミノ) ピリジン - 4 - イル] - N, N - ジメチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

N - (4 - { (6 R S) - 3 - アニリノ - 6 - [(イソプロピルスルファニル) メチル] - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル } ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - メトキシベンズアミド、

N - (4 - { (6 R S) - 3 - アニリノ - 6 - [(イソプロピルスルファニル) メチル] - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル } ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロパンアミド、

1 - (4 - { (6 R S) - 3 - アニリノ - 6 - [(イソプロピルスルファニル) メチル] - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル } ピリジン - 2 - イル) - 3 - シクロプロピル尿素、

1 - (4 - { (6 R S) - 3 - アニリノ - 6 - [(イソプロピルスルホニル) メチル] - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル } ピリジン - 2 - イル) - 3 - シクロプロピル尿素、

N - { [(6 R S) - 3 - アニリノ - 4 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル } - L - アラニンアミド、

(6 R S) - 3 - アニリノ - 2 - [2 - ({ [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] カルボニル } アミノ) ピリジン - 4 - イル] - N, N, 6 - トリメチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 3 - アニリノ - N, N - ジエチル - 2 - [2 - ({ [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] カルボニル } アミノ) ピリジン - 4 - イル] - 6 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 3 - アニリノ - 2 - [2 - ({ [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] カルボニル } アミノ) ピリジン - 4 - イル] - N, 6 - ジメチル - 4 - オキソ - N - プロピル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 3 - アニリノ - 2 - [2 - ({ [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] カルボニル } アミノ) ピリジン - 4 - イル] - N - イソブチル - N, 6 - ジメチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 3 - アニリノ - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - [2 - ({ [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] カルボニル } アミノ) ピリジン - 4 - イル] - N, 6 - ジメチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 R S) - 3 - アニリノ - 2 - [2 - ({ [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] カルボニル } アミノ) ピリジン - 4 - イル] - N, 6 - ジメチル - 4 - オキソ - N - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(1 S, 2 S) - N - { 4 - [(6 R S) - 3 - アニリノ - 6 - メチル - 4 - オキソ -

10

20

30

40

50

6- (ピロリジン-1-イルカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イル} -2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド、

(1S, 2S)-N- {4- [(6RS)-3-アニリノ-6- { [(3R)-3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] カルボニル} -6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イル} -2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド、

(1S, 2S)-N- {4- [(6RS)-3-アニリノ-6-メチル-4-オキソ-6- (ピペリジン-1-イルカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イル} -2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド

10

N- {4- [(6RS)-3-アニリノ-6- ({ [2- (ジメチルアミノ) エチル] スルファニル} メチル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド、

N- (4- { (6RS)-3-アニリノ-6- [(イソプロピルスルホニル) メチル]-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル} ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド、

(6RS)-2- (2-アミノピリジン-4-イル)-6- (ヒドロキシメチル)-6-メチル-3- (フェニルアミノ)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

20

N-4- [(6RS)-6- [(2-メトキシエチル) スルファニル] メチル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イルアセトアミド、

N-4- [(6RS)-6- [(1, 3-オキサゾール-2-イルスルファニル) メチル]-4-オキソ-3- (フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イルアセトアミド、

N- (4- (6RS)-4-オキソ-3- (フェニルアミノ)-6- [(1, 3-チアゾール-2-イルスルファニル) メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル) アセトアミド、

N- (4- (6RS)-4-オキソ-3- (フェニルアミノ)-6- [(ピリジン-2-イルスルファニル) メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル) アセトアミド、

30

N-4- [(6RS)-6- [(4-フルオロベンジル) スルファニル] メチル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イルアセトアミド、

(1S, 2S)-2-フルオロ-N- (4- (6RS)-4-オキソ-3- (フェニルアミノ)-6- [(プロパン-2-イルスルファニル) メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

N- (4- (6RS)-4-オキソ-3- (フェニルアミノ)-6- [(プロパン-2-イルスルファニル) メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド、

40

4-フルオロ-N- (4- (6RS)-4-オキソ-3- (フェニルアミノ)-6- [(プロパン-2-イルスルファニル) メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル) ベンズアミド、

4-クロロ-N- (4- (6RS)-4-オキソ-3- (フェニルアミノ)-6- [(プロパン-2-イルスルファニル) メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル) ベンズアミド、

3, 4-ジクロロ-N- (4- (6RS)-4-オキソ-3- (フェニルアミノ)-6- [(プロパン-2-イルスルファニル) メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1

50

H-インドール-2-イルピリジン-2-イル) ベンズアミド

N-4-[(6RS)-6-[(エチルスルホニル) メチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イルアセトアミド、

N-(4-(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルホニル) メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル) アセトアミド、

2-フルオロ-2-メチル-N-(4-(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルホニル) メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル) プロパンアミド、

4-フルオロ-3-メトキシ-N-(4-(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルホニル) メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル) ベンズアミド、

N-4-[(6RS)-6-[(tert-ブチルスルホニル) メチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イルアセトアミド、

(6RS)-2-2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル) アミノ] ピリジン-4-イル-N, N, 6-トリメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-2-2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル) アミノ] ピリジン-4-イル-N, 6-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-N-プロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N, N-ジエチル-2-2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル) アミノ] ピリジン-4-イル-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-2-2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル) アミノ] ピリジン-4-イル-N, 6-ジメチル-N-(2-メチルプロピル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

、

(6RS)-2-2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル) アミノ] ピリジン-4-イル-N, 6-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-N-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-(シクロプロピルメチル)-2-2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル) アミノ] ピリジン-4-イル-N, 6-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

2-フルオロ-2-メチル-N-4-[(6RS)-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イルプロパンアミド、

N-{4-[(6RS)-3-アニリノ-6-{ [(4-フルオロフェニル) スルファニル] メチル}-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド、

N-(4-{ (6RS)-3-アニリノ-6-[(イソプロピルスルホニル) メチル]-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル} ピリジン-2-イル) モルホリン-4-カルボキサミド、

N-{4-[(6RS)-3-アニリノ-6-{ [(3, 4-ジクロロフェニル) スルファニル] メチル}-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド、

N-{4-[(6RS)-3-アニリノ-6-{ [(4-クロロフェニル) スルファニ

10

20

30

40

50

ル] メチル} - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イル} アセトアミド、

N - 4 - [(6RS) - 6 - [(4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) スルファニル] メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イルアセトアミド、

N - 4 - [(6RS) - 6 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル) スルファニル] メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イルアセトアミド、

N - 4 - [(6RS) - 6 - [(4 - メトキシフェニル) スルファニル] メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イルアセトアミド、

メチル (6RS) - 4 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート、

(6RS) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 3 - アニリノ - 6 - [(イソプロピルスルファニル) メチル] - 6 - メチル - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

N - (4 - {(6RS) - 3 - アニリノ - 4 - オキソ - 6 - [(1, 3 - チアゾール - 2 - イルスルホニル) メチル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル} ピリジン - 2 - イル) アセトアミド、

N - {4 - [(6RS) - 3 - アニリノ - 6 - {[(4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシフェニル) スルファニル] メチル} - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イル} アセトアミド、

N - {4 - [(6RS) - 3 - アニリノ - 6 - {[(2 - メトキシエチル) スルホニル] メチル} - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イル} アセトアミド、

N - {4 - [(6RS) - 3 - アニリノ - 6 - {[(4 - フルオロベンジル) スルホニル] メチル} - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イル} アセトアミド、

(6RS) - 4 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸、

tert - ブチル (6RS) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート、

(6RS) - N, N - ジメチル - 4 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6RS) - N - [(2S) - 2 - ヒドロキシプロピル] - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6RS) - N - [(2R) - 2 - ヒドロキシプロピル] - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6RS) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - N - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6RS) - N - メチル - N - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

(6RS) - N - シクロブチル - N - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) -

10

20

30

40

50

2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-N-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

メチル(6R)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート、

10

メチル(6S)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート、

(6S)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

(6R)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸、

(6S)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-N, N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

20

(6R)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-N, N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド、

(6RS)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6R)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

30

(6S)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

N-{4-[(6RS)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド、

N-{4-[(6RS)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド、

(6RS)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(フェニルアミノ)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

40

(6RS)-3-(フェニルアミノ)-6-(プロパ-2-エン-1-イル)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-2-[3-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル]-3-(フェニルアミノ)-6-(プロパ-2-エン-1-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

(6RS)-2-[3-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-4-イル]-3-(フェニルアミノ)-6-(プロパ-2-エン-1-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン、

50

(6 R S) - 3 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [3 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

(6 R S) - 6 - ({ [2 - (ジメチルアミノ) エチル] (メチル) アミノ } メチル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

(6 R S) - 6 - { [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

(6 R S) - 6 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

10

4 - フルオロ - N - { 4 - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 6 - { [(R S) - プロパン - 2 - イルスルフィニル] メチル } - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イル } ベンズアミド、

N - { 4 - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 6 - { [(R S) - プロパン - 2 - イルスルフィニル] メチル } - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イル } - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド、

(1 S, 2 S) - 2 - フルオロ - N - { 4 - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 6 - { [(R S) - プロパン - 2 - イルスルフィニル] メチル } - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イル } シクロプロパンカルボキサミド、

20

4 - クロロ - N - { 4 - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 6 - { [(R S) - プロパン - 2 - イルスルフィニル] メチル } - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イル } ベンズアミド、

3, 4 - ジクロロ - N - { 4 - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 6 - { [(R S) - プロパン - 2 - イルスルフィニル] メチル } - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イル } ベンズアミド、

(6 R S) - 6 - (アミノメチル) - 3 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 2 - [3 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン、

30

(6 R S) - N - ({ 3 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 2 - [3 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル } メチル) アセトアミド、

メチル (6 S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 3 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート、

メチル (6 R) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 3 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート、

40

(6 R S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 6 - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸、

(6 S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 3 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸、

(6 S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 3 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸塩酸塩、

50

(6R) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 3 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボン酸、

(6R) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 3 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボン酸塩酸塩、および

(6RS) - 3 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [3 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 6 - メチル - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4H - インドール - 4 - オン、

からなる群から選択される式 (I) の化合物

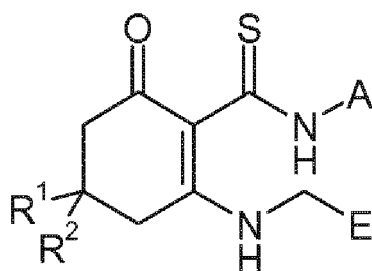
10

または前記化合物の N - オキサイド、塩、互変異体もしくは立体異性体、または前記 N - オキサイド、互変異体もしくは立体異性体の塩に関するものである。

【0052】

本発明の一つの特別な態様は、中間体 (17) である。

【化21】



20

17

【0053】

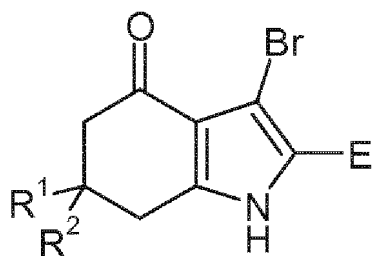
式中、R¹、R²、A、およびEは、請求項1から5のいずれかによる意味を有するか、本明細書に記載の態様および実施形態で定義の通りである。

【0054】

本発明の一つの特別な態様は、中間体 (20) である。

30

【化22】



20

40

【0055】

式中、R¹、R²、Eは、請求項1から5のいずれかによる意味を有するか、本明細書における態様および実施形態で定義の通りである。

【0056】

本発明の別の態様は、本明細書で定義の式 (I) の化合物または当該化合物の N - オキサイド、塩、互変異体もしくは立体異性体、または前記 N - オキサイド、互変異体もしくは立体異性体の塩を製造するための、本明細書に記載のいずれかの中間体の使用に関するものである。

【0057】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、R¹ が水素または C₁ - C₆ - アル

50

キルを表す式 (I) の化合物に関するものである。

【0058】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^1 が水素または $C_1 - C_4$ - アルキルを表す式 (I) の化合物に関するものである。

【0059】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^1 が水素または $C_1 - C_2$ - アルキルを表す式 (I) の化合物に関するものである。

【0060】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^1 が水素またはメチルを表す式 (I) の化合物に関するものである。

10

【0061】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^1 が水素を表す式 (I) の化合物に関するものである。

【0062】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^2 がヒドロキシ、 $C_2 - C_4$ - アルケニル、 $R^7 R^8 N -$ 、 $R^{10} - O - C(O) -$ 、 $R^7 R^8 N - C(O) -$ 、 $R^6 - C(O) - NR^9 -$ 、または $R^{11} - (C_1 - C_4 - \text{アルキル}) -$ を表し；

前記 $C_2 - C_4$ - アルケニルがハロゲン、 $R^{10} - O - C(O) -$ 、 $R^7 R^8 N -$ またはフェニルによって置換されていても良く、前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く、

20

R^2 がヒドロキシ、 $C_2 - C_4$ - アルケニル、 $R^7 R^8 N -$ 、 $R^{10} - O - C(O) -$ 、 $R^7 R^8 N - C(O) -$ 、 $R^6 - C(O) - NR^9 -$ 、または $R^{11} - (C_1 - C_4 - \text{アルキル}) -$ を表し；

前記 $C_2 - C_4$ - アルケニルがハロゲン、 $R^{10} - O - C(O) -$ 、 $R^7 R^8 N -$ またはフェニルによって置換されていても良く、前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良く、

R^2 がヒドロキシ、 $C_2 - C_4$ - アルケニル、 $R^7 R^8 N -$ 、 $R^{10} - O - C(O) -$ 、 $R^7 R^8 N - C(O) -$ 、 $R^6 - C(O) - NR^9 -$ 、または $R^{11} - (C_1 - C_4 - \text{アルキル}) -$ を表し；

30

前記 $C_2 - C_4$ - アルケニルが、互いに独立に、ハロゲンで1回、2回もしくは3回置換されていても良く、 $R^{10} - O - C(O) -$ 、 $R^7 R^8 N -$ またはフェニルで1回置換されていても良く、前記フェニル基は、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良い、式 (I) の化合物に関するものである。

【0063】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^2 がヒドロキシ、 $C_2 - C_4$ - アルケニル、 $R^7 R^8 N -$ 、 $R^{10} - O - C(O) -$ 、 $R^7 R^8 N - C(O) -$ 、 $R^6 - C(O) - NR^9 -$ 、または $R^{11} - (CH_2)_n -$ を表し；

前記 $C_2 - C_4$ - アルケニルがハロゲン、 $R^{10} - O - C(O) -$ 、 $R^7 R^8 N -$ またはフェニルによって置換されていても良く、前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良い、式 (I) の化合物に関するものである。

40

【0064】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^2 がヒドロキシ、 $C_2 - C_4$ - アルケニル、 $R^7 R^8 N -$ 、 $R^{10} - O - C(O) -$ 、 $R^7 R^8 N - C(O) -$ 、 $R^6 - C(O) - NR^9 -$ 、または $R^{11} - (CH_2)_n -$ を表し；

前記 $C_2 - C_4$ - アルケニルが $R^{10} - O - C(O) -$ 、 $R^7 R^8 N -$ またはフェニルによって置換されていても良く、前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良い、式 (I) の化合物に関するものである。

50

【0065】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^2 がヒドロキシ、 C_2-C_4 -アルケニル、 R^7R^8N- 、 $R^{10}-O-C(O)-$ 、 $R^7R^8N-C(O)-$ 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、または $R^{11}-(CH_2)_n-$ を表し；

前記 C_2-C_4 -アルケニルが $HO-C(O)-$ 、 $(CH_3)_2N-$ またはフェニルによって置換されていても良く、前記フェニル基がフルオロで1回、2回もしくは3回置換されていても良い、式(I)の化合物に関するものである。

【0066】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^2 がヒドロキシ、 C_2-C_4 -アルケニル、 R^7R^8N- 、 $R^{10}-O-C(O)-$ 、 $R^7R^8N-C(O)-$ 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、または $R^{11}-(C_1-C_4$ -アルキル)-を表し；

前記 C_2-C_4 -アルケニルが $HO-C(O)-$ 、 $(CH_3)_2N-$ またはフェニルによって置換されていても良く、前記フェニル基がFで1回、2回もしくは3回置換されていても良い、式(I)の化合物に関するものである。

【0067】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^2 がヒドロキシ、 C_2-C_4 -アルケニル、 R^7R^8N- 、 $R^{10}-O-C(O)-$ 、 $R^7R^8N-C(O)-$ 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、または $R^{11}-(C_1-C_4$ -アルキル)-を表し；

前記 C_2-C_4 -アルケニルが $HO-C(O)-$ 、 $(CH_3)_2N-$ またはフェニルで1回置換されていても良く、前記フェニル基がFで1回、2回もしくは3回置換されていても良い、式(I)の化合物に関するものである。

【0068】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^3 が水素または C_1-C_6 -アルキルを表す式(I)の化合物に関するものである。

【0069】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^3 が水素または C_1-C_4 -アルキルを表す式(I)の化合物に関するものである。

【0070】

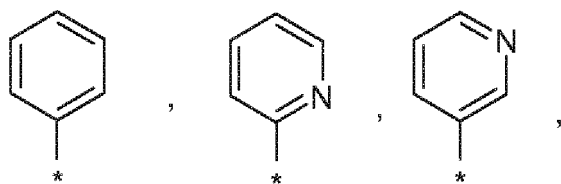
上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^3 が水素、メチルまたはエチルを表す式(I)の化合物に関するものである。

【0071】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

Aが、

【化23】



【0072】

から選択される基を表し、

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し、当該基は、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良い、式(I)の化合物に関するものである。

【0073】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

10

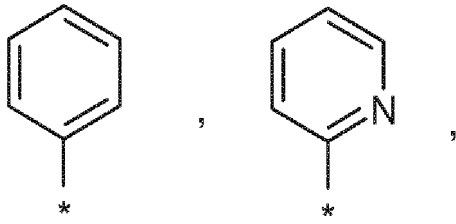
20

30

40

50

A が、
【化 2 4】



10

【0074】

から選択される基を表し、

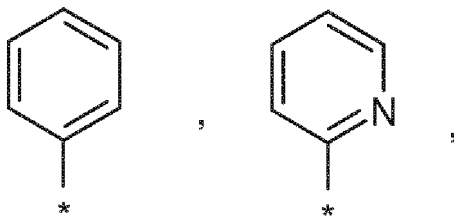
*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し、当該基は、互いに独立に、 R^4 で 1 回以上置換されていても良い、式 (I) の化合物に関するものである。

【0075】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

A が、

【化 2 5】



20

【0076】

から選択される基を表し、

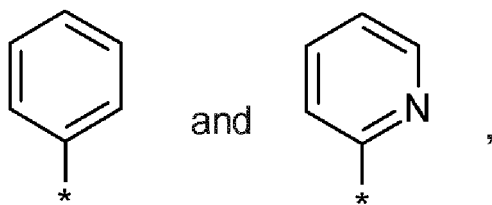
*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示す、式 (I) の化合物に関するものである。

【0077】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

A が、

【化 2 6】



40

【0078】

から選択される基を表し、

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示し、当該基は、互いに独立に、 R^4 で 1 回もしくは 2 回置換されていても良い、式 (I) の化合物に関するものである。

【0079】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^4 がハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 C_1-C_4 -ヒドロキシアルキル、 C_1-C_4 -アルキル- $C(O)-$ 、 $R^{10}-O-C(O)-$ 、 $R^7R^8N-C(O)-$ 、 C_1-C_4 -ア

50

ルキル-C(O)-NH-、 $R^7 R^8 N-$ 、または $R^7 R^8 N-SO_2-$ を表す式 (I) の化合物に関するものである。

【0080】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^4 がハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、または C_1-C_4 -ハロアルコキシを表す式 (I) の化合物に関するものである。

【0081】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^4 がハロゲンを表す式 (I) の化合物に関するものである。

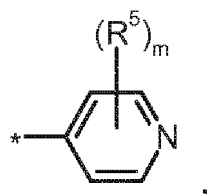
【0082】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^4 がフルオロまたはクロロを表す式 (I) の化合物に関するものである。

【0083】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、
E が基：

【化27】



【0084】

を表し、

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示す、式 (I) の化合物に関するものである。

【0085】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^5 が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $R^9 R^{10} N-$ 、($R^{13}-C(O)-$)($R^{14}-C(O)-$) $N-$ 、 C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、 $R^6-C(O)-NR^9$ —または $R^7 R^8 N-C(O)-NR^9$ —を表し、

前記 C_1-C_4 -アルコキシが、互いに独立に、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、および 4 から 6 員のヘテロシクロアルキルから選択される置換基で 1 回以上置換されていても良い、式 (I) の化合物に関するものである。

【0086】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^5 が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $R^9 R^{10} N-$ 、($R^{13}-C(O)-$)($R^{14}-C(O)-$) $N-$ 、 C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、 $R^6-C(O)-NR^9$ —または $R^7 R^8 N-C(O)-NR^9$ —を表し、

前記 C_1-C_6 -アルコキシは、互いに独立に、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、および 4 から 6 員のヘテロシクロアルキルから選択される置換基で 1 回以上置換されていても良い、式 (I) の化合物に関するものである。

【0087】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^5 が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $R^9 R^{10} N-$ 、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ハロア

ルコキシ、 $R^6-C(O)-NR^9$ —または $R^7R^8N-C(O)-NR^9$ —を表し、

前記 C_1-C_4 —アルコキシが、互いに独立に、ヒドロキシ、 C_1-C_4 —アルコキシ、および C_3-C_6 —シクロアルキルから選択される置換基で1回以上置換されていても良い、式(I)の化合物に関するものである。

【0088】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^5 が、互いに独立に、ハロゲン、 $R^9R^{10}N$ —、 C_1-C_4 —アルコキシ、 C_1-C_4 —ハロアルコキシ、 $R^6-C(O)-NR^9$ —または $R^7R^8N-C(O)-NR^9$ —を表し、

前記 C_1-C_4 —アルコキシが、互いに独立に、ヒドロキシ、 C_1-C_4 —アルコキシ、および C_3-C_4 —シクロアルキルから選択される置換基で1回以上置換されていても良い、式(I)の化合物に関するものである。

【0089】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^5 が、互いに独立に、フルオロ、 $R^9R^{10}N$ —、 C_1-C_2 —アルコキシ、ジフルオロエトキシ、 $R^6-C(O)-NR^9$ —または $R^7R^8N-C(O)-NR^9$ —を表し、

前記 C_1-C_2 —アルコキシが、互いに独立に、ヒドロキシ、メトキシ、およびシクロプロピルから選択される置換基で1回もしくは2回置換されていても良い、式(I)の化合物に関するものである。

【0090】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、QがOまたはN—OHを表す式(I)の化合物に関するものである。

【0091】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、QがOを表す式(I)の化合物に関するものである。

【0092】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^6 が、互いに独立に、 C_1-C_6 —アルキル、 C_3-C_6 —シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリールを表し、

前記 C_1-C_6 —アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 C_1-C_4 —アルコキシ、 C_1-C_4 —ハロアルコキシ、 C_3-C_6 —シクロアルキル、 R^7R^8N —または互いに独立に R^4 で1回以上置換されていても良いフェニルで1回以上置換されていても良く、

前記 C_3-C_6 —シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 C_1-C_6 —アルキル、 C_1-C_4 —アルコキシ、 C_1-C_4 —ハロアルキル、 $R^{10}-O-C(O)-$ または C_1-C_4 —ハロアルコキシで1回以上置換されていても良い、式(I)の化合物に関するものである。

【0093】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^6 が、互いに独立に、 C_1-C_6 —アルキル、 C_3-C_6 —シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリールを表し、

前記 C_1-C_6 —アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_4 —アルコキシ、 C_1-C_4 —ハロアルコキシ、 C_3-C_6 —シクロアルキル、 R^7R^8N —または互いに独立に R^4 で1回以上置換されていても良いフェニルで1回以上置換されていても良く、

前記 C_3-C_6 —シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_4 —アルキル、 C_1-C_4 —アルコキシ、 C_1-C_4 —ハロアルキル、 $R^{10}-O-C(O)-$

—またはC₁—C₄—ハロアルコキシで1回以上置換されていても良い、式(I)の化合物に関するものである。

【0094】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R⁶が、互いに独立に、C₁—C₆—アルキル、C₃—C₆—シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリールを表し、

前記C₁—C₆—アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁—C₂—アルコキシ、C₃—C₄—シクロアルキル、R⁷R⁸N—または互いに独立にR⁴で1回以上置換されていても良いフェニルで1回以上置換されていても良く、

前記C₃—C₆—シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁—C₄—アルキル、tert-ブチル—O—C(O)—、またはC₁—C₄—アルコキシで1回以上置換されていても良い、式(I)の化合物に関するものである。

10

【0095】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R⁶が、互いに独立に、C₁—C₅—アルキル、C₃—C₄—シクロアルキル、5から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたは5から6員のヘテロアリールを表し、

前記C₁—C₅—アルキルが、互いに独立に、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、シクロプロピル、またはR⁷R⁸N—で1回、2回もしくは3回置換されていても良く、互いに独立にR⁴で1回、2回もしくは3回置換されていても良いフェニルで1回置換されていても良く、

20

前記C₃—C₄—シクロアルキル、5から6員のヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール基が、互いに独立に、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、メチル、tert-ブチル—O—C(O)—、またはメトキシで1回、2回もしくは3回置換されていても良い、式(I)の化合物に関するものである。

【0096】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R⁷、R⁸が、互いに独立に、水素、C₁—C₆—アルキル、C₃—C₆—シクロアルキル、R¹⁰—O—C(O)—またはフェニルを表し、

前記C₁—C₆—アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁—C₄—アルコキシ、C₁—C₄—ハロアルコキシ、ヒドロキシで1回置換されていても良いC₃—C₆—シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはR⁹R¹⁰N—で1回以上置換されていても良く、

30

前記フェニル基が、互いに独立に、R⁴で1回以上置換されていても良い、式(I)の化合物に関するものである。

【0097】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R⁷およびR⁸が、それらが結合している窒素原子とともに、O、NR⁹およびSから選択される一つの別のヘテロ原子を含んでいても良い4から7員の窒素含有複素環を形成しており、それは互いに独立に、R¹²で1回以上置換されていても良く；

40

二つのR¹²置換基が同一の環炭素原子に結合している場合、それらが結合している炭素原子とともに、それらが一緒になってシクロブタン、アゼチジンもしくはオキセタン基を形成するような形で互いに連結されていることができ；

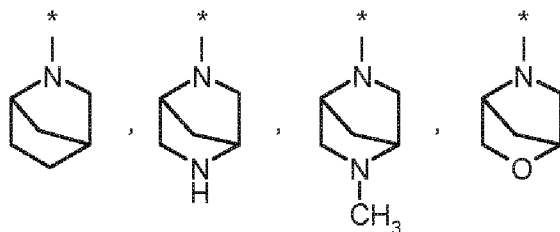
前記アゼチジンがC₁—C₃—アルキルで1回置換されていても良い、式(I)の化合物に関するものである。

【0098】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R⁷およびR⁸が、それらが結合している窒素原子とともに、

【化 28】



【0099】

から選択される基を形成しており、

10

*が、当該基の分子の残りの部分との結合箇所を示す、式（I）の化合物に関するものである。

【0100】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^7 、 R^8 が、互いに独立に、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $R^{10}-O-C(O)-$ またはフェニルを表し、

前記 C_1-C_6 -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、ヒドロキシで1回置換されていても良い C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または $R^9 R^{10} N-$ で1回以上置換されていても良く、

20

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良い、式（I）の化合物に関するものである。

【0101】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^7 および R^8 が、それらが結合している窒素原子とともに、O、 NR^9 および S から選択される一つの別のヘテロ原子を含んでいても良い4から7員の窒素含有複素環を形成しており、それは互いに独立に、 R^{12} で1回以上置換されていても良い、式（I）の化合物に関するものである。

【0102】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

30

R^7 、 R^8 が、互いに独立に、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 $tert$ -ブチル- $O-C(O)-$ またはフェニルを表し、

前記 C_1-C_6 -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、ヒドロキシで1回置換されていても良い C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または $R^9 R^{10} N-$ で1回以上置換されていても良く、

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良い、式（I）の化合物に関するものである。

【0103】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

40

R^7 および R^8 がそれらが結合している窒素原子とともに、Oおよび NR^9 から選択される一つの別のヘテロ原子を含んでいても良い4から6員の窒素含有複素環を形成しており、それは互いに独立に、 R^{12} で1回以上置換されていても良い、式（I）の化合物に関するものである。

【0104】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^7 、 R^8 が、互いに独立に、水素、 C_1-C_5 -アルキル、シクロプロピル、 $tert$ -ブチル- $O-C(O)-$ またはフェニルを表し、

前記 C_1-C_5 -アルキルが、互いに独立に、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシで1回置換されていても良い C_3-C_4 -シクロアルキル、5員のヘテロシクロ

50

アルキル、5員のヘテロアリール、または $R^9 R^{10} N-$ で1回以上置換されていても良く、

前記フェニル基が、互いに独立に、フルオロまたはクロロで1回もしくは2回置換されていても良い、式(I)の化合物に関するものである。

【0105】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^7 、 R^8 が、互いに独立に、水素、 C_1-C_5 -アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、*tert*-ブチル- $O-C(O)-$ またはフェニルを表し、

前記 C_1-C_5 -アルキルが、互いに独立に、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシで1回置換されていても良い C_3-C_4 -シクロアルキル、5員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリール、または $R^9 R^{10} N-$ で1回以上置換されていても良く、

10

前記フェニル基が、互いに独立に、フルオロまたはクロロで1回もしくは2回置換されていても良い、式(I)の化合物に関するものである。

【0106】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^7 が水素、または C_1-C_6 -アルキルを表し、

R^8 が水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_4 -シクロアルキル、*tert*-ブチル- $O-C(O)-$ またはフェニルを表し、

前記 C_1-C_6 -アルキルが、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、ヒドロキシで1回置換されていても良い C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または $R^9 R^{10} N-$ で1回以上置換されていても良く、

20

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良い、式(I)の化合物に関するものである。

【0107】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^7 が水素、または C_1-C_5 -アルキルを表し、

R^8 が水素、 C_1-C_5 -アルキル、シクロプロピル、*tert*-ブチル- $O-C(O)-$ またはフェニルを表し、

30

前記 C_1-C_5 -アルキルが、互いに独立に、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシで1回置換されていても良い C_3-C_4 -シクロアルキル、5員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリール、または $R^9 R^{10} N-$ で1回以上置換されていても良く、

前記フェニル基が、互いに独立に、フルオロまたはクロロで1回もしくは2回置換されていても良い、式(I)の化合物に関するものである。

【0108】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^7 および R^8 がそれらが結合している窒素原子とともに、Oおよび NR^9 から選択される一つの別のヘテロ原子を含んでも良い4から6員の窒素含有複素環を形成しており、それが、互いに独立に、 R^{12} で1回もしくは2回置換されていても良い、式(I)の化合物に関するものである。

40

【0109】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^9 が水素または C_1-C_6 -アルキルを表す式(I)の化合物に関するものである。

【0110】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^9 が水素または C_1-C_4 -アルキルを表す式(I)の化合物に関するものである。

【0111】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^9 が水素または C_1-C_2 -アルキルを表す式(I)の化合物に関するものである。

50

【0112】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^9 が水素またはメチルを表す式(I)の化合物に関するものである。

【0113】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^{10} が水素、 C_1-C_6 -アルキルまたは C_3-C_6 -シクロアルキルを表す式(I)の化合物に関するものである。

【0114】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^{10} が水素、 C_1-C_4 -アルキル、または C_3-C_4 -シクロアルキルを表す式(I)の化合物に関するものである。

【0115】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^{10} が水素または C_1-C_4 -アルキルを表す式(I)の化合物に関するものである。

10

【0116】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^{10} が水素または C_1-C_2 -アルキルを表す式(I)の化合物に関するものである。

【0117】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^{10} が水素またはメチルを表す式(I)の化合物に関するものである。

【0118】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^{10} が水素、メチルまたはtert-ブチルを表す式(I)の化合物に関するものである。

20

【0119】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^{11} がヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、 C_1-C_4 -アルキル-C(O)-、 $R^{10}-O-C(O)-$ 、 $R^7R^8N-C(O)-$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 R^7R^8N- 、 N_3- 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-O-C(O)-NR^9-$ 、 $R^7R^8N-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-SO_2-NR^9-$ 、 R^6-S- 、 R^6-SO- 、 R^6-SO_2- 、 $R^7R^8N-SO_2-$ を表し；

前記 C_3-C_6 -シクロアルキルまたは4から6員のヘテロシクロアルキル基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキルまたは C_1-C_4 -ハロアルコキシで1回以上置換されていても良く、

30

前記 C_1-C_4 -アルコキシがフェニルによって置換されていても良く、

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良い、式(I)の化合物に関するものである。

【0120】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^{11} がヒドロキシ、シアノ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 R^7R^8N- 、 N_3- 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-O-C(O)-NR^9-$ 、 $R^7R^8N-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-SO_2-NR^9-$ 、 R^6-S- 、または R^6-SO- 、 R^6-SO_2- を表し；

40

前記 C_3-C_6 -シクロアルキルまたは4から6員のヘテロシクロアルキル基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキルまたは C_1-C_4 -ハロアルコキシで1回以上置換されていても良く、

前記 C_1-C_4 -アルコキシがフェニルによって置換されていても良く、

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良い、式(I)の化合物に関するものである。

50

【0121】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^{11} がヒドロキシ、6員のヘテロシクロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 R^7R^8N- 、 N_3- 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-O-C(O)-NR^9-$ 、 $R^7R^8N-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-SO_2-NR^9-$ 、 R^6-S- 、 R^6-SO- 、 R^6-SO_2- を表し；

前記6員のヘテロシクロアルキル基が、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキルまたは C_1-C_4 -ハロアルコキシで1回以上置換されていても良く、

前記 C_1-C_4 -アルコキシがフェニルによって置換されていても良く、

前記フェニル基が、互いに独立に、 R^4 で1回以上置換されていても良い式(I)の化合物に関するものである。

10

【0122】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^{11} がヒドロキシ、モルホリノ、メトキシ、 R^7R^8N- 、 N_3- 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-O-C(O)-NR^9-$ 、 $R^7R^8N-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-SO_2-NR^9-$ 、 R^6-S- 、または R^6-SO_2- を表し；

前記メトキシ基がフェニルによって置換されていても良い式(I)の化合物に関するものである。

20

【0123】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^{11} がヒドロキシ、モルホリノ、メトキシ、 R^7R^8N- 、 N_3- 、 $R^6-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-O-C(O)-NR^9-$ 、 $R^7R^8N-C(O)-NR^9-$ 、 $R^6-SO_2-NR^9-$ 、 R^6-S- 、 R^6-SO- 、または R^6-SO_2- を表し；

前記メトキシ基がフェニルによって置換されていても良い式(I)の化合物に関するものである。

30

【0124】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^{12} がハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、または $R^9R^{10}N-$ を表す式(I)の化合物に関するものである。

【0125】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^{12} がハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、または $R^9R^{10}N-$ を表す式(I)の化合物に関するものである。

【0126】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^{12} がハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキル、 $R^9R^{10}N-$ を表す式(I)の化合物に関するものである。

【0127】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 R^{12} がフルオロ、ヒドロキシ、メチル、または $R^9R^{10}N-$ を表す式(I)の化合物に関するものである。

40

【0128】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R^{13} 、 R^{14} が、互いに独立に、 C_1-C_4 -アルキル、または C_3-C_6 -シクロアルキルを表し、

前記 C_3-C_6 -シクロアルキルが、互いに独立に、ハロゲンで1回以上置換されていても良い、式(I)の化合物に関するものである。

【0129】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 m が0、1または2を表す式(I)の化合物に関するものである。

【0130】

50

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 m が0、または1を表す式(I)の化合物に関するものである。

【0131】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 n が1、2、3または4を表す式(I)の化合物に関するものである。

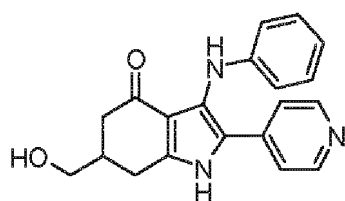
【0132】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、 n が1または4を表す式(I)の化合物に関するものである。

【0133】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物が(6RS)-6-(ヒドロキシメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オンではない、本明細書に記載の式(I)の化合物に関するものである。

【化29】



【0134】

本発明の1態様は、実施例に記載の、標題において名称によって特徴付けられた、請求項1から5で特許請求された式(I)の化合物、およびそれらの構造、ならびに実施例の化合物で具体的に開示されている全ての残基の下位組み合わせである。

【0135】

本発明の別の態様は、それらの合成に用いられる中間体である。

【0136】

本発明のさらなる態様は、塩として存在する本発明による化合物である。

【0137】

理解すべき点として、本発明は、上記本発明による式(I)の化合物の本発明のあらゆる実施形態または態様の範囲内のあらゆる下位組み合わせに関するものである。

【0138】

さらに詳細には、本発明は、下記の本文の実施例セクションに開示の本発明による式(I)の化合物を網羅するものである。

【0139】

別の態様によれば、本発明は、本発明の式(I)の化合物の製造方法であって、本明細書における実験セクションに記載の段階を含む方法を網羅する。

【0140】

本発明の別の実施形態は、定義が下記に開示の好ましいもしくはより好ましい定義に従って限定される特許請求の範囲セクションに開示の特許請求の範囲による化合物、または具体的に開示された例示化合物の残基およびそれらの下位組み合わせである。

【発明を実施するための形態】

【0141】

定義

本明細書に記載のように置換されていても良い構成要素は、別段の断りがない限り、あらゆる可能な位置で互いから独立に、1回以上置換されていても良い。いずれかの構成要素において、いずれかの可変要素が複数ある場合、各定義は独立である。例えば、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^8 、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^9 、 R^{10} 、

10

20

30

40

50

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および／または R^{14} がいずれかの式(I)の化合物において複数ある場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^8 、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} の各定義は独立である。

【0142】

例えば C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキルのように、ある構成要素が複数部分から構成されている場合、可能な置換基の位置は、これらの部分のいずれかで、いずれか好適な位置であることができる。

【0143】

その構成要素の最初のハイフンは、分子の残りの部分への結合箇所を印すものである。環が置換される場合、置換基は、別段の断りがない限り、やはり好適であれば環窒素原子上で環のいずれか好適な位置であることができるものと考えられる。

10

【0144】

本明細書で使用される場合、「含む」という用語は、「から成る」を包含する。

【0145】

明細書内で「上記で言及した」または「上記で言及の」と言う場合、それは、先行するページのいずれかで本明細書中で行われた開示を指す。

【0146】

本発明の意味の範囲内で、「好適な」は、当業者の知識の範囲内の方法によって行うことが化学的に可能であることを意味する。

【0147】

本明細書に記載する用語は、好ましくは、次の意味を有する。

20

【0148】

「ハロゲン原子」、「ハロー」または「Hal-」という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、好ましくはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を意味すると理解されるべきである。

【0149】

「 C_1-C_6 -アルキル」という用語は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する、直鎖または分岐の飽和一価炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、ネオペンチル、1,1-ジメチルプロピル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチルもしくは1,2-ジメチルブチル基またはそれらの異性体、特に1,2,3もしくは4個の炭素原子を有するもの（「 C_1-C_4 -アルキル」）、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基、さらに特に1,2もしくは3個の炭素原子を有するもの（「 C_1-C_3 -アルキル」）、例えばメチル、エチル、n-プロピルまたはイソプロピル基を意味すると理解すべきものである。

30

【0150】

「 C_2-C_4 -アルケニル」という用語は、1個もしくは2個の二重結合を含み、2,3もしくは4個の炭素原子、特に2個もしくは3個の炭素原子（「 C_2-C_3 -アルケニル」）を有する直鎖もしくは分岐の1価炭化水素基を意味するものと理解すべきであり、前記アルケニル基が複数の二重結合を含む場合、当該二重結合は互いから分離しているか互いに共役していることができると理解される。前記アルケニル基は、例えば、ビニル、アリル、(E)-2-メチルビニル、(Z)-2-メチルビニル、ホモアリル、(E)-ブター-2-エンイル、(Z)-ブター-2-エンイル、(E)-ブター-1-エンイル、(Z)-ブター-1-エンイル、イソプロペニル、2-メチルプロパー-2-エンイル、1-メチルプロパー-2-エンイル、2-メチルプロパー-1-エンイル、(E)-1-メチルプロパー-1-エンイル、(Z)-1-メチルプロパー-1-エンイル、またはブター-1,3-ジエ

40

50

ニル基である。特には、前記基はビニルまたはアリルである。

【0151】

「 C_1-C_4 -ハロアルキル」という用語は、直鎖または分岐鎖の飽和一価炭化水素基であって、「 C_1-C_4 -アルキル」という用語が上記で定義されており、かつ1以上の水素原子がハロゲン原子によって同一もしくは異なって置換されている、すなわち1個のハロゲン原子が別のものから独立している基を意味すると理解されるべきものである。特に、前記ハロゲン原子は、Fである。前記 C_1-C_4 -ハロアルキル基は、例えば、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ 、または $-CH_2CF_3$ である。

【0152】

「 C_1-C_6 -アルコキシ」という用語は、好ましくは式 $-O-$ アルキルの直鎖または分岐鎖の飽和一価炭化水素基であって、「アルキル」という用語が上記で定義されている基を意味すると理解されるべきものであり、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシまたは*sec*-ブトキシ基、またはそれらの異性体である。

10

【0153】

「 C_1-C_6 -ハロアルコキシ」という用語は、好ましくは上記で定義の直鎖または分岐鎖の飽和一価 C_1-C_4 -アルコキシ基であって、1以上の水素原子がハロゲン原子によって同一もしくは異なって置き換わっている基を意味すると理解されるべきものである。特に、前記ハロゲン原子は、Fである。前記 C_1-C_4 -ハロアルコキシ基は、例えば、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、または $-OCH_2CF_3$ である。

20

【0154】

「 C_3-C_6 -シクロアルキル」という用語は、3、4、5または6個の炭素原子を含む飽和一価単環式もしくは二環式炭化水素環（「 C_3-C_6 -シクロアルキル」）を意味すると理解されるべきものである。前記 C_3-C_6 -シクロアルキル基は、例えば、単環式炭化水素環、例えばシクロプロピル環、シクロブチル環、シクロペンチル環もしくはシクロヘキシル環、または二環式炭化水素環である。

【0155】

「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1個の環ヘテロ原子および適宜に1個、2個もしくは3個のN、 NR^{10} 、Oおよび/またはS系からの別の環ヘテロ原子を含み、環炭素原子を介して、または別段の定義がない限りは適宜に環窒素原子を介して（価数によって許容される場合）結合している、5または6個の環原子を持つ一価単環式芳香環系（「5または6員のヘテロアリール」基）を意味すると理解される。 R^{10} は本明細書で定義の通りである。適宜に、前記5から6員ヘテロアリールは、ベンゼン環と縮合していることができる（ベンゾ縮合）。好ましいヘテロアリールベンゾ縮合基には、1,3-ベンゾチアゾリルなどがあるが、これに限定されるものではない。

30

【0156】

前記ヘテロアリール基は、5員のヘテロアリール基、例えば、チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリルもしくはテトラゾリル；または6員のヘテロアリール基、例えば、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルもしくはトリアジニルであることができる。概して、そして別段の言及がない限り、ヘテロアリール基もしくはヘテロアリーレン基は、その全ての可能な異性体を含み、例えば互変異体および分子の残りの部分への連結箇所に関する位置異性体などがある。従って、一部の例示的で非限定的な例において、ピリジニルという用語は、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルおよびピリジン-4-イルを含むものであり、またはチエニルという用語は、チエン-2-イルおよびチエン-3-イルを含むものである。

40

【0157】

「4から7員のヘテロシクロアルキル」または「4から7員の複素環」という用語は、3、4、5もしくは6個の炭素原子およびO、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ およびNR

50

¹⁰ (R¹⁰ は、本明細書で定義の通りである。) から選択される 1 以上のヘテロ原子含有基を含む飽和もしくは部分飽和の一価の単環式もしくは二環式炭化水素環を意味するものと理解すべきであり; 1 個の環炭素原子が C (=O) 基で置き換わっていても良く、前記ヘテロシクロアルキル基は、炭素原子または存在する場合は窒素原子のいずれか一つを介して分子の残りの部分に結合していることができる。

【0158】

特に、前記 4 から 7 員のヘテロシクロアルキルは、3、4 もしくは 5 個の炭素原子、および 1 以上の上記ヘテロ原子含有基を含むことができ(「4 から 6 員のヘテロシクロアルキル」)、詳細には、前記ヘテロシクロアルキルは、4 または 5 個の炭素原子、および 1 以上の上記ヘテロ原子含有基を含むことができる(「5 から 6 員のヘテロシクロアルキル」)。

10

【0159】

特に、前記ヘテロシクロアルキルは、4 員環、例えばアゼチジニル、オキセタニル、または 5 員環、例えばテトラヒドロフラニル、ジオキソリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、または 6 員環、例えばテトラヒドロピラニル、ペペリジニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニルもしくはまたはトリチアニル、または 7 員環、例えばジアゼパニル環であることができるが、これらに限定されるものではない。適宜に、前記ヘテロシクロアルキルはベンゾ縮合していることができる。

【0160】

前記複素環は二環式であることができ、例えば 5, 5 員環、例えばヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル環、または 5, 6 員二環式環、例えばヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル環などがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0161】

上記で言及のように、前記窒素原子含有環は部分不飽和であることができ、すなわちそれは 1 以上の二重結合を含むことができ、例えば、2, 5-ジヒドロ-1H-ピロリル、4H-[1, 3, 4] チアジアニル、4, 5-ジヒドロオキサゾリルもしくは 4H-[1, 4] チアジニル環などがあるが、これらに限定されるものではなく、または、それはベンゾ縮合していることができ、例えばジヒドロイソキノリニル環などがあるが、それに

30

【0162】

「C₁-C₆」という用語は、本明細書を通じて、例えば「C₁-C₆-アルキル」または「C₁-C₆-アルコキシ」の定義との関連で用いられる時、1 から 6 個の有限数の炭素原子、すなわち 1、2、3、4、5 もしくは 6 個の炭素原子を持つアルキル基を意味すると理解されるべきものである。さらに、理解すべき点として、前記用語「C₁-C₆」は、その中に含まれる任意の部分範囲、例えば「C₁-C₆-ハロアルキル」もしくは「C₁-C₆-ハロアルコキシ」の場合に C₁-C₆、C₂-C₅、C₃-C₄、C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄、C₁-C₅、C₁-C₆、特に C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄、C₁-C₅、C₁-C₆、さらに詳細には C₁-C₄ として解釈されるものである。

40

【0163】

さらに、本明細書で使用される場合、「C₃-C₆」という用語は、本明細書全体で使用される場合、例えば「C₃-C₆-シクロアルキル」の定義の文脈では、3 から 6 個の有限数の炭素原子、すなわち 3、4、5 または 6 個の炭素原子を持つシクロアルキル基を意味すると理解されるべきものである。さらに理解すべき点として、前記「C₃-C₆」という用語は、その中に含まれる任意の部分範囲、例えば C₃-C₆、C₄-C₅、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₅-C₆; 特に C₃-C₆ として解釈されるべきである。

【0164】

50

さらに、本明細書で使用される場合、「 C_3-C_6 」という用語は、本明細書を通じて使用される場合、例えば「 C_3-C_6 -シクロアルキル」の定義との関連で用いられる時、3から6個の有限数の炭素原子、すなわち3、4、5または6個の炭素原子を持つシクロアルキル基を意味すると理解されるべきものである。さらに理解すべき点として、前記「 C_3-C_6 」という用語は、その中に含まれる任意の部分範囲、例えば C_3-C_6 、 C_4-C_5 、 C_3-C_5 、 C_3-C_4 、 C_4-C_6 、 C_5-C_6 ；特に C_3-C_6 として解釈されるべきである。

【0165】

「置換されている」という用語は、存在する環境下で指定された原子の正常な原子価を超えずかつ置換が安定な化合物をもたらす条件で、指定された原子上の1以上の水素が指定の基から選択された基で置換されていることを意味する。置換基および／または可変要素の組み合わせは、かかる組み合わせが安定な化合物をもたらす場合のみ許容される。

10

【0166】

「置換されていてもよい」という用語は、特定の基、ラジカルまたは部分での適宜の置換を意味する。

【0167】

環系置換基は、例えば、環系上の利用可能な水素を置き換える、芳香族もしくは非芳香族の環系に結合した置換基を意味する。

【0168】

本明細書で使用される場合、「1以上」という用語は、例えば本発明の一般式の化合物の置換基の定義において、「1、2、3、4もしくは5、特に1、2、3もしくは4、より詳細には1、2もしくは3、さらにより詳細には1もしくは2」を意味すると理解される。

20

【0169】

本発明はまた、本発明の化合物の全ての好適な同位体バリエーションを包含する。本発明の化合物の同位体バリエーションは、少なくとも1個の原子が、原子番号は同じであるが原子質量が天然において通常または支配的に認められる原子質量と異なる原子により置き換えられているものと定義される。本発明の化合物内に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の同位体、それぞれ例えば ^2H （重水素）、 ^3H （トリチウム）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I および ^{131}I などが挙げられる。本発明の化合物のある種の同位体バリエーション、例えば、1以上の放射性同位体、例えば ^3H または ^{14}C などが組み込まれたものは、薬物および／または基質の組織分布研究において有用である。トリチウム標識された同位体および炭素-14、すなわち ^{14}C 同位体は、それらの製造の容易さおよび検出性のため、特に好ましい。さらに、同位体、例えば重水素などでの置換は、より高い代謝安定性から生じるある種の治療的利点、例えば、イン・ビボ半減期の向上または必要用量の低減をもたらすことから、一部の環境においては好ましい可能性がある。本発明の化合物の同位体バリエーションは、通常、当業者に公知の従来手順により、例えば例示の方法により、または好適な試薬の適切な同位体バリエーションを用いた以下の例中に記載されている製造などにより、製造することができる。

30

40

【0170】

化合物、塩、多形、水和物、溶媒和物などの語の複数形が本明細書中で用いられる場合、これは、単一の化合物、塩、多形、異性体、水和物、溶媒和物などをも意味するものと取られる。

【0171】

「安定な化合物」または「安定な構造」とは、反応混合物からの有用な純度までの単離および有効な治療剤への製剤を生き残るだけの堅牢さのある化合物を意味する。

【0172】

50

本発明の化合物は、所望の様々な置換基の位置および性質に応じて、1以上の不斉中心を含有してもよい。不斉炭素原子は(R)配置または(S)配置で存在し、単一の不斉中心の場合はラセミ混合物を、複数の不斉中心の場合はジアステレオマー混合物をもたらす可能性がある。ある例において、不斉は、所定の結合、例えば、特定の化合物の2個の置換芳香環に隣接する中央の結合についての回転制限のために存在することもある。

【0173】

環上の置換基はまた、シス形またはトランス形のいずれで存在してもよい。全てのそのような配置(エナンチオマーおよびジアステレオマーなど)が本発明の範囲内に含まれるものとする。

【0174】

好ましい化合物は、より望ましい生理活性を生み出すものである。本発明の化合物の、分離された純粋なもしくは部分的に精製された異性体および立体異性体またはラセミ混合物もしくはジアステレオマー混合物もまた、本発明の範囲に包含される。そのような物質の精製および分離は、当該技術分野で公知の標準的な技術により行うことができる。

【0175】

光学異性体は、従来法に従って、例えば、光学活性の酸もしくは塩基を用いたジアステレオマー塩の形成または共有結合性ジアステレオマーの形成によって、ラセミ混合物を分割することによって得ることができる。適切な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジトルオイル酒石酸およびカンファースルホン酸である。ジアステレオマーの混合物は、それらの物理的および/または化学的な相違に基づいて、当該技術分野で公知の方法により、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶により、それらの個々のジアステレオマーへと分離することができる。次に、光学活性の塩基または酸を、分離されたジアステレオマー塩から遊離させる。光学異性体の分離のための異なる方法には、エナンチオマーの分離を最大にするように至適に選択された、従来の誘導体化を行うまたは行わないキラルクロマトグラフィー(例えば、キラルHPLCカラム)の使用が関与する。好適なキラルHPLCカラムは、Daicelにより製造されており、例えば、特にはChiracel ODおよびChiracel OJであり、いずれも日常的に選択可能である。誘導体化を行うまたは行わない酵素分離もまた有用である。本発明の光学活性化合物も同様に、光学活性出発物質を使用するキラル合成により得ることができる。

【0176】

互いに異なる種類の異性体を制限するには、IUPAC Rules Section E(Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)を参照する。

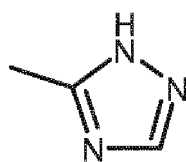
【0177】

本発明は、単一の立体異性体としての、または任意の比率の前記立体異性体、例えばR-異性体もしくはS-異性体、またはE-異性体もしくはZ-異性体の任意の混合物としての、本発明の化合物の全ての可能な立体異性体を包含する。本発明の化合物の単一の立体異性体、例えば単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマーの単離は、いずれか好適な最新の方法、例えばクロマトグラフィー、特にキラルクロマトグラフィーなどにより達成することができる。

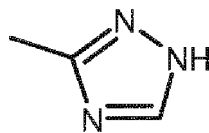
【0178】

さらに、本発明の化合物は、互変異体として存在し得る。例えば、ヘテロアリアル基としてピラゾール部分を含有する本発明の化合物は、例えば、1H互変異体として、または2H互変異体として、または任意の量の二つの互変異体の混合物としても存在することができる、または例えばトリアゾール部分は、1H互変異体、2H互変異体もしくは4H互変異体、または任意の量の1H、2Hおよび4H互変異体の混合物として存在することができる。すなわち下記の通りである。

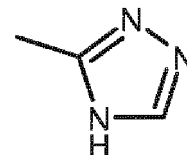
【化 3 0】



1H-互変異体



2H-互変異体



4H-互変異体

10

【0 1 7 9】

本発明は、単一の互変異体としての、または任意の比率の前記互変異体の任意の混合物としての、本発明の化合物の全ての可能な互変異体を包含する。

【0 1 8 0】

さらに、本発明の化合物は、N-オキシドとして存在することができ、これは、本発明の化合物の少なくとも1個の窒素が酸化されているものと定義される。本発明は全てのそのような可能なN-オキシドを包含する。

【0 1 8 1】

本発明はまた、本明細書中に開示の化合物の有用な形態、例えば代謝物、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、塩、特に医薬として許容される塩、および共沈殿物などに関する。

20

【0 1 8 2】

本発明の化合物は、水和物として、または溶媒和物として存在することができ、その場合に本発明の化合物は、極性溶媒、特に水、メタノールまたはエタノールを、例えば化合物の結晶格子の構成要素として含有する。極性溶媒、特に水の量は、化学量論比で存在しても非化学量論比で存在してもよい。化学量論的溶媒和物、例えば水和物の場合、それぞれヘミー、(セミー)、モノー、セスキー、ジー、トリー、テトラー、ペンターなどの溶媒和物または水和物が可能である。本発明は、全てのそのような水和物または溶媒和物を包含する。

【0 1 8 3】

さらに、本発明の化合物は、遊離形態で、例えば遊離塩基として、もしくは遊離酸として、もしくは両性イオンとして存在することができ、または塩の形態で存在することができる。前記塩は、薬学において慣例的に用いられる任意の塩であり、有機または無機の付加塩のいずれであってもよく、特に任意の医薬として許容される有機もしくは無機の付加塩であることができる。

30

【0 1 8 4】

「医薬として許容される塩」という用語は、本発明の化合物の比較的無毒性の無機または有機の酸付加塩を指す。例えば、S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19を参照する。

40

【0 1 8 5】

本発明の化合物の好適な医薬として許容される塩は、例えば、例えば十分に塩基性である窒素原子を鎖中または環中に有する本発明の化合物の酸付加塩であることができ、例えば無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、重硫酸、リン酸もしくは硝酸などとの酸付加塩、または有機酸、例えばギ酸、酢酸、アセト酢酸、ピルビン酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、酪酸、ヘキサ酸、ヘプタン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、安息香酸、サリチル酸、2-(4-ヒドロキシベンゾイル)-安息香酸、樟脳酸、ケイ皮酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、パモ酸、ペクチニン酸、過硫酸、3-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸、2-ヒドロキシエタンスルホネート、イタコン酸、スルファミン酸、トリフル

50

オロメタンスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラートルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ナフタリンジスルホン酸、カンファースルホン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、アジピン酸、アルギン酸、マレイン酸、フマル酸、D-グルコン酸、マンデル酸、アスコルビン酸、グルコヘプタン酸、グリセロリン酸、アスパラギン酸、スルホサリチル酸、ヘミ硫酸またはチオシアン酸などとの酸付加塩などである。

【0186】

さらに、十分に酸性である本発明の化合物の別の好適に医薬として許容される塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩またはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩またはマグネシウム塩、アンモニウム塩または生理的に許容されるカチオンを与える有機塩基との塩、例えばN-メチル-グルカミン、ジメチル-グルカミン、エチル-グルカミン、リジン、ジシクロヘキシルアミン、1,6-ヘキサジアミン、エタノールアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、トリス-ヒドロキシ-メチル-アミノメタン、アミノプロパンジオール、s o v a k 塩基、1-アミノ-2,3,4-ブタントリオールとの塩である。さらに、塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド、例えば塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチルなど；ジアルキルスルフェート、例えばジメチルスルフェート、ジエチルスルフェートおよびジブチルスルフェート；およびジアミルスルフェート、長鎖ハライド、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびストレアリル (s t r e a r y l) など、アラルキルハライド、例えば臭化ベンジルおよび臭化フェネチルなどのような薬剤で四級化することができる。

10

20

【0187】

当業者であれば、さらに、特許請求の範囲に記載されている化合物の酸付加塩は、多数の公知の方法のいずれかを介して、本化合物と適切な無機酸または有機酸との反応により製造可能であることは理解するものである。あるいは、本発明の酸性化合物のアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩は、各種公知の方法を介して、本発明の化合物を適切な塩基と反応させることにより製造される。

【0188】

本発明は、単一の塩としての、または任意の比率の前記塩の任意の混合物としての、本発明の化合物の全ての可能な塩を包含する。

30

【0189】

本明細書において、特に実験の部において、本発明の中間体または実施例の合成に関して、ある化合物が相当する塩基もしくは酸との塩型と言及され場合、個々の製造および／または精製方法によって得られるその塩型の正確な化学量論的組成は、ほとんどの場合で不明である。

【0190】

別段の断りがない限り、「塩酸塩」、「トリフルオロ酢酸塩」、「ナトリウム塩」または「 $x\text{HCl}$ 」、「 $x\text{CF}_3\text{COOH}$ 」、「 $x\text{Na}^+$ 」などの化学名または構造式に付加される言葉は、化学量論的特定と理解すべきではなく、単なる塩型として理解すべきである。

40

【0191】

このことは、合成中間体または実施例化合物またはそれらの塩が、記載の製造および／または精製方法により、溶媒和物として、例えば（定義されている場合）化学量論組成未知の水和物として得られている場合にも当てはまる。

【0192】

塩には、水不溶性塩および特には水溶性塩などがある。

【0193】

さらに、生態系で本発明による化合物もしくはその塩に変換される本発明による化合物の誘導体およびその塩（生体前駆体もしくはプロドラッグ）は、本発明によって網羅される。その生体系は、例えば哺乳動物、特にはヒト対象者である。生体前駆体は、例え

50

ば、代謝プロセスによって本発明による化合物またはその塩に変換される。

【0194】

本明細書で使用される場合、「イン・ビボで加水分解可能なエステル」という用語は、カルボキシ基またはヒドロキシ基を含有する本発明の化合物のイン・ビボで加水分解可能なエステル、例えば、ヒトまたは動物の体内で加水分解されて親酸またはアルコールを生じる医薬として許容されるエステルを意味するものと理解される。カルボキシに好適な医薬として許容されるエステルとしては、例えばアルキルエステル、シクロアルキルエステルおよび置換されていてもよいフェニルアルキルエステル、特にベンジルエステル、 $C_1 - C_6$ アルコキシメチルエステル、例えばメトキシメチル、 $C_1 - C_6$ アルカノイルオキシメチルエステル、例えばピバロイルオキシメチル、フタリジルエステル、 $C_3 - C_8$ シクロアルコキシカルボニルオキシ- $C_1 - C_6$ アルキルエステル、例えば1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル；1, 3-ジオキソレン-2-オニルメチルエステル、例えば5-メチル-1, 3-ジオキソレン-2-オニルメチル；および $C_1 - C_6$ -アルコキシカルボニルオキシエチルエステル、例えば1-メトキシカルボニルオキシエチルが挙げられ、これらは本発明の化合物中の任意のカルボキシ基で形成され得る。

10

【0195】

ヒドロキシ基を含有する本発明の化合物のイン・ビボで加水分解可能なエステルは、無機エステル、例えばリン酸エステルおよび「アルファ」-アシルオキシアルキルエーテルなど、およびエステルのイン・ビボ加水分解の結果、分解して親ヒドロキシ基を与える関連の化合物を包含する。「アルファ」-アシルオキシアルキルエーテルの例としては、アセトキシメトキシおよび2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメトキシが挙げられる。ヒドロキシのためのイン・ビボで加水分解可能なエステルを形成する基の選択としては、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチルならびに置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル、アルコキシカルボニル（アルキルカーボネートエステルを与える）、ジアルキルカルバモイルおよびN-（ジアルキルアミノエチル）-N-アルキルカルバモイル（カルバメートを与える）、ジアルキルアミノアセチルおよびカルボキシアセチルが挙げられる。本発明は、全てのそのようなエステルを包含する。

20

【0196】

さらに、本発明は、単一の多形としての、または任意の比率の複数の多形の混合物としての、本発明の化合物の全ての可能な結晶形態または多形を包含する。

30

【0197】

本発明の化合物の特性の文脈において、「薬物動態プロファイル」という用語は、好適な実験によって測定される、透過性、生物学的利用能、曝露、そして薬理効果の期間もしくはは強さなどの薬力学パラメータなどの一つの単独のパラメータまたはそれらの組み合わせを意味する。改善された薬物動態プロファイルを有する化合物は、例えば、同じ効果を得るのにより低い用量で用いることができ、より長い作用期間を達成することができ、または両方の効果の組み合わせを達成することができる。

【0198】

本発明における「組み合わせ」という用語は、当業者に知られているように使用され、固定された組み合わせ、固定されていない組み合わせまたはキット・オブ・パーツとして提供され得る。

40

【0199】

本発明における「固定された組み合わせ」は当業者に知られているように使用され、前記第1の有効成分および前記第2の有効成分が一つの単位用量中にまたは単一の物と一緒に存在する組み合わせと定義される。「固定された組み合わせ」の1例は、前記第1の有効成分および前記第2の有効成分が同時投与のために混合されて、例えば一つの製剤で存在する医薬組成物である。「固定された組み合わせ」の別の例は、前記第1の有効成分および前記第2の有効成分が混合されずに1単位で存在する医薬組み合わせである。

【0200】

本発明における「固定されていない組み合わせ剤」または「キット・オブ・パーツ」は

50

当業者に知られているように使用され、前記第 1 の有効成分および前記第 2 の有効成分が複数のユニットで存在する組み合わせと定義される。固定されていない組み合わせまたはキット・オブ・パーツの一つの例は、前記第 1 の有効成分および前記第 2 の有効成分が別々に存在する組み合わせである。固定されていない組み合わせまたはキット・オブ・パーツの構成成分は、別個に、順次に、同時に、一挙にまたは経時的に交互に投与することができる。本発明の化合物と下記で定義の抗癌剤とのそのような組み合わせは、本発明の実施形態である。

【0201】

「（化学療法）抗癌剤」という用語は、

131I-c hTNT、アバレリックス、アビラテロン、アクリルビシン、アドゥート
 ラスツズマブエムタンシン、アフアチニブ、アフリベルセプト、アルデスロイキン、アレ
 クチニブ、アレムツズマブ、アレンドロン酸、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミ
 ホスチン、アミノグルテチミド、ヘキシルアミノレプリネート、アムルビシン、アムサク
 リン、アナストロゾール、アンセスチム、アネトールジチオレチオン、アネツマブラブタ
 ンシン、アンギオテンシン II、アンチトロンビン III、アプレピタント、アルシツモ
 マブ、アルグラビン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アキシチニブ、アザシチジン、バ
 シリキシマブ、ベロテカン、ベンダムスチン、ベシレソマブ、ベリノスタット、ベバシズ
 マブ、ベキサロテン、ピカルタミド、ピサントレン、プレオマイシン、ブリナツモマブ、
 ボルテゾミブ、ブセレリン、ボスチニブ、ブレンツキシマブ・ベドチン、ブスルファン、
 カバジタキセル、カボザンチニブ、カルシトニン、カルシウムホリナート、カルシウムレ
 ポホリナート、カベシタビン、カプロマブ、カルボプラチン、カルボコン、カルフィルゾ
 ミブ、カルモフル、カルムスチン、カツマキソマブ、セレコキシブ、セルモロイキン、
 セリチニブ、セツキシマブ、クロラムブシル、クロルマジノン、クロルメチン、シドフォ
 ビル、シナカルセト、シスプラチン、クラドリビン、クロドロン酸、クロファラビン、コ
 ビメチニブ、コパンリシブ、クリサントスパーゼ、クリゾチニブ、シクロホスファミド、
 シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダラツムマブ、ダルベポ
 エチンアルファ、ダブルフェニブ、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デガレリ
 クス、デニロイキンジフチトクス、デノスマブ、デプレオチド、デスロレリン、ジアンヒ
 ドロガラクチトール、デクスラゾキサソ、塩化ジブロスビジウム、ジアンヒドロガラクチ
 トール、ジクロフェナク、ジヌツキシマブ、ドセタキセル、ドラセトロン、ドキシフルリ
 ジン、ドキシソルビシン、ドキシソルビシン+エストロン、ドロナビノール、エクリズマブ、
 エドレコロマブ、酢酸エリプチニウム、エロツズマブ、エルトロンボパグ、エンドスタチ
 ン、エノシタビン、エンザルタミド、エビルビシン、エピチオスタノール、エポエチンア
 ルファ、エポエチンベータ、エポエチンゼータ、エプタプラチン、エリブリン、エルロチ
 ニブ、エソメブラゾール、エストラジオール、エストラムスチン、エチニルエストラジオ
 ール、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、ファドロゾール、フェンタニル、フ
 ィルグラスチム、フルオキシメステロン、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウ
 ラシル、フルタミド、フォルリン酸、フォルメスタン、ホスアプレピタント、フォテムスチ
 ン、フルベストラント、ガドブトロール、ガドテリドール、ガドテル酸メグルミン、ガド
 ベルセタミド、ガドキセト酸、硝酸ガリウム、ガニレリクス、ゲフィチニブ、ゲムシタビ
 ン、ゲムツズマブ、グルカルピダーゼ、グルトキシム (glut ox im)、GM-CS
 F、ゴセレリン、グラニセトロン、顆粒球コロニー刺激因子、ヒスタミン二塩酸塩、ヒス
 トレリン、ヒドロキシカルバミド、I-125シード、ランソプラゾール、イバンドロン
 酸、イブリツモマブ チウキセタン、イブルチニブ、イダルビシン、イホスファミド、イ
 マチニブ、イミキモド、インプロスルファン、インジセトロン、インカドロン酸、インゲ
 ノールメブテート、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、インターフェ
 ロンガンマ、イオビトリドール、イオベンゲアン (123I)、イオメプロール、イピリ
 ムマブ、イリノテカン、イトラコナゾール、イキサベピロン、イキサゾミブ、ランレオチ
 ド、ランソプラゾール、ラパチニブ、イアソコリン (Iasocholine)、レナリ
 ドマイド、レンバチニブ、レノグラスチム、レンチナン、レトロゾール、リユープロレリ

10

20

30

40

50

ン、レバミソール、レボノルゲストレル、レボチロキシナトリウム、リスリド、ロバブラチン、ロムスチン、ロニダミン、マソプロコール、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メラルソプロール、メルファラン、メピチオスタン、メルカプトプリン、メスナ、メタドン、メトトレキサート、メトキサレン、アミノレプリン酸メチル、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、メチロシン、ミファミルチド、ミルテホシン、ミリプラチン、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、モガムリズマブ、モルグラモスチム、モビダモール、モルヒネ塩酸塩、モルヒネ硫酸塩、ナビロン、ナビキシモルス、ナファレリン、ナロキソン+ペンタゾシン、ナルトレキソン、ナルトグラスチム、ネシツムマブ、ネダプラチン、ネララビン、ネリドロロン酸、ネツピタント／パロノセトロン、ニボルマブペンテトレオチド (nivolumab pentetreotide)、ニロチニブ、ニルタミド、ニモラゾール、ニモツズマブ、ニムスチン、ニンテダニブ、ニトラクリン、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オクトレオチド、オフアツムマブ、オラパリブ、オマセタキシン・メペサクシネート、オメプラゾール、オندانセトロン、オブレルベキン、オルゴテイン、オリロチモド、オシメルチニブ、オキサリプラチン、オキシコドン、オキシメトロン、オゾガマイシン、p 53 遺伝子治療、パクリタキセル、パルボシクリブ、パリフェルミン、パラジウム-103 シード、パロノセトロン、パミドロロン酸、パニツムマブ、パノビノスタット、パントプラゾール、パゾパニブ、ペグアスパルガーゼ、PEG-エポエチンベータ (メトキシPEG-エポエチンベータ)、ペンブロリズマブ、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロンアルファ-2b、ペメトレキセド、ペンタゾシン、ペントスタチン、ペプロマイシン、ベルフルブタン、ベルホスファミド、ベルツズマブ、ビシバニール、ピロカルピン、ピラルビシン、ピクサントロン、プレリキサホル、プリカマイシン、ポリグルサム、リン酸ポリエストラジオール、ポリビニルピロリドン+ヒアルロン酸ナトリウム、ポリサッカライド-K、ポマリドミド、ポナチニブ、ボルフィマーナトリウム、ブララトレキセート、プレドニムスチン、プレドニゾン、プロカルバジン、プロコダゾール、プロプラノロール、キナゴリド、ラベプラゾール、ラコツモマブ、塩化ラジウム-223、ラドチニブ、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラモセトロン、ラムシルマブ、ラニムスチン、ラスブリカーゼ、ラゾキサラン、レファメチニブ、レゴラフェニブ、リセドロロン酸、エチドロロン酸レニウム-186、リツキシマブ、ロラピタント、ロミデプシン、ロミプロスチム、ロムルチド、ロニシクリブ、サマリウム (153Sm) レキシドロナム、サルグラモスチム、サツモマブ、セクレチン、シルツキシマブ、シプロイセル-T、シゾフィラン、ソブゾキサラン、グリシジダゾールナトリウム、ソニデジブ、ソラフェニブ、スタノゾロール、ストレプトゾシン、スニチニブ、タラポルフィン、タリモジーン・ラハーパレベック、タミバロテン、タモキシフェン、タペンタドール、タソネルミン、テセロイキン、テクネチウム (99mTc) ノフェツモマブ (nofetumomab) メルペンタン、99mTc-HYNIC-[Tyr3]-オクトレオチド、テガフル、テガフル+ギメラシル+オテラシル、テモポルフィン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニボシド、テストステロン、テトロホスミン、サリドマイド、チオテパ、チマルファシン、甲状腺刺激ホルモンα、チオグアニン、トシリズマブ、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラベクテジン、トラメチニブ、トラマドール、トラスツズマブ、トラスツズマブ・エムタンシン、トレオスルファン、トレチノイン、トリフルリジン+チピラシル、トリロスタン、トリプトレリン、トラメチニブ、トロホスファミド、トロネボエチン、トリプトファン、ウベニメクス、ヴァラチニブ、バルルビシン、バンデタニブ、バブレオチド、ベムラフェニブ、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン、ビスモデギブ、ポリノスタット、ボロゾール、イットリウム-90 ガラス微小球、ジノスタチン、ジノスタチンスチマラマー、ゾレドロロン酸、ゾルビシンを含むが、これらに限定されるものではない。

【0202】

前記本発明の化合物が驚くべきかつ有利な特性を有することが認められており、それが本発明の基礎を構成する。

【0203】

特に、前記本発明の化合物は、驚くべきことに、B u b 1 キナーゼを効果的に阻害することが認められたことから、制御されない細胞成長、増殖および／または生存、不適切な細胞免疫応答、もしくは不適切な細胞炎症応答による疾患または制御されない細胞成長、増殖および／または生存、不適切な細胞免疫応答または不適切な細胞炎症応答が付随する疾患、特に、例えば血液腫瘍、固形腫瘍および／またはその転移、例えば白血病および骨髓異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移腫瘍のような頭頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍のような胸部の腫瘍、消化管腫瘍、内分泌腺腫瘍、乳房および他の婦人科腫瘍、腎臓、膀胱および前立腺腫瘍のような泌尿器腫瘍、皮膚腫瘍および肉腫および／またはそれらの転移のような、制御されない細胞成長、増殖および／または生存、不適切な細胞免疫応答または不適切な細胞炎症応答にB u b 1 キナーゼが介在する疾患の治療または予防に用いることができる。

10

【0204】

下記で記載の請求項の化合物の合成に使用される中間体、ならびに下記に記載の請求項の化合物の合成におけるそれらの使用は、本発明の一つのさらに別の態様である。好ましい中間体は、下記で開示の中間体例である。

【0205】

一般的手順

本発明による化合物は、下記の図式1から19に従って製造することができる。

【0206】

20

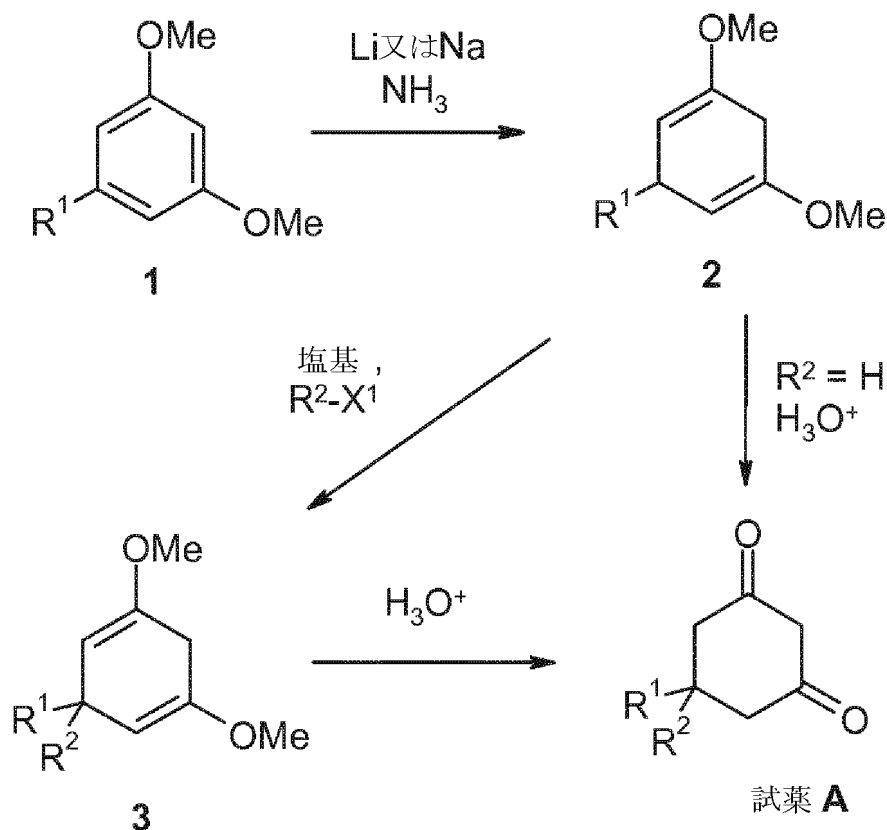
下記に記載の図式および手順は、本発明の一般式(I)の化合物の合成経路を説明するものであり、限定するものではない。図式に例示された変換の順序は多様な形で変更可能であることは当業者には明らかである。従って、図式で例示される変換の順序は限定的なものではない。さらに、置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、AおよびEのいずれかの相互変換を、例示の変換の前および／または後に行うことができる。これらの修飾は、保護基の導入、保護基の開裂、官能基の還元もしくは酸化、ハロゲン化、金属化、置換または当業者には公知の他の反応などであることができる。これらの変換には、置換基のさらなる相互変換を可能とする官能基を導入するものなどがある。適切な保護基ならびにそれらの導入および開裂は当業者には公知である（例えばT. W. Greene and P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley 1999参照）。具体例について、後の段落で説明する。

30

【0207】

図式1

【化 3 1】



【0208】

図式 1：試薬 A (R^1 および R^2 は一般式 (I) について提供の意味を有し、 X^1 は脱離基、例えば、F、Cl、Br、I またはアリールスルホネート、例えば p-トルエンスルホネート、またはアルキルスルホネート、例えばメタンスルホネートまたはトリフルオロメタンスルホネートであり、市販されているか、当業者が合成することができる。) の製造方法。一般式 (1) の化合物を、還元方法、例えば、 -78°C から室温の温度範囲での液体アンモニア中ナトリウムまたはリチウムを用いるバーチ還元によって一般式 (2) の化合物に変換して、一般式 (2) を得ることができる。一般式 (2) の化合物を、主として当業者に公知であってパブリックドメインで入手可能なアルキル化方法を用いて一般式 (3) の化合物に変換して (Bannwarth et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1996, 6, 1525 および Bandara et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1982, 1755 の内容を参照する。)、一般式 (3) を得ることができる。一般式 (2) の化合物および／または一般式 (3) の化合物を、例えば、方法当業者に公知であってパブリックドメインで入手可能な酸性加水分解を用いて、試薬 A に変換して (Bannwarth et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1996, 6, 1525 および Bandara et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1982, 1755 の内容を参照する。)、試薬 A を得ることができる。試薬 A の製造のための同様のそのような変換が以前に報告されている (EP 2 617 720 A1; WO 2010/46194 A; Austin et al., J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 6461)。

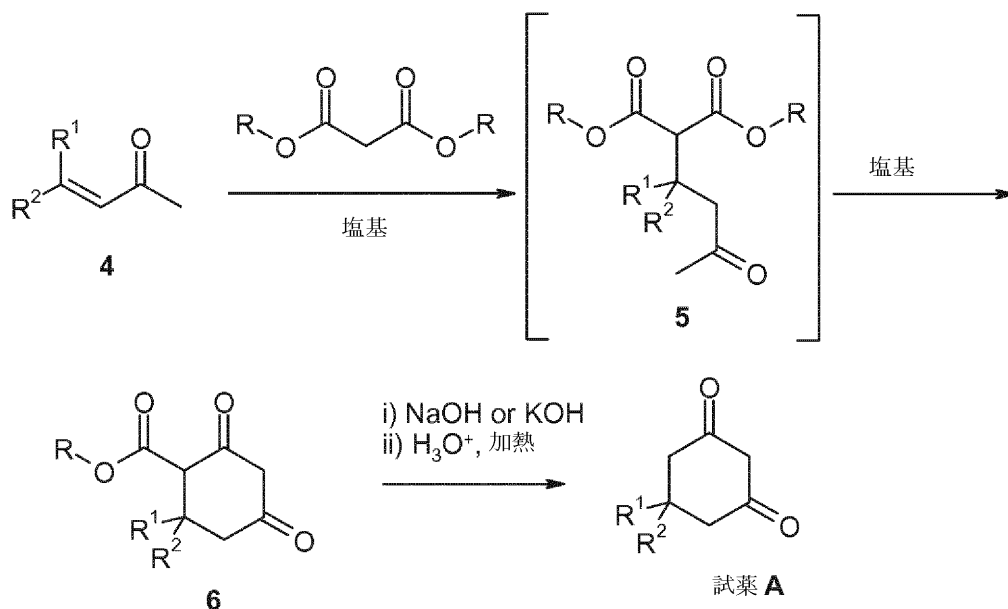
30

40

【0209】

図式 2

【化 3 2】



10

【0 2 1 0】

図式 2：R¹ および R² が一般式 (I) について提供の意味を有する試薬 A の別の製造方法。一般式 (4) の化合物を、塩基性条件下に例えば、マロン酸のアルキルエステル、例えば、マロン酸ジメチルまたはマロン酸ジエチルを用いるアルキル化方法によって一般式 (5) または一般式 (6) の化合物に変換して、一般式 (5) または一般式 (6) を得ることができる。別法として、一般式 (5) を単離し、塩基性条件を用いて一般式 (6) に変換することができる。一般式 (6) の化合物を、酸性もしくは塩基性条件、好ましくは塩基性条件を用い、好ましくはアルカリ金属水酸化物、例えば NaOH または KOH を用いてエステルを加水分解することで試薬 A に変換することができる。この加水分解後、酸によって処理して試薬 A を得る。試薬 A の製造のための同様のそのような変換が以前に報告されている (WO 2007/26024 A2 ; US 2014/39203 A1)。

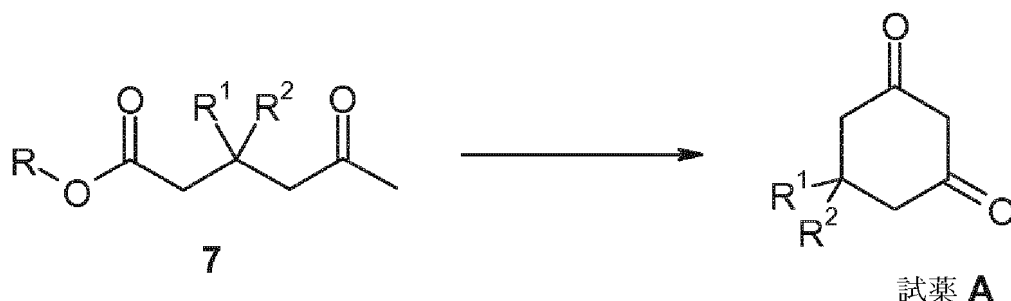
20

【0 2 1 1】

図式 3

【化 3 3】

30



40

【0 2 1 2】

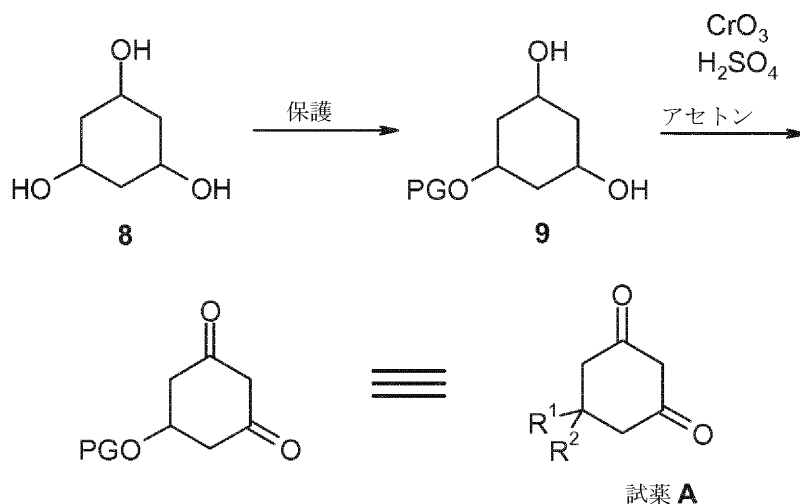
図式 3：R¹ および R² が一般式 (I) について提供の意味を有する試薬 A の別の製造方法。一般式 (7) の化合物を、塩基性条件、例えば NaH、アルカリ金属アルコキシドを用いて試薬 A に変換することで、試薬 A を得ることができる。試薬 A の製造のための同様のそのような変換は、以前に報告されている (WO 2011/62964 A1 ; 1991 US 5015653 A1 ; Tamura et al., J. Med. Chem., 1977, 20, 709 ; Huynh et al., Bioorg. Med. Chem., 2012, 20, 6831)。

50

【0213】

図式4

【化34】



10

【0214】

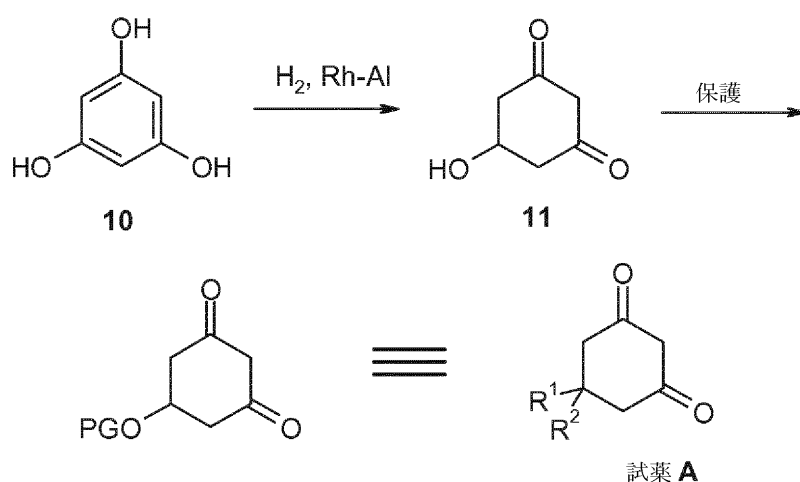
図式4：R¹が水素原子を表し、R²がヒドロキシルを表し、またはR⁷R⁸N-が一般式(I)について提供の意味を有する試薬Aの別の製造方法。一般式(8)の化合物を、当業者に公知の保護方法、例えばシリル保護基、例えばtert-ブチルジフェニルシリルを用いることで、一般式(9)の化合物に変換することができる(例えばT. W. Greene and P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999を参照)。一般式(9)の化合物を、酸化方法、例えば酸性条件下のCrO₃を用いて試薬Aに変換することができる。試薬Aの製造のための同様のそのような変換は、以前に報告されている(Seitz et al., *Synthesis*, 2014, 46, 381)。

20

【0215】

図式5

【化35】



30

40

【0216】

図式5：R¹が水素原子を表し、R²がヒドロキシルを表し、またはR⁷R⁸N-が一般式(I)について提供の意味を有する試薬Aの別の製造方法。一般式(10)の化合物を、当業者に公知の還元方法、例えば塩基性条件下でのロジウム／アルミナを用いることで一般式(11)の化合物に変換することができる(Smissmann et al.,

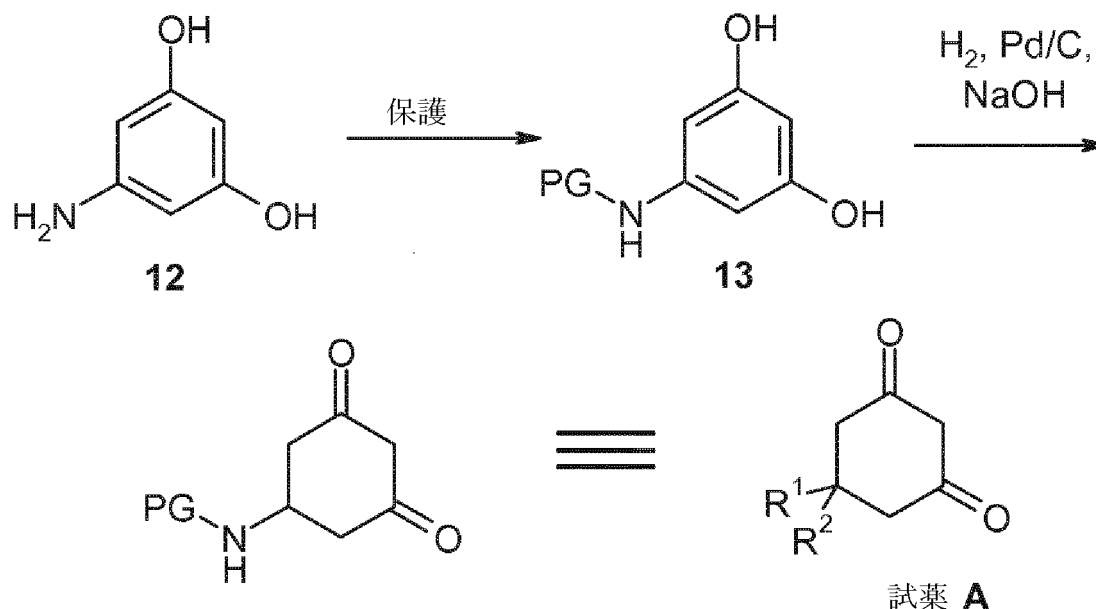
50

, J. Pharm. Sci., 1966, 55, 1101の記述を参照)。一般式(11)の化合物を、保護方法、例えば、シリル保護基、例えばtert-ブチルジフェニルシリルを用いることで一般式試薬Aの化合物に変換することができる(例えばT. W. Greene and P. G. M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999を参照)。

【0217】

図式6

【化36】



10

20

【0218】

図式6: R^1 が水素原子を表し、 R^2 がヒドロキシルを表し、または $R^7 R^8 N-$ が一般式(I)について提供の意味を有する試薬Aの別の製造方法。式(12)の化合物(Pollak, Monatshefte fuer Chemie, 1893, 14, 403; Hlasiwetz, Justus Liebigs Annalen der Chemie, 1861, 119, 201; Andrus et al., Tetrahedron Lett., 2003, 44, 4819)を、保護方法、例えば、カーバメート保護基、例えばtert-ブトキシカルボニル(Boc)を用いることで、一般式(13)の化合物に変換することができる(さらなる例として、T. W. Greene and P. G. M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999を参照するか、Hennings et al., Tetrahedron Lett, 1997, 38, 6379またはUS4872902A1の記述を参照する)。一般式(13)の化合物を、好ましくは塩基性条件下での還元方法を用いることで、一般式試薬Aの化合物に変換することができる。

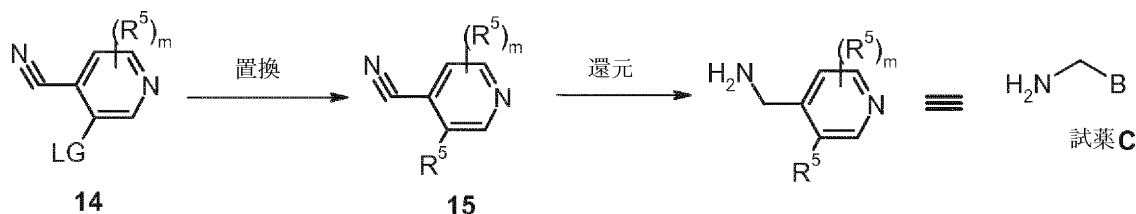
30

40

【0219】

図式7

【化 3 7】



【0220】

図式7：R⁵およびmが一般式(I)について提供の意味を有する一般式(14)の試薬Cの製造方法。さらに、例示の変換の前および／または後に、置換基のいずれかの相互変換を行うことができる。これらの変更は、保護基の導入、保護基の開裂、官能基の還元もしくは酸化、ハロゲン化、金属化、置換または当業者に公知の他の反応などであることができる。これらの変換には、置換基のさらなる相互変換を可能とする官能基を導入する変換などがある。適切な保護基ならびにそれらの導入および開裂は当業者には公知である（例えばT. W. Greene and P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999参照）。LGが脱離基、例えばF、Cl、Br、Iまたはアリールスルホネート、例えばp-トルエンスルホネート、またはアルキルスルホネート、例えばメタンスルホネートまたはトリフルオロメタンスルホネートである一般式14の化合物は、市販されているか、当業者によって合成することができる。

【0221】

一般式(14)の化合物を、塩基性、中性、酸性、触媒条件下で、好ましくは塩基性条件下で、好適な溶媒中、または溶媒、例えばDMF、テトラヒドロフラン（THF）として求核剤を用い、−78℃から個々の溶媒の沸点の温度範囲で、好適な求核剤、例えば、アミン類、アルコール類、金属アルコキシド類、アジド類、チオール類または金属チオレート類によって処理することによって一般式(15)の化合物に変換することができ、好ましくは反応は、−10℃から個々の溶媒の沸点で行って、一般式(15)を得る。そのような置換反応は、以前に報告されている（Clark et al., *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 6631–6634; Guo et al., *Tetrahedron Letts.*, 2013, 54, 3233–3237; Watterson et al., *J. Med. Chem.*, 2007, 50, 3730–3742; Bellale et al., *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 6572–6582; Klimesova et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 1996, 31, 389–395; Leroy et al., *Synth. Commun.*, 1997, 27, 2905–2916; LaMattina et al., *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 4179–4182; Beugelmans et al., *Tetrahedron*, 1983, 39, 4153–4162）。

【0222】

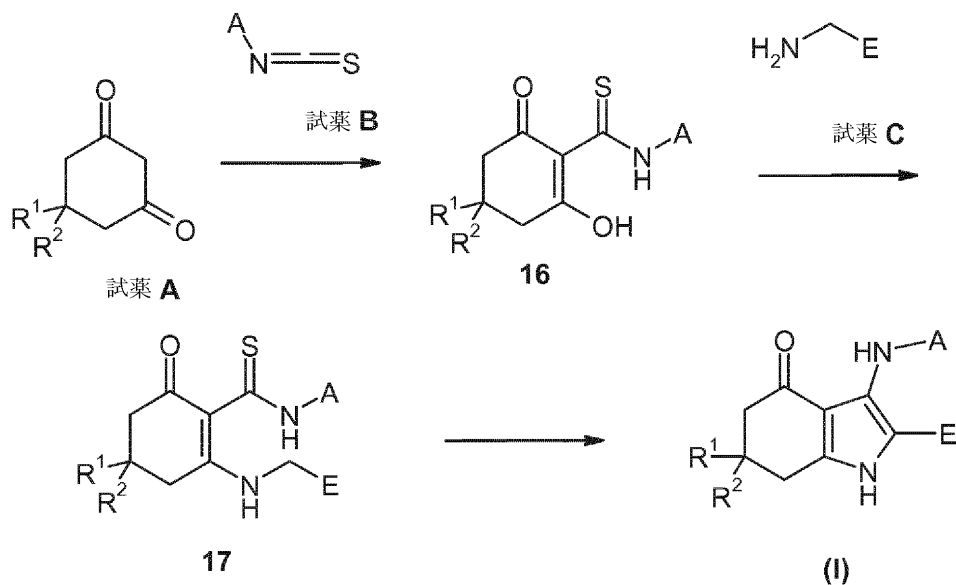
一般式(15)の化合物を、多くの異なる試薬および反応条件を用い、当業者に公知の多くの還元方法によって一般式の化合物試薬Cに変換することができ；そのような方法および試薬は、金属水素化物、例えば水素化リチウムアルミニウム／THFを用いて（Bullock et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 490, Wang et al., *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 4021–3160）、または亜鉛／酢酸を用い（Rabe, *Chem. Ber.*, 1913, 46, 1024）、またはジボランを用い（De Munno et al., *Heterocycles*, 1996, 43, 1893–1900）、または接触水素化法、例えば、酸性条件下での水素およびパラジウム／炭素（Stokker et al., *J. Med. Chem.*, 1981, 24, 115–117；

Bertini et al., J. Med. Chem., 2005, 48, 664-670)、塩基性条件下での水素およびニッケル (Walpole et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 2362-2372, Kuramochi et al., Bioorg. Med. Chem., 2005, 13, 4022-4036.) を用いて行うことができる。

【0223】

図式 8

【化38】



10

20

【0224】

図式 8: R^1 、 R^2 、 R^3 、A および E が上記一般式 (I) について提供の意味を有する一般式 (I) の化合物の製造経路。さらに、置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、A および E のいずれかの相互変換を、例示の変換の前および／または後に行うことができる。これらの変更は、保護基の導入、保護基の開裂、官能基の還元もしくは酸化、ハロゲン化、金属化、置換または当業者に公知の他の反応などであることができる。これらの変換には、置換基のさらなる相互変換を可能とする官能基を導入する変換などがある。適切な保護基ならびにそれらの導入および開裂は当業者には公知である (例えば T. W. Greene and P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999 参照)。具体例について、後述の段落で説明する。

30

【0225】

試薬 A、試薬 B、および試薬 C は市販されているか、当業者には理解できるようにパブリックドメインから入手可能な手順に従って製造することができる。具体例について、以降の段落で説明する。

【0226】

40

一般式の好適に置換された 1, 3-ジカルボニルシクロヘキサン (試薬 A) を、好適に置換されたイソチオシアネート (試薬 B)、例えば 3, 5-ジオキソシクロヘキサンカルボン酸または 5-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)シクロヘキサン-1, 3-ジオンまたは tert-ブチル(3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エン-1-イル)カーバメートと、例えばアセトニトリルなどの好適な溶媒系中、例えばトリエチルアミンまたは DBU などの好適な塩基の存在下に、 -78°C から $+100^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度で反応させ、好ましくはその反応を 0°C または $+100^{\circ}\text{C}$ で行って、一般式 (I) を得ることができる。同様の反応が文献で行われている (Muthusamy, S. et al. J. Heterocyclic Chem., 1991, 28, 759-763; Jagodzinski, S. and We

50

solowska; H., Polish Journal of Chemistry, 2001, 75, 387-400; Bolvig, S. et al., Journal of Molecular Structure, 1996, 378, 45-59)。

【0227】

一般式(16)の中間体は、例えばエタノールおよび酢酸エチルなどの好適な溶媒系中、室温と個々の溶媒の沸点との間の温度での、好適なアミン、例えば4-(アミノメチル)ピリジンとの反応によって一般式(17)の中間体に変換することができ、好ましくはその反応は個々の溶媒の沸点で行うことで、反応で生成した水を当業者に公知の方法、例えば水の共沸除去(ディーン-スターク条件)またはモレキュラーシーブスによって反応から除去することで、一般式(17)を得る。

10

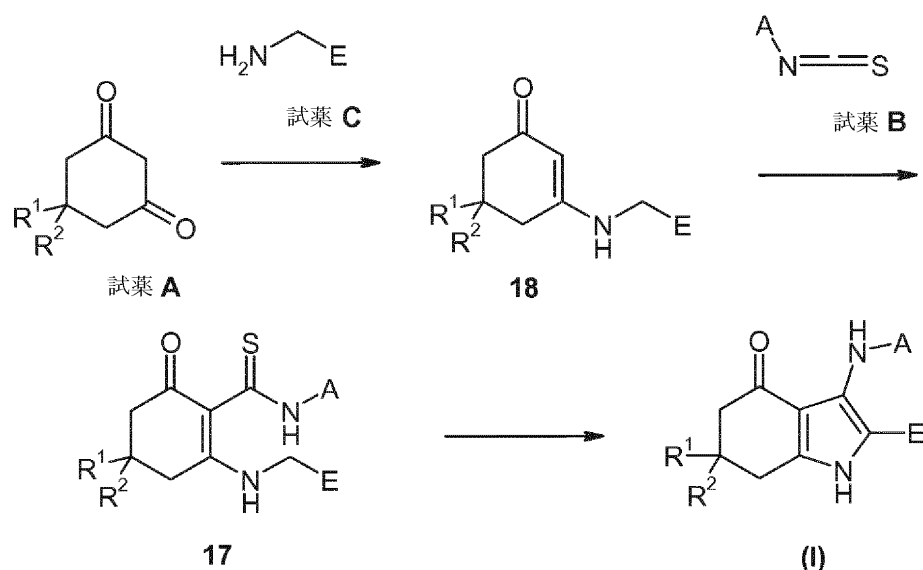
【0228】

一般式(17)の中間体を、塩基および／または酸化試薬、好ましくは酸化剤、例えば過酸化水素と、例えばメタノールなどの好適な溶媒系中、室温と個々の溶媒の沸点との間の温度範囲で反応させ、好ましくはその反応を個々の溶媒の沸点で行って、一般式(I)の化合物を得る。

【0229】

図式9

【化39】



20

30

【0230】

図式9: R¹、R²、R³、AおよびEが上記の一般式(I)について提供の意味を有する一般式(I)の化合物の製造経路。さらに、置換基R¹、R²、R³、AおよびEのいずれかの相互変換を、例示の変換の前および／または後に行うことができる。これらの修飾は、保護基の導入、保護基の開裂、官能基の還元もしくは酸化、ハロゲン化、金属化、置換その他の当業者に公知の反応などであることができる。これらの変換には、置換基のさらなる相互変換を可能とする官能性を導入するものなどがある。適切な保護基およびそれらの導入および開裂は、当業者には公知である(例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999参照)。具体例について、以降の段落で説明する。

40

【0231】

試薬A、試薬B、および試薬Cは市販されているか、当業者には理解できるようにパブリックドメインから入手可能な手順に従って製造することができる。具体例について、以降の段落で説明する。

50

【0232】

一般式の好適に置換された1, 3-ジカルボニルシクロヘキサン(試薬A)を、例えばエタノールおよび酢酸エチルなどの好適な溶媒系中、室温と個々の溶媒の沸点との間の温度で好適なアミン、例えば4-(アミノメチル)ピリジンと反応させることで一般式(18)の中間体に変換することができると考えられ、好ましくはその反応を個々の溶媒の沸点で行うことで、反応で生成した水を当業者に公知の方法、例えば水の共沸除去(ディーン-スターク条件)またはモレキュラーシーブスによって反応から除去することで、一般式(18)を得る。同様の反応が文献で行われている(Fowler, F. et al., Angew. Chem. Int. Ed., 2000, 39, 2132-2135)。

10

【0233】

一般式(18)の中間体を、好適に置換されたイソチオシアネート(B)、例えば、3, 5-ジオキソシクロヘキサンカルボン酸または5-({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル] オキシ} メチル)シクロヘキサン-1, 3-ジオンまたはtert-ブチル(3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エン-1-イル)カーバメートと、例えばアセトニトリルなどの好適な溶媒系中、例えばトリエチルアミンまたはDBUなどの好適な塩基の存在下に、-78℃から+100℃の範囲の温度で反応させることができ、好ましくはその反応を0℃または+100℃で行って、一般式(17)を得る。

【0234】

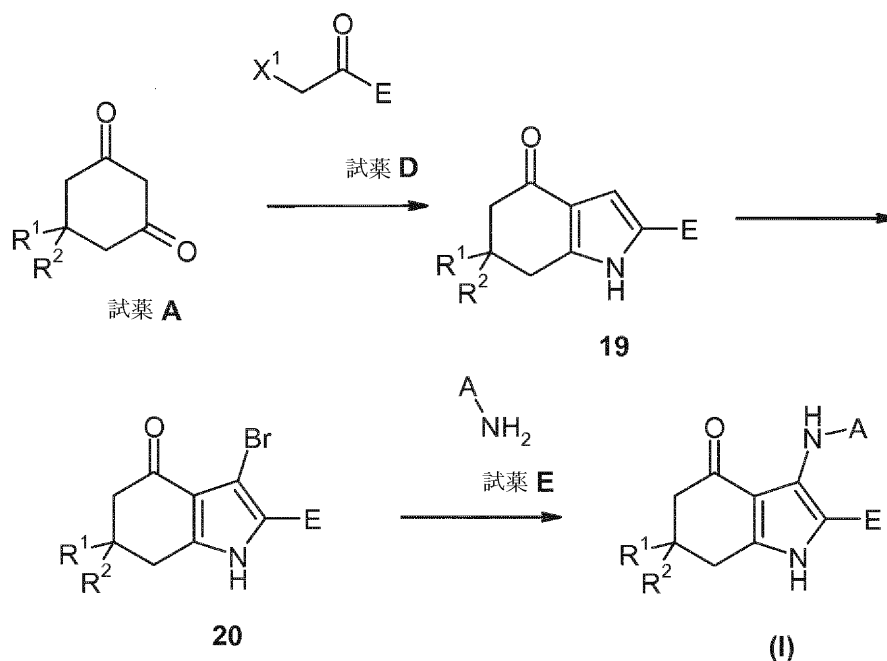
一般式(17)の中間体を、塩基および/または酸化試薬、好ましくは酸化剤、例えば過酸化水素と、例えばメタノールなどの好適な溶媒系中、室温と個々の溶媒の沸点との間の温度範囲で反応させ、好ましくはその反応を個々の溶媒の沸点で行って、一般式(I)の中間体を得る。

20

【0235】

図式10

【化40】



30

40

【0236】

図式10: R¹、R²、R³、AおよびEが上記の一般式(I)について提供の意味を有する一般式(I)の化合物の製造経路。さらに、置換基R¹、R²、R³、AおよびEのいずれかの相互変換を、例示の変換の前および/または後に行うことができる。これらの修飾は、保護基の導入、保護基の開裂、官能基の還元もしくは酸化、ハロゲン化、金属化、置換その他の当業者に公知の反応などであることができる。これらの変換には、置換

50

基のさらなる相互変換を可能とする官能性を導入するものなどがある。適切な保護基およびそれらの導入および開裂は、当業者には公知である（例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999 参照）。

【0237】

式（I）の化合物は、図式3の文脈で記載の合成方法を用いても製造することができる。化合物試薬Dおよび試薬Eは、市販されているか、当業者には理解できるようにパブリックドメインから入手可能な手順に従って製造することができる。

【0238】

一般式の好適に置換された1, 3-ジカルボニルシクロヘキサン（試薬A）を、好適に置換された一般式の化合物（試薬D）（X1は好適な脱離基、例えば、ブロミド、クロライド、好ましくはブロミドである。）と、アンモニウム塩、例えば酢酸アンモニウムの存在下に、好適な溶媒、例えばエタノール中、0℃から個々の溶媒の沸点の温度範囲で反応させることができると考えられ、好ましくはその反応を室温で行って、一般式（19）を得る。この方法でのピロール環形成の同様の例が、ラクタム類を用いて既報である（Anderson, D. R. et al., *J. Med. Chem.*, 2007, 50, 2647-2654; Amici, R. et al., *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 487-501; Bargiotti, A. et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 293-307）。

【0239】

一般式（19）の中間体を、好適なハロゲン化試薬、例えば、臭化銅（I）およびN-ブロモコハク酸イミド、好ましくはN-ブロモコハク酸イミドと、例えばアセトニトリルなどの好適な溶媒系中、0℃から個々の溶媒の沸点の温度範囲で反応させることができると考えられ、好ましくはその反応を室温で行って、一般式（20）を得る。ピロールの臭素化の同様の例が、ラクタム類を用いて既報である（Aiello, E. et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 1982, 19, 977-979; Duranti, A. et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, 11, 3965-3973）。

【0240】

一般式（20）の中間体を、好適な1級アミン類、例えば1級芳香族アミン類および1級アミン類、好ましくは1級芳香族アミン類、例えばアニリンまたは3-アミノチオフェンと、塩基、例えばリチウムビス（トリメチルシリル）アミド（LHMDS）の存在下に、触媒、例えば好適な配位子、好ましくは2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）-2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 6-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル（tBuBrettPhos）の存在下に、そしてプレ触媒、例えばパラジウムプレ触媒、好ましくはクロロ[2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル][2-（2-アミノエチル）フェニル]パラジウム（II）（BrettPhos-PreCatMTBEエーテル付加物）の存在下に、例えばテトラヒドロフラン（THF）などの好適な溶媒系中、0℃から200℃の温度範囲で反応させることができると考えられ、好ましくはその反応を80℃で行って、一般式（I）の化合物を得る。

【0241】

図式11

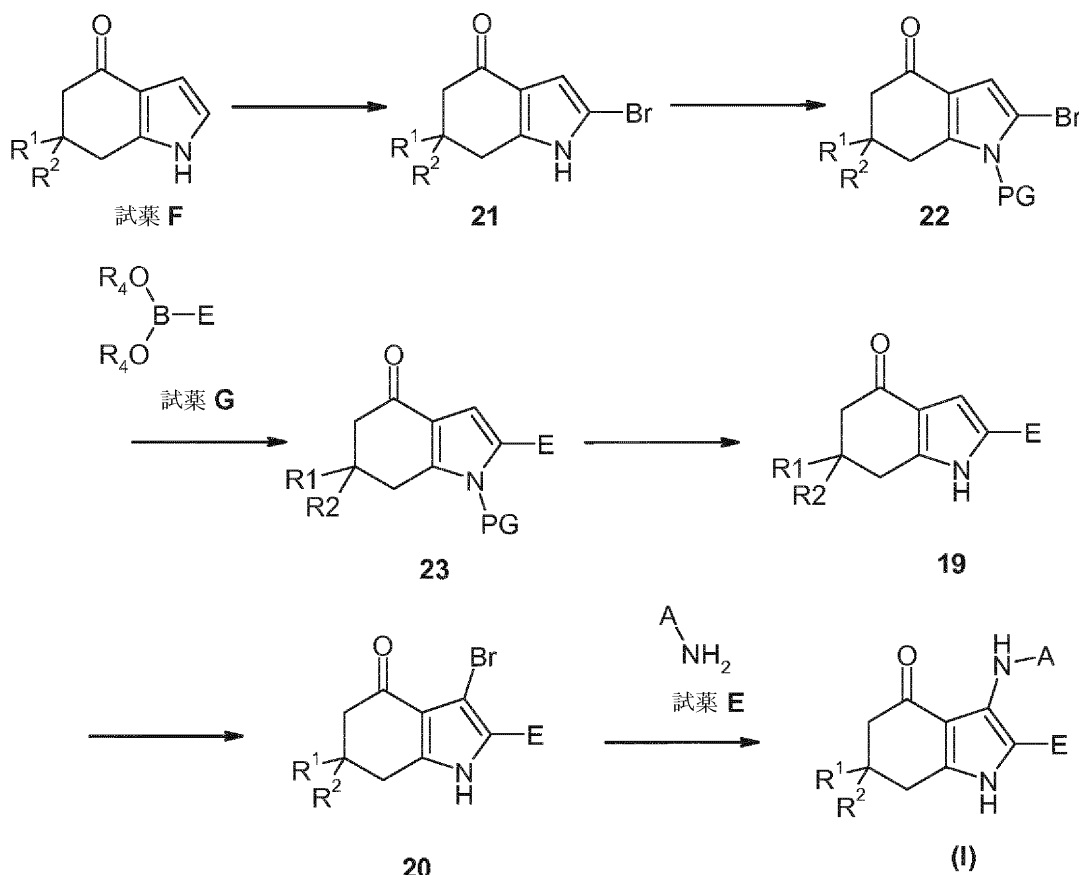
10

20

30

40

【化 4 1】



10

20

【0242】

図式 11：一般式 (I) の化合物の製造方法。さらに、置換基のいずれかの相互変換を、例示の変換の前および／または後に行うことができる。これらの修飾は、保護基の導入、保護基の開裂、官能基の還元もしくは酸化、ハロゲン化、金属化、置換その他の当業者に公知の反応などであることができる。これらの変換には、置換基のさらなる相互変換を可能とする官能性を導入するものなどがある。適切な保護基およびそれらの導入および開裂は、当業者には公知である（例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999 参照）。

30

【0243】

一般式試薬 F の化合物は、市販されているか、当業者が合成することができる。一般式試薬 G の化合物は、市販されているか、当業者が合成することができる。一般式試薬 E の化合物は、市販されており、前記の図式で言及されている。一般式試薬 F の化合物を、例えばフェニルトリメチル (trimethyl) アンモニウムトリブロミドで、好適な溶媒、例えばテトラヒドロフラン (THF) 中、0℃から個々の溶媒の沸点の温度範囲で、好適な臭素化剤で処理することで一般式 (21) の化合物に変換し、好ましくはその反応を室温で実施して、一般式 (21) を得る。1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン類のそのような臭素化については既報である (Davies, H. M. L. and Manning, J. R., *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128, 1060-1061; Remers, W. A. and Weiss, M. J., *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 1241-1247)。

40

【0244】

次に、一般式 (21) の化合物を反応させて、ピロール窒素上に好適な保護基、例えば t-ブトキシカルボニル (Boc) を導入する。これらの保護基を導入するための試薬は

50

当業者には公知である（例えばT. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999参照）。一般式(22)の化合物を、塩基、例えば、炭酸セシウムの存在下に、触媒、例えばパラジウム触媒、好ましくはビスー（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロライドの存在下に、例えばジメトキシエタンおよび水などの好適な溶媒系中、室温と個々の溶媒の沸点との間の温度範囲で、上記の一般式の化合物（G）、例えば芳香族ボロン酸、ヘテロ芳香族ボロン酸、芳香族ボロン酸エステル、ヘテロ芳香族ボロン酸エステル、好ましくは1級ヘテロ芳香族ボロン酸およびヘテロ芳香族ボロン酸エステル、例えばピリジン-4-イルボロン酸および4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジンと反応させることができ、好ましくはその反応を80から100℃で行って、一般式(23)の化合物を得る。

10

【0245】

あるいは、一般式(21)の化合物を、塩基、例えば炭酸セシウムの存在下に、触媒、例えばパラジウム触媒、好ましくはビスー（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロライドの存在下に、例えばジメトキシエタンおよび水などの好適な溶媒系中、室温と個々の溶媒の沸点との間の温度範囲で、上記の一般式の化合物（試薬G）、例えば芳香族ボロン酸、ヘテロ芳香族ボロン酸、芳香族ボロン酸エステル、ヘテロ芳香族ボロン酸エステル、好ましくは1級ヘテロ芳香族ボロン酸およびヘテロ芳香族ボロン酸エステル、例えばピリジン-4-イルボロン酸および4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジンと反応させることができ、好ましくはその反応を80から100℃で行って、一般式(19)の化合物を得る。

20

【0246】

一般式(23)の中間体を、前記保護基の脱離に好適な試薬と反応させることができ、そのような方法およびそれらのこれら保護基を除去するのに好適な試薬は当業者には公知である（例えばT. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999参照）。例えば、PGが t -ブトキシカルボニル（Boc）である一般式(23)の中間体を、例えばジクロロメタンなどの好適な溶媒系中、または溶媒としてその酸を用いて、0℃から個々の溶媒の沸点の温度範囲で、酸、例えば塩酸またはトリフルオロ酢酸（TFA）と反応させることができ、好ましくはその反応を室温で行って、一般式(19)の化合物を得る。

30

【0247】

一般式(19)の中間体を、例えばアセトニトリルなどの好適な溶媒系中、0℃から個々の溶媒の沸点の温度範囲で、好適なハロゲン化試薬、例えば、臭化銅（I）および N -ブロモコハク酸イミド、好ましくは N -ブロモコハク酸イミドと反応させることができ、好ましくはその反応を室温で行って、一般式(20)を得る。ピロール類の臭素化の同様の例が、ラクタム類を用いて既報である（Aiello, E. et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 1982, 19, 977-979; Duranti, A. et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, 11, 3965-3973）。

40

【0248】

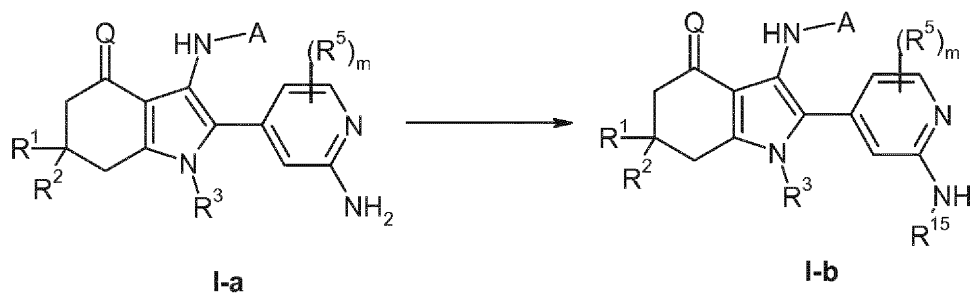
一般式(20)の中間体を、塩基、例えばリチウムビス（トリメチルシリル）アミド（LHMDS）の存在下に、触媒、例えばパラジウム触媒、好ましくは2-（ t -tert-ブチルホスフィノ）-2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 6-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル（tBuBrettPhos）の存在下に、例えばテトラヒドロフラン（THF）などの好適な溶媒系中、0℃から200℃の温度範囲で、好適な1級アミン類、例えば1級芳香族アミン類および1級アミン類、好ましくは1級芳香族アミン類、例えばアニリンまたは3-アミノチオフェンと反応させることができ、好ましくはその反応を80℃で行うことで、一般式(I)の化合物を得る。

50

【0249】

図式12

【化42】



10

【0250】

図式12：R¹、R²、R³、R⁵、A、Qおよびmが上記の一般式（I）について提供の意味を有し、R¹⁵がR⁶-C(O)-またはR⁷R⁸N-C(O)-を表す一般式（Ib）の化合物の製造経路

一般式（I-a）の中間体を、アシル化試薬、イン・サイツで発生させることができるアシル化剤と反応させて、一般式（I-b）の化合物を得る。これらの種類の反応は公知である（選択される文献の例には、S. Miwatashi, et al., J.

Med. Chem., 2005, 48, 5966-5979; J. Zhao, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2014, 24, 2802-2806; M. P. Hay, et al., J.

Med. Chem., 2010, 53, 787-797; J. M. Keith, et al., Med. Chem. Lett., 2012, 3, 823-827; J. Liang, et al., Eur. J. Med. Chem., 2013, 67, 175-187がある。）。

20

【0251】

これらの種類の試薬の非限定的な例は、

i) カルボン酸と、代表的にはアミド結合形成で使用される脱水試薬、例えば（HBTU、HATU、PyBOP、BOP、T3P、EDC、DIC、DCC）、

30

ii) 好ましくは塩基存在下での酸フッ化物、酸塩化物、酸臭化物、

iii) 好ましくは塩基の存在下での酸無水物、

iv) 好ましくは塩基存在下でのクロルギ酸エステル、

v) 好ましくは塩基存在下でのイソシアネート、

vi) 好ましくは塩基存在下でのイソチオシアネート

である。

【0252】

一般式（I-a）の中間体を、還元剤の存在下に、カルボニル含有化合物、例えばアルコール類、アルデヒド類およびケトン類、好ましくはアルデヒド類と反応させて、一般式（I-b）の化合物を得る。これらの種類の反応は、還元的アミノ化とも称され、公知である（選択される文献の例には、Martinez-Asencio et al.,

40

Tetrahedron Lett., 2010, 51, 325-327; Martinez-Asencio et al., Org. Biomol. Chem., 2009, 7, 2176-2181; Ikeda et al., Eur. J. Med. Chem., 2011, 46, 636-646がある。）。

【0253】

これらの種類の試薬の非限定的な例は、

i) 塩基、例えばKO^tBu、および酢酸銅もしくはナノ-Fe₃O₄の存在下でのアルコール類と2-アミノピリジン類（Martinez-Asencio et al.,

50

, *Tetrahedron Letts.*, 2010, 51, 325-327; Martinez-Asencio et al., *Org. Biomol. Chem.*, 2009, 7, 2176-2181);

ii) 好ましくは酸、例えば酢酸の存在下での、アルデヒド類と還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化ホウ素シアノナトリウムまたは水素化ホウ素トリス(アセトキシ)ナトリウム(Ikeda et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, 46, 636-646; *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, 35, 815-826; Betzel et al., *Biocjugate Chem.*, 2013, 24, 205-214)、

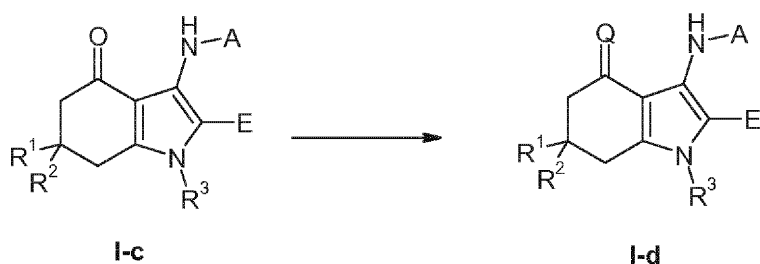
iii) 接触水素化条件下でのアルデヒド類と触媒、例えばH₂雰囲気下でのPd/NiO(Yang et al., *Synth. Commun.*, 2014, 44, 1314-1322)。

10

【0254】

図式13

【化43】



20

【0255】

図式13: R¹、R²、R³、A、Eが一般式(I)について提供の意味を有し、Qが(=NOH)を表す一般式(I-d)の化合物の製造方法。QがOを表す一般式(I-c)の化合物を、好適な溶媒、例えばエタノール、メタノール、水、DMF、テトラヒドロフラン(THF)、好ましくは、エタノール中、-78℃から個々の溶媒の沸点の温度範囲で、1以上のNH₂基を含む好適な試薬、例えば、アミン類、オキシアミン類、ヒドロキシルアミン類、ヒドラゾン類またはヒドラジン類、好ましくはヒドロキシルアミンによって処理することで、Qが(=NOH)を表す一般式(I-d)の化合物に変換して、好ましくは反応を室温から個々の溶媒の沸点で行って、一般式(I)を得ることができる。そのような変換については既報である(Kesten et al., *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 3429-3447; Bisejies et al., *Heteocyclic Comunn.*, 2005, 11, 9-12; Maillard et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 1984, 19, 451-456; Hassan, *Molecules*, 2013, 18, 2683-2711)。

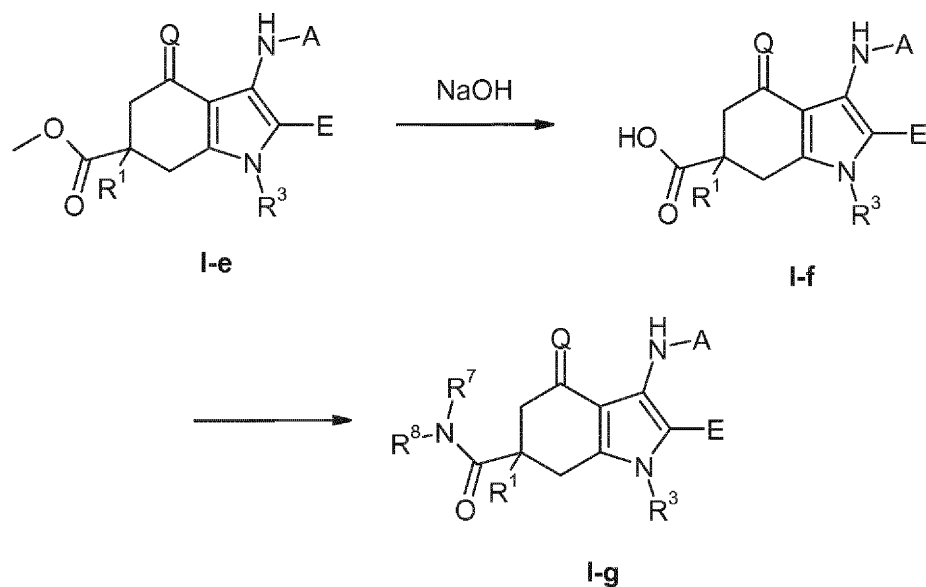
30

【0256】

図式14

40

【化 4 4】



10

【0257】

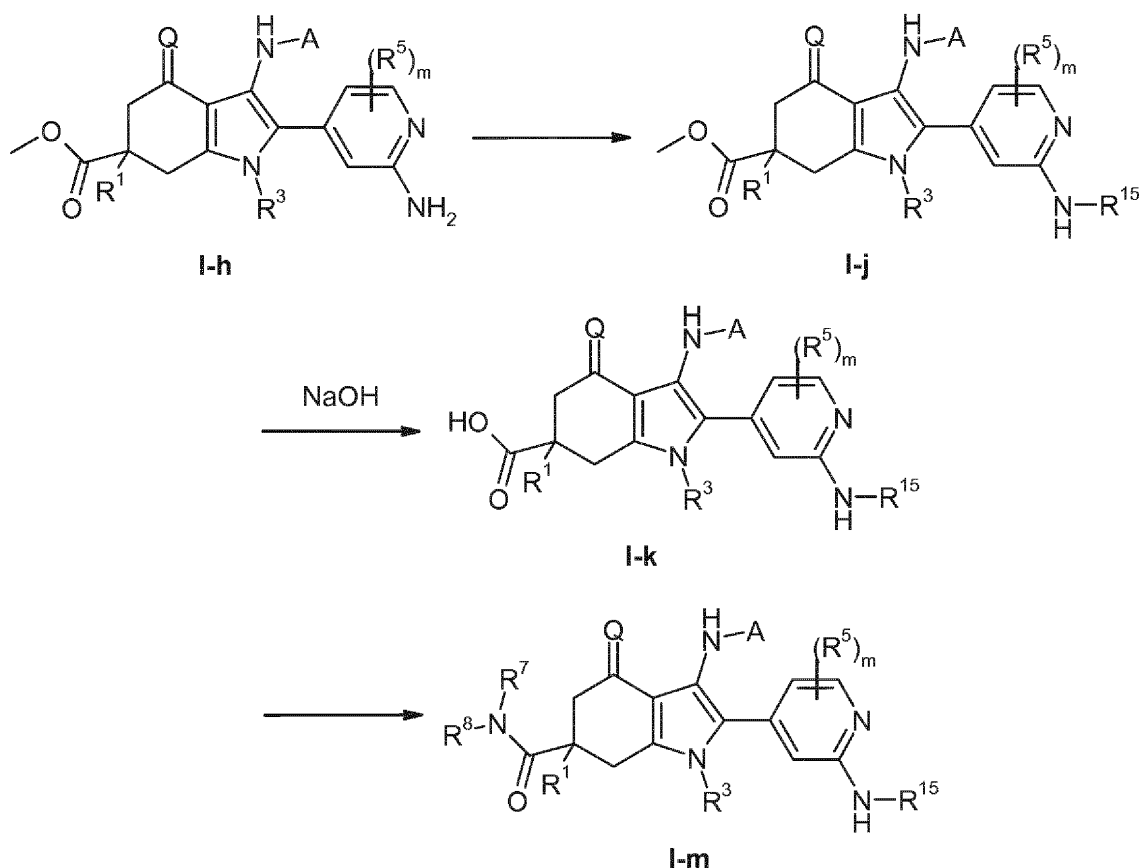
図式14: R¹、R³、R⁷、R⁸、A、EおよびQが上記の一般式(I)について提供の意味を有する一般式(I-g)の化合物の製造経路。一般式(I-e)の中間体を、酸性もしくは塩基性条件下、好ましくは塩基性条件下で、アルカリ金属水酸化物、例えばNaOHを用いて加水分解することで、一般式(I-f)の中間体を得る。一般式(I-f)の中間体を、脱水試薬、例えばHBTU、HATU、PyBOP、BOP、T3P、EDC、DIC、DCCを用いて、求核剤、好ましくはアミン類と反応させて、一般式(I-g)の化合物を得る。この種類の反応は当業者には公知である(選択される文献の例には、Su, et al., J. Nat. Prod., 2001, 64, 466; Sakagami, et al., Chem. Pharm. Bull., 2007, 55, 37; Demont, et al., Synlett., 2004, 684; Jackson, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, 12, 1093がある。)。 20

30

【0258】

図式15

【化 4 5】



10

20

【0259】

図式15: R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、A、E、mおよびQが上記の一般式(I)について提供の意味を有し、 R^{15} が $R^6-C(O)-$ または $R^7R^8N-C(O)-$ を表す一般式(I-m)の化合物の製造経路。一般式(I-h)の中間体を、イン・サイズで発生させることができるアシル化試薬、スルホニル化試薬またはアシル化された剤と反応させて、一般式(I-j)の中間体を得る。これらの種類の反応は当業者には公知である(選択される文献の例には、S. Miwatashi, et al., J. Med. Chem., 2005, 48, 5966-5979; J. Zhao, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2014, 24, 2802-2806; M. P. Hay, et al., J. Med. Chem., 2010, 53, 787-797; J. M. Keith, et al., Med. Chem. Lett., 2012, 3, 823-827; J. Liang, et al., Eur. J. Med. Chem., 2013, 67, 175-187; D. Lesuisse, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 2224-2228がある。)。 30 40

【0260】

これらの種類の試薬の非限定的な例は、

- i) カルボン酸と、代表的にはアミド結合形成で使用される脱水試薬、例えば(HBTU、HATU、PyBOP、BOP、T3P、EDC、DIC、DCC)、
 - ii) 好ましくは塩基存在下での酸フッ化物、酸塩化物、酸臭化物、
 - iii) 好ましくは塩基の存在下での酸無水物、
 - iv) 好ましくは塩基存在下でのクロルギ酸エステル、
 - v) 好ましくは塩基存在下でのイソシアネート、
- であることができる。

50

【0261】

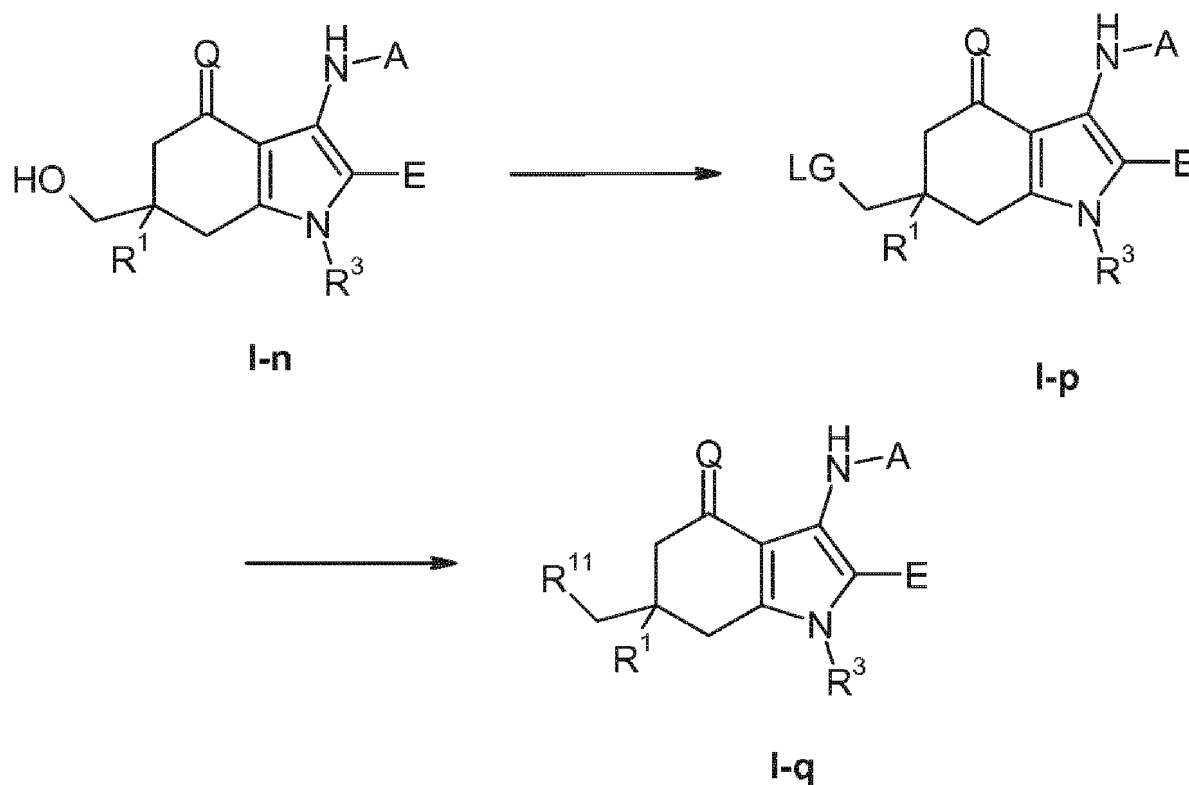
一般式 (I-j) の中間体を、酸性もしくは塩基性条件下、好ましくは塩基性条件下で、アルカリ金属水酸化物、例えば NaOH を用いて加水分解することで、一般式 (I-k) の中間体を得る。一般式 (I-k) の中間体を、脱水試薬、例えば HBTU、HATU、PyBOP、BOP、T3P、EDC、DIC、DCC を用いて、求核剤、好ましくはアミン類と反応させて、一般式 (I-m) の中間体を得る。この種類の反応は当業者には公知である (選択される文献の例には、Su, et al., J. Nat. Prod., 2001, 64, 466; Sakagami, et al., Chem. Pharm. Bull., 2007, 55, 37; Demont, et al., Synlett., 2004, 684; Jackson, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, 12, 1093 がある。)

10

【0262】

図式 16

【化 46】



20

30

【0263】

図式 16: R^1 、 R^3 、 R^{11} 、A、E および Q が上記の一般式 (I) について提供の意味を有し、LG が脱離基、例えば F、Cl、Br、I またはアリールスルホネート、例えば p-トルエンスルホネート、またはアルキルスルホネート、例えばメタンスルホネートまたはトリフルオロメタンスルホネートである一般式 (I-q) の化合物の製造経路。一般式 (I-p) の中間体を、当業者に公知の方法を用いて、一般式 (I-q) の中間体に変換することができる (選択される文献の例には、Carro, et al., Eur. J. Med. Chem., 2014, 71, 237; Heathcock, et al., J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 1907; Matsumoto et al., Tetrahedron Lett., 2000, 41, 8393; Lightner, et al., J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 7499; Ryall, et al., Synth. Commun., 1990, 20, 431

40

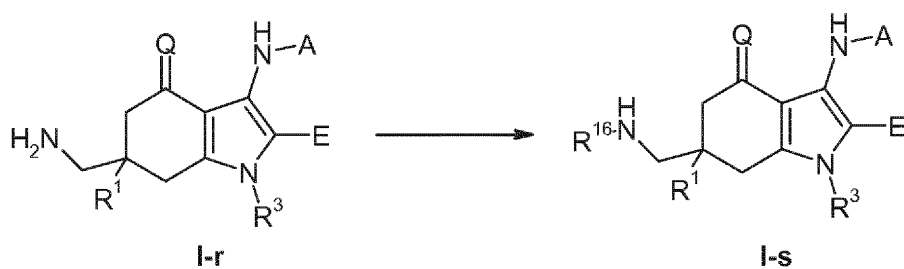
50

; Tsuda et al., Chem. Pharm. Bull., 1990, 38, 2136がある。)

【0264】

図式17

【化47】



10

【0265】

図式17: R^1 、 R^3 、A、EおよびQが上記の一般式(I)について提供の意味を有し、 R^{16} が $R^6-C(O)-$ 、 $R^6-O-C(O)-$ または $R^7R^8N-C(O)-$ を表す一般式(I-s)の化合物の製造経路。一般式(I-r)の中間体を、イン・サイトで発生させることができるアシル化試薬、アシル化剤と反応させて、一般式(I-s)の化合物を得る。これらの種類の反応は、公知である(選択される文献の例には、S. Miwatashi, et al., J. Med. Chem., 2005, 48, 5966-5979; J. Zhao, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2014, 24, 2802-2806; M. P. Hay, et al., J. Med. Chem., 2010, 53, 787-797; J. M. Keith, et al., Med. Chem. Lett., 2012, 3, 823-827; J. Liang, et al., Eur. J. Med. Chem., 2013, 67, 175-187がある。)

20

【0266】

これらの種類の試薬の非限定的な例は、

- i) カルボン酸と、代表的にはアミド結合形成で使用される脱水試薬、例えば(HBTU、HATU、PyBOP、BOP、T3P、EDC、DIC、DCC)、
- ii) 好ましくは塩基存在下での酸フッ化物、酸塩化物、酸臭化物、
- iii) 好ましくは塩基の存在下での酸無水物、
- iv) 好ましくは塩基存在下でのクロルギ酸エステル、
- v) 好ましくは塩基存在下でのイソシアネート、
- vi) 好ましくは塩基存在下でのイソチオシアネート

である。

30

【0267】

一般式(I-r)の中間体を、還元剤の存在下に、カルボニル含有化合物、例えばアルコール類、アルデヒド類およびケトン類、好ましくはアルデヒド類と反応させて、一般式(I-s)の化合物を得る。これらの種類の反応は、還元的アミノ化とも称され、公知である(選択される文献の例には、Martinez-Asencio et al., Tetrahedron Lett., 2010, 51, 325-327; Martinez-Asencio et al., Org. Biomol. Chem., 2009, 7, 2176-2181; Ikeda et al., Eur. J. Med. Chem., 2011, 46, 636-646がある。)

40

【0268】

これらの種類の試薬の非限定的な例は、

- iv) 塩基、例えば KO^tBu 、および酢酸銅もしくはナノ- Fe_3O_4 の存在下での

50

アルコール類と2-アミノピリジン類 (Martinez-Asencio et al., Tetrahedron Letts., 2010, 51, 325-327; Martinez-Asencio et al., Org. Biomol. Chem., 2009, 7, 2176-2181);

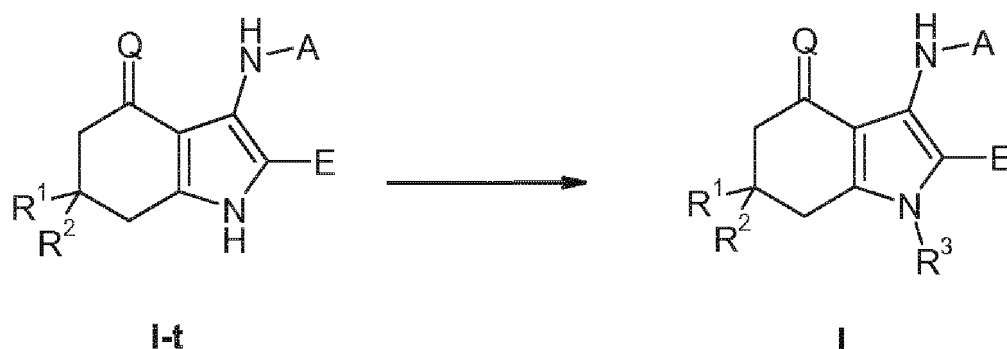
v) 好ましくは酸、例えば酢酸の存在下での、アルデヒド類と還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化ホウ素シアノナトリウムまたは水素化ホウ素トリス (アセトキシ) ナトリウム (Ikeda et al., Eur. J. Med. Chem., 2011, 46, 636-646; Eur. J. Med. Chem., 2000, 35, 815-826; Betzel et al., Bioconjugate Chem., 2013, 24, 205-214)、

vi) 接触水素化条件下でのアルデヒド類と触媒、例えばH₂雰囲気下でのPd/NiO (Yang et al., Synth. Commun., 2014, 44, 1314-1322)。

【0269】

図式18

【化48】



【0270】

図式18: R¹、R²、R³、A、EおよびQが一般式(I)について提供の意味を有する一般式(I)の化合物の製造経路。

【0271】

一般式(I-t)の化合物を、好適な溶媒、例えば、エタノール、メタノール、水、DMF、テトラヒドロフラン(THF)、好ましくはDMF中、-78℃から個々の溶媒の沸点の温度範囲で、適宜に相間移動触媒またはクラウンエーテルの存在下に、例えばアルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属水素炭酸塩、アルカリ金属水酸化物、水素化ナトリウム、アルカリ金属アルコキシド、LHMDSなどの好適な塩基で、好適な脱離基、例えばF、Cl、Br、Iまたはアリールスルホネート、例えばパラートルエンスルホネート、またはアルキルスルホネート、例えばメタンスルホネートまたはトリフルオロメタンスルホネートを含むアルキル化試薬(市販されているか、当業者によって合成することができる。)で処理することで、一般式(I)の化合物に変換することができ、好ましくはその反応を室温から個々の溶媒の沸点で行って、一般式(I)を得る。

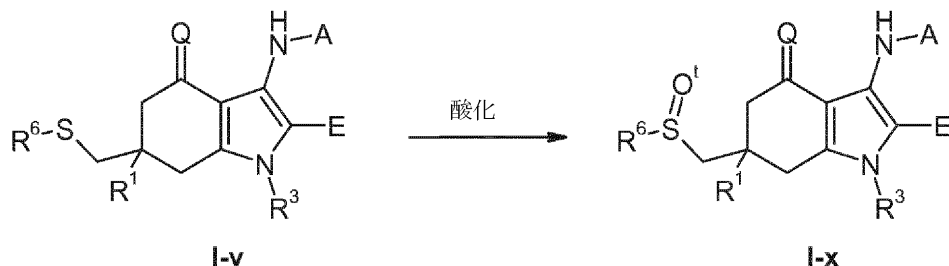
【0272】

そのような変換は既報である(Zhang et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, 16, 3233-3237; WO2008/132434 A2, Kang et al., Bioorg. Med. Chem., 2010, 18, 6156-6169; Vanotti et al., J. Med. Chem., 2008, 51, 487-501)。

【0273】

図式19

【化 4 9】



【0274】

10

図式19：R¹、R³、R⁶、A、EおよびQが上記の一般式（I）について提供の意味を有し、tが1または2である一般式（I-x）の化合物の製造経路。一般式（I-v）の中間体を、好適な溶媒システム、例えばジクロロメタン、クロロホルム、アセトン中、-78℃から個々の溶媒の沸点の温度範囲で、酸化剤、例えばメタクロロ過安息香酸、過酸化水素、ジメチルジオキシランと反応させて、一般式（I-x）の化合物を得ることができ、これらの種類の反応は当業者には公知である（選択される文献の例には、C. J. Moody et al., *Tetrahedron*, 1990, 46, 6525-6544; K. Matsumoto, et al., *Heterocycles*, 2008, 76, 191-196がある。）。

【0275】

20

出発化合物または中間体化合物に多くの反応性中心がある場合、1以上の反応中心を一時的に保護基によりブロックして、反応が所望の反応中心で特異的に進行するようにする必要があり得ることは当業者には知られている。多数の立証済み保護基の使用についての詳細な記載は、例えばT. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999, 3rd Ed., or in P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, 2000にある。

【0276】

本発明の化合物を、自体公知の方法で、例えば、減圧下に溶媒を蒸留し、得られた残渣を好適な溶媒から再結晶するか、それについて好適な支持材料上のクロマトグラフィーのような一般的な精製法の一つを行うことで単離および精製する。さらに、十分に塩基性または酸性の官能性を有する本発明の化合物の逆相分取HPLCは、十分に塩基性の本発明の化合物の場合、例えばトリフルオロ酢酸塩もしくはギ酸塩、または十分に酸性の本発明の化合物の場合、例えばアンモニウム塩のような塩の形成を生じ得る。この種類の塩類は、当業者に公知の各種方法によってそれぞれ、その遊離塩基型もしくは遊離酸型に変換することができ、またはその後の生物アッセイに塩として使用することができる。さらに、本発明の化合物の単離の際の乾燥工程は、特にギ酸またはトリフルオロ酢酸のような微量の共溶媒を完全には除去しないようにして、溶媒和物または包接錯体を生じさせることができる。当業者には、どの溶媒和物または包接錯体が、その後の生物アッセイでの使用に許容されるかは明らかである。理解すべき点として、本明細書に記載のように単離した本発明の化合物の特定の形態（例えば塩、遊離塩基、溶媒和物、包接錯体）は、当該化合物が、必ずしも特異的生理活性を定量するための生物アッセイに適用できる唯一の形とは限らない。

【0277】

本発明による化合物の塩は、遊離化合物を、所望の酸もしくは塩基を含む好適な溶媒（例えばアセトン、メチルエチルケトンもしくはメチルイソブチルケトンなどのケトン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくはジオキサンなどのエーテル、塩化メチレンもしくはクロロホルムなどの塩素化炭化水素またはメタノール、エタノールもしくはイソプロパノールなどの低分子量脂肪族アルコール）に溶解するか、それに所望の酸もしくは

50

塩基を加えることで得ることができる。酸または塩基を、一塩基酸もしくは多塩基酸または塩基が関与するか否かおよびどの塩が所望であるかに応じて、等モル量比またはそれと異なる比で塩製造に用いることができる。塩は、濾過、再沈殿、塩に関しての非溶媒を用いる沈殿または溶媒留去により得られる。得られた塩を遊離化合物に変換でき、それを次に、塩に変換することができる。このようにして、例えば工業的規模での製造において工程製造物として得ることができる医薬として許容されない塩を、当業者に知られる方法によって医薬として許容される塩に変換することができる。特に好ましいものは、塩酸塩および実施例の部で使用方法である。

【0278】

本発明による化合物および塩の純粋なジアステレオマーおよび純粋なエナンチオマーは、例えば不斉合成により、合成におけるキラル出発化合物の使用により、および合成で得たエナンチオマー混合物およびジアステレオマー混合物の分割により得ることができる。

【0279】

エナンチオマー混合物およびジアステレオマー混合物を、当業者に知られる方法により純粋なエナンチオマーおよび純粋なジアステレオマーに分割できる。好ましくは、ジアステレオマー混合物を、結晶化、特に分別結晶またはクロマトグラフィーにより分割する。エナンチオマー混合物は、例えばキラル補助剤を有するジアステレオマーを形成し、得られたジアステレオマーを分割し、キラル補助剤を除去することにより分割できる。キラル補助剤として、例えば、マンデル酸などのキラル酸を用いてエナンチオマー塩基を分割することができ、そしてキラル塩基を用いて、ジアステレオマー塩の形成を介してエナンチオマー酸を分割することができる。さらに、キラル助剤としてそれぞれキラル酸またはキラルアルコールを用いて、それぞれアルコールのエナンチオマー混合物または酸のエナンチオマー混合物から、ジアステレオマーエステルなどのジアステレオマー誘導体を形成することができる。さらに、ジアステレオマー複合体またはジアステレオマー包接化合物をエナンチオマー混合物の分離に使用することができる。あるいは、エナンチオマー混合物を、クロマトグラフィーにおけるキラル分離カラムを用いて分割できる。エナンチオマーの単離のための別の好適な方法は酵素分離である。

【0280】

本発明の一つの好ましい態様は、実施例による請求項1から5の化合物、ならびにそれらの製造に使用される中間体の製造方法である。

【0281】

適宜に、本発明による式(I)の化合物をその塩に変換することができ、または適宜に、本発明による化合物の塩を遊離化合物に変換することができる。相当する方法は当業者には一般的である。

【0282】

商業的有用性

上記のように、本発明の化合物は、驚くべきことに、Bu b 1を効果的に阻害し、最終的に細胞死、例えばアポトーシスを生じることが認められていることから、例えば良性および悪性腫瘍、より具体的には血液腫瘍、固形腫瘍および／またはその転移、例えば白血病および骨髓異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移などの頭頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍などの胸部の腫瘍、消化器腫瘍、内分泌腫瘍、乳房および他の婦人科腫瘍、腎臓、膀胱および前立腺腫瘍などの泌尿器科腫瘍、皮膚腫瘍および肉腫および／またはその転移腫瘍、

特に血液腫瘍、乳房、膀胱、骨、脳、中枢神経系および末梢神経系、子宮頸部、結腸、内分泌腺（例えば甲状腺および副腎皮質）、内分泌腫瘍、子宮内膜、食道、消化器腫瘍、胚細胞、腎臓、肝臓、肺、喉頭および下咽頭、中皮腫、卵巣、脾臓、前立腺、直腸、腎臓、小腸、軟組織、胃、皮膚、精巣、輸尿管、膣および外陰の固形腫瘍および／または転移ならびに当該臓器における原発腫瘍および遠位臓器における相当する二次性腫瘍（「腫瘍転移」）などの悪性腫瘍のような、制御されない細胞成長、増殖および／または生存、不適切な細胞免疫応答または不適切な細胞炎症応答の疾患、または制御されない細胞成長、

増殖および／または生存、不適切な細胞免疫応答または不適切な細胞炎症応答を伴う疾患、特に制御されない細胞成長、増殖および／または生存、不適切な細胞免疫応答または不適切な細胞炎症応答に B u b 1 が介在する疾患の治療または予防に使用することができる。血液腫瘍は、例えば進行性および緩慢性型の白血病およびリンパ腫、すなわち非ホジキン病、慢性および急性骨髄球性白血病（C M L / A M L）、急性リンパ芽球性白血病（A L L）、ホジキン病、多発性骨髄腫および T 細胞リンパ腫を挙げることができる。骨髄異形成症候群、血漿細胞腫瘍、新生物随伴症候群および原発部位未知の癌ならびに A I D S 関連悪性腫瘍も包含される。

【0283】

本発明の別の態様は、子宮頸腫瘍、乳房腫瘍、非小細胞肺腫瘍、前立腺腫瘍、結腸腫瘍およびメラノーマ腫瘍および／またはそれらの転移の治療、特別に好ましくはそれらの治療ならびに有効量の本発明による化合物を投与することを含む子宮頸腫瘍、乳房腫瘍、非小細胞肺腫瘍、前立腺腫瘍、結腸腫瘍およびメラノーマ腫瘍および／またはそれらの転移の治療方法のための本発明による式（I）による化合物の使用である。

【0284】

本発明の 1 態様は、子宮頸腫瘍の治療のための本発明による式（I）の化合物の使用、ならびに有効量の本発明による化合物を投与することを含む子宮頸腫瘍の治療方法である。

【0285】

従って本発明の 1 態様によれば、本発明は、疾患の治療または予防に使用するための、特に疾患の治療に使用するための、上記および本明細書で定義の本発明による式（I）の化合物、または該化合物の N-オキサイド、塩、互変異体もしくは立体異性体、または当該 N-オキサイド、互変異体もしくは立体異性体の塩、特にそれらの医薬として許容される塩、またはそれらの混合物に関する。

【0286】

従って、本発明の別の特定の態様は、過増殖性障害または細胞死、すなわちアポトーシスの誘発に応答する障害の予防または治療のための、上記の本発明による式（I）の化合物、またはその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物もしくは塩、特にそれらの医薬として許容されるその塩またはそれらの混合物の使用である。

【0287】

本発明の文脈の範囲内で、特に本明細書で使用される「不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞炎症応答」の文脈において、「不適切な」という用語は、好ましくは、正常より低いまたは正常より高い、そして当該疾患の病理に関連する、その疾患の原因となる、またはその疾患を生じる応答を意味するものと理解すべきである。

【0288】

好ましくは、その使用は、疾患の治療または予防、特に治療における使用であり、その際に疾患は血液腫瘍、固形腫瘍および／またはその転移である。

【0289】

別の態様は、子宮頸腫瘍、乳房腫瘍、非小細胞肺腫瘍、前立腺腫瘍、結腸腫瘍およびメラノーマ腫瘍および／またはそれらの転移の治療、特別に好ましくはその治療のための本発明による式（I）の化合物の使用である。ある好ましい態様は、子宮頸腫瘍の予防および／または治療のための、特別に好ましくはその治療のための本発明による式（I）の化合物の使用である。

【0290】

本発明の別の態様は、疾患の治療もしくは予防のための医薬製造における、本発明による化合物または本明細書に記載のその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物もしくは塩、特にその医薬として許容される塩、またはそれらの混合物の使用であって、そのような疾患が過剰増殖性障害または細胞死、例えばアポトーシスの誘発に応答する障害である使用である。1 実施形態において、当該疾患は血液腫瘍、固形腫瘍および／またはその転移である。別の実施形態において、当該疾患は、子宮頸腫瘍、乳

10

20

30

40

50

房腫瘍、非小細胞肺腫瘍、前立腺腫瘍、結腸腫瘍およびメラノーマ腫瘍および／またはそれらの転移である。ある好ましい態様において、当該疾患は子宮頸腫瘍である。

【0291】

過増殖性障害の治療方法

本発明は、哺乳動物過増殖性障害を治療するための本発明の化合物およびその組成物の使用方法に関する。化合物を利用して、細胞増殖および／または細胞分裂の障害、阻止、低減、低下などおよび／または細胞死、例えばアポトーシスを生じさせることができる。この方法は、ヒトなどの投与を必要とする哺乳動物に、本発明の化合物またはその医薬として許容される塩、異性体、多形体、代謝物、水和物、溶媒和物もしくはエステルなどを、障害の治療に有効な量で投与することを含む。過増殖性障害は、例えば乾癬、ケロイドおよび皮膚に影響する他の過形成、良性前立腺肥大（BPH）、乳房、気道、脳、生殖器、消化管、尿路、眼球、肝臓、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺の癌およびその遠隔転移などの固形腫瘍である。これらの障害にはリンパ腫、肉腫および白血病などもある。

10

【0292】

乳癌の例には、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、非浸潤性乳管癌および非浸潤性小葉癌などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0293】

気道の癌の例には、小細胞および非小細胞肺癌、ならびに気管支腺癌および胸膜肺芽細胞腫などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0294】

脳の癌の例には、脳幹および視床下部神経膠腫、小脳および脳星状細胞腫、髄芽腫、上気腫、ならびに神経外胚葉および松果体腫瘍などがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0295】

男性生殖器の腫瘍には、前立腺および精巣癌などがあるが、これらに限定されるものではない。女性生殖器の腫瘍には、子宮内膜、子宮頸部、卵巣、膣および外陰部の癌、ならびに子宮の肉腫などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0296】

消化管の腫瘍には、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、膵臓、直腸、小腸および唾液腺の癌などがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0297】

尿路の腫瘍には、膀胱、陰茎、腎臓、腎盂、輸尿管、尿道およびヒト乳頭腎癌などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0298】

眼球の癌には、眼内黒色腫および網膜芽細胞腫などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0299】

肝癌の例には、肝細胞癌（線維層板型異型を伴うまたは伴わない肝臓細胞癌）、胆管癌（肝内胆管癌）および肝細胞・胆管混合型癌などがあるが、これらに限定されるものではない。

40

【0300】

皮膚癌には、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚癌および非黒色腫皮膚癌などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0301】

頭頸部癌には、喉頭、下咽頭、鼻咽頭、中咽頭癌、口唇および口腔癌および扁平上皮細胞などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0302】

リンパ腫には、AIDS関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、ホジキン病および中枢神経系のリンパ腫などがあるが、これらに限定されるものではない。

50

【0303】

肉腫には、軟組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫および横紋筋肉腫などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0304】

白血病には、急性骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病およびヘアリー細胞白血病などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0305】

これらの障害はヒトで十分に特徴付けられているが、他の哺乳動物においても同様の病因で存在し、本発明の医薬組成物を投与することで治療することができる。

10

【0306】

本明細書を通じて記載されている「治療する」または「治療」という用語は、従来のように使用され、例えば癌などの疾患もしくは障害の状態の撲滅、軽減、低下、緩和、改善などを目的とした対象者の管理またはケアである。

【0307】

キナーゼ障害の治療方法

本発明はまた卒中、心不全、肝腫大、心肥大、糖尿病、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、異種移植片拒絶反応の症状、敗血症性ショックまたは喘息など（これらに限定されるものではない）の異常マイトジェン細胞外キナーゼ活性に関連する障害の治療方法も提供する。

20

【0308】

有効量の本発明の化合物を用いて、上記の「背景技術」セクションに記載した疾患（例えば癌）などのそのような障害を治療することができる。そうではあっても、作用機序および／またはそのキナーゼと障害との間の関係とは無関係に、そのような癌および他の疾患を本発明の化合物で治療することができる。

【0309】

「異常キナーゼ活性」または「異常チロシンキナーゼ活性」という表現は、そのキナーゼをコードする遺伝子またはそれがコードするポリペチドのあらゆる異常発現または活性を含む。そのような異常活性の例には、本遺伝子またはポリペチドの過発現、遺伝子増幅、構成的に活性もしくは活動亢進キナーゼ活性を生じる変異；遺伝子変異、欠失、置換、付加などがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0310】

本発明はまた、その塩、多形体、代謝物、水和物、溶媒和物、プロドラッグ（例えばエステル）およびそのジアステレオマー型などの本発明の化合物の有効量を投与することを含む、キナーゼ活性、特にマイトジェン細胞外キナーゼの阻害方法も提供する。キナーゼ活性は、細胞内で（例えばイン・ビトロ）または治療を必要とする哺乳動物対象者、特にヒト患者の細胞で阻害することができる。

【0311】

血管新生障害の治療方法

本発明はまた、過剰および／または異常血管形成関連の障害および疾患の治療方法も提供する。

40

【0312】

血管形成の不適切なおよび異所性発現は、生物に対して有害であり得る。多くの病態が外来性血管の成長と関連する。これらには、例えば糖尿病性網膜症、虚血性網膜静脈閉塞および未熟児網膜症 [A i e l l o et al. New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480; Peer et al. Lab. Invest. 1995, 72, 638]、加齢黄斑変性症 [AMD; Lopez et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855 参照]、新生血管緑内障、乾癬、後水晶体線維増殖症、血管線維腫、炎症、リウマチ性関節炎 (RA)、再狭窄、ステント内再狭窄、移植血管再狭窄などがある

50

。さらに、癌性組織および新生物組織に関連する血液供給増加は、増殖を助けて、急速な腫瘍拡大および転移に至る。さらに、腫瘍中の新血管およびリンパ管の成長は、異常細胞のための逃避経路を提供し、転移とその結果としての癌の拡散を助長する。従って、本発明の化合物を用いて、例えば、血管形成の阻害および／または低下、内皮細胞増殖または血管形成に関与する他の種類の現象の阻害、阻止、減少、低下などならびにそのような細胞型の細胞死、例えばアポトーシス誘発により、上記血管形成障害のいずれかを治療および／または予防することができる。

【0313】

好ましくは、前記方法の疾患は、血液腫瘍、固形腫瘍および／またはその転移である。

10

【0314】

本発明の化合物は、特に腫瘍増殖および転移、特別には腫瘍増殖の前処置をするまたは行わない全ての適応症および段階の固形腫瘍における治療法および防止、すなわち予防、特に治療法に使用できる。

【0315】

本発明の化合物の医薬組成物

本発明はまた1以上の本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。これらの組成物を用いて、処置を必要とする患者に投与することにより所望の薬理効果を達成することができる。患者は、本発明に関して、特定の状態または疾患の治療を必要とするヒトなどの哺乳動物である。

20

【0316】

従って、本発明は、医薬として許容される担体または補助剤および医薬として有効量の本発明の化合物またはその塩からなる医薬組成物を含む。

【0317】

本発明の別の態様は、上記疾患の治療のため、特に血液腫瘍、固形腫瘍および／またはその転移の治療のための、医薬として有効量の本発明による式(I)の化合物および医薬として許容される補助剤を含む医薬組成物である。

【0318】

医薬として許容される担体または補助剤は好ましくは、担体が原因である副作用が有効成分の有益な効果を損ねないように、有効成分の有効活性と調和する濃度で患者に非毒性かつ無害である担体である。担体および補助剤は、組成物を投与に適するようにすることを助けるあらゆる種類の添加剤である。

30

【0319】

医薬として有効量の化合物は、好ましくは処置される特定の状態に対して所期の結果を生じるまたは影響を与える量である。本発明の化合物は、当分野で公知の医薬として許容される担体または補助剤と、即時放出、遅延放出および持続放出製剤を含むあらゆる有効な慣用の単位製剤を使用して、経口投与、非経口投与、局所投与、経鼻投与、眼球投与、経耳投与、舌下投与、直腸投与、膣投与等することができる。

【0320】

経口投与のために、本化合物を固体または液体製剤、例えばカプセル剤、丸薬、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、溶融物、粉剤、液剤、懸濁液または乳濁液に製剤でき、医薬組成物の製造のための当分野で公知の方法に従って製造できる。固体単位製剤は、補助剤、例えば界面活性剤、滑沢剤および不活性充填剤、例えば乳糖、ショ糖、リン酸カルシウムおよびトウモロコシデンプンを含む、通常の硬殻または軟殻ゼラチン型であることができるカプセル剤であり得る。

40

【0321】

別の実施形態において、本発明の化合物は、慣用の錠剤基剤、例えば乳糖、ショ糖およびトウモロコシデンプンと共に、結合剤、例えばアカシア、トウモロコシデンプンまたはゼラチン、投与後に錠剤の破壊および溶解を助けるための崩壊剤、例えばジャガイモデンプン、アルギン酸、トウモロコシデンプンおよびグアーガム、トラガカントガム、アカシ

50

ア、錠剤造粒の流動を改善し、錠剤物質の錠剤の型や抜き型表面への付着を防ぐための滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムもしくはステアリン酸亜鉛、錠剤の見た目を高め、患者に受け入れやすくするための色素、着色料および香味剤、例えばペパーミント、冬緑油またはサクランボ香味剤を組み合わせて打錠してよい。経口液体製剤での使用に適した添加物は、リン酸二カルシウムおよび希釈剤、例えば水およびアルコール、例えば、エタノール、ベンジルアルコールおよびポリエチレンアルコールを、医薬として許容される界面活性剤、懸濁剤または乳化剤を伴いまたは伴わずに含む。種々の他の物質がコーティングとしてまたは他の方法で投与単位の物理的形態を変えるために存在してよい。例えば、錠剤、丸薬またはカプセル剤は、セラック、糖またはその両方でコーティングしてよい。

10

【0322】

分散性粉末および顆粒は、水性懸濁液の製造に適している。それらは、有効成分を分散剤または湿展剤、懸濁剤および1種以上の保存料との混合物で提供する。適当な分散剤または湿展剤および懸濁剤は、すでに上に記載したものによって例示される。また、さらなる添加物、例えば上記甘味剤、香味剤および着色料が存在してもよい。

【0323】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳濁液の形態であってよい。油相は、植物油、例えば液体パラフィンまたは複数植物油の混合物であってよい。適当な乳化剤は、(1)天然ガム、例えばアラビアガムおよびトラガカントガム、(2)天然リン脂質、例えば大豆およびレシチン、(3)脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導されるエステルまたは部分エステル、例えばモノオレイン酸ソルビタン、(4)エチレンオキシドと当該部分エステルの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであってよい。乳濁液はまた、甘味剤および香味剤を含んでよい。

20

【0324】

油性懸濁液は、有効成分を、植物油、例えば落花生油、オリーブ油、ごま油またはココナッツ油、または、鉱油、例えば液体パラフィンに懸濁させることによって製剤することができる。油性懸濁液は、濃化剤、例えば蜜蝋、硬パラフィンまたはセチルアルコールを含んでよい。懸濁液はまた、1種以上の保存料、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル；1種以上の着色料；1種以上の香味剤および1種以上の甘味剤、例えばショ糖またはサッカリンを含んでよい。

30

【0325】

シロップおよびエリキシルは、甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはショ糖と共に製剤することができる。このような製剤はまた、粘滑剤および保存料、例えばメチルパラベンおよびプロピルパラベン、および、香味剤および着色料を含んでよい。

【0326】

本発明の化合物はまた、非経口で、すなわち、皮下に、静脈内に、眼内に、滑液嚢内に、筋肉内にまたは腹腔内に、化合物の注射用投与として、好ましくは、医薬として許容される界面活性剤、例えば石鹼または界面活性剤、懸濁剤、例えばペクチン、カルボマー、メチセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースまたは乳化剤および他の医薬補助剤を伴うまたは伴わない、滅菌液体または液体混合物、例えば水、食塩水、水性デキストロースおよび関連糖溶液、アルコール、例えばエタノール、イソプロパノールまたはヘキサデシルアルコール、グリコール、例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコール、グリセロールケタール、例えば2,2-ジメチル-1,1-ジオキソラン-4-メタノール、エーテル、例えばポリ(エチレングリコール)400、油、脂肪酸、脂肪酸エステルまたは脂肪酸グリセリドまたはアセチル化脂肪酸グリセリドであることができる生理的に許容される希釈剤と医薬担体中の化合物の注射用投与として投与し得る。

40

【0327】

本発明の非経口製剤に使用できる油の実例は、石油由来、動物由来、植物由来または合

50

成由来の油、例えば、落花生油、大豆油、ごま油、綿実油、コーン油、オリーブ油、石油および鉱油である。適当な脂肪酸には、オレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸およびミリスチン酸などがある。適当な脂肪酸エステルは、例えばオレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルである。適当な石鹸は、脂肪酸のアルカリ金属塩、アンモニウム塩およびトリエタノールアミン塩を含み、適当な界面活性剤は、カチオン系界面活性剤、例えばハロゲン化ジメチルジアルキルアンモニウム、ハロゲン化アルキルピリジニウムおよびアルキルアミンアセテート；アニオン系界面活性剤、例えばスルホン酸アルキル、スルホン酸アリールおよびスルホン酸オレフィン、硫酸アルキル、硫酸オレフィン、硫酸エーテルおよび硫酸モノグリセリド、およびスルホスクシネート；ノニオン系界面活性剤、例えば、脂肪アミノオキシド、脂肪酸アルカノールアミド、および、ポリ（オキシエチレン-オキシプロピレン）またはエチレンオキシドまたはプロピレンオキシドコポリマー；および、両性界面活性剤、例えばβ-アミノプロピオン酸アルキルおよび2-アルキルイミダゾリンの4級アンモニウム塩、ならびに混合物を含む。

【0328】

本発明の非経口組成物は、代表的には、約0.5重量%から約25重量%の有効成分を溶液中に含む。保存料および緩衝剤も有利に使用し得る。注射部位の刺激を最小としたり無くすために、このような組成物は、好ましくは約12から約17の親水性・親油性バランス（HLB）を有するノニオン系界面活性剤を含み得る。このような製剤中の界面活性剤の量は、好ましくは、約5重量%から約15重量%の範囲である。界面活性剤は、上記HLBを有する単一の成分でも、所望のHLBを有する2種以上の成分の混合物でもよい。

【0329】

非経口製剤に使用される界面活性剤の実例は、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステルのクラス、例えばモノオレイン酸ソルビタン、および、プロピレンオキシドとプロピレングリコールの縮合によって形成されたエチレンオキシドと疎水性塩基の高分子量付加物である。

【0330】

医薬組成物は、滅菌注射用水性懸濁液の形態であってよい。このような懸濁液は、既知の方法に従って、適当な分散剤または湿展剤および懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアラビアガム；天然リン脂質、例えばレシチン、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、または、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであり得る分散剤または湿展剤を使用して製剤することができる。

【0331】

滅菌注射用製剤はまた、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液であってよい。用いられ得る希釈剤および溶媒は、例えば水、リンゲル液、等張性塩化ナトリウム溶液および等張性ブドウ糖溶液である。さらに、滅菌固定油が、従来のように、溶媒または懸濁媒体として用いられる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含むあらゆる無刺激性固定油を用い得る。さらに、脂肪酸、例えばオレイン酸を注射剤の製造に使用できる。

【0332】

本発明の組成物はまた、薬物の直腸投与のための坐薬の形態で投与してよい。これらの組成物は、薬物を、常温で固体であるが直腸温度では液体であることから、直腸内で融解して薬物を放出する適当な非刺激性添加物と混合することによって製造できる。このような物質は、例えば、カカオバターおよびポリエチレングリコールである。

【0333】

非経口投与のための徐放製剤は、当分野で既知のリポソーム、ポリマーミクロスフェアおよびポリマーゲル製剤を含む。

【0334】

医薬組成物を機械的送達を介して患者に導入することが望ましいまたは必要である場合がある。薬剤送達用の機械的送達装置の構築および使用は、当分野で周知である。例えば、薬物の脳への直接送達のための直接方法は、通常、血液脳関門を迂回するための患者の脳室系への薬物送達カテーテルの設置を含む。体の特定の解剖学的領域への薬物の輸送に使用される一つのこのような埋込可能な送達系は、米国特許第5,011,472号(1991年4月30日発行)に記載されている。

10

【0335】

本発明の組成物はまた、必要に応じてもしくは所望により、一般的に担体または希釈剤と呼ばれる他の慣用の医薬として許容される配合成分も含み得る。このような組成物を適切な製剤で製造する慣用の方法を利用できる。このような成分および方法は、次の参考文献に記載されたものを含む：Powell, M. F. et al., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations", PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R. G., "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999) Part 1", PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; および Nema, S. et al., "Excipients and Their Use in Injectable Products", PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171 (それぞれ引用により本明細書に組み込まれる)。

20

【0336】

組成物を所期の投与経路用に製剤するのに適宜使用できる一般的に使用される医薬成分は、次のものなどがある。

30

【0337】

酸性化剤 (例としては、酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、硝酸などがあるが、これらに限定されるものではない。);

アルカリ化剤 (例としては、アンモニア溶液、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロラミンなどがあるが、これらに限定されるものではない。);

吸着剤 (例としては粉末セルロースおよび活性炭などがあるが、これらに限定されるものではない。);

エアロゾル噴霧剤 (例としては、二酸化炭素、 CCl_2F_2 、 $\text{F}_2\text{CClC}-\text{CClF}_2$ および CClF_3 などがあるが、これらに限定されるものではない。);

40

空気置換剤 (例としては、窒素およびアルゴンなどがあるが、これらに限定されるものではない。);

抗真菌保存料 (例としては、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウムなどがあるが、これらに限定されるものではない。);

抗微生物保存料 (例としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀およびチメロサルなどがあるが、これらに限定されるものではない。);

50

抗酸化剤（例としては、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシ酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウムなどがあるが、これらに限定されるものではない。）；

結合物質（例としては、ブロックポリマー、天然および合成ゴム、ポリアクリレート、ポリウレタン、シリコン、ポリシロキサンおよびスチレンーブタジエンコポリマーなどがあるが、これらに限定されるものではない。）；

緩衝剤（例としては、メタリン酸カリウム、リン酸二カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム無水物およびクエン酸ナトリウム二水和物などがあるが、これらに限定されるものではない。）；

輸送剤（例としては、アカシアシロップ、芳香シロップ、芳香エリキシル、サクランボシロップ、ココアシロップ、オレンジシロップ、シロップ、コーン油、鉱油、落花生油、ごま油、静菌性塩化ナトリウム注射液および静菌性注射用水などがあるが、これらに限定されるものではない。）；

キレート剤（例としては、エデト酸二ナトリウムおよびエデト酸などがあるが、これらに限定されるものではない。）；

着色料（例としては、FD&C Red No. 3、FD&C Red No. 20、FD&C Yellow No. 6、FD&C Blue No. 2、D&C Green No. 5、D&C Orange No. 5、D&C Red No. 8、カラメルおよび酸化第二鉄赤色などがあるが、これらに限定されるものではない。）；

清澄剤（例としてはベントナイトなどがあるが、これに限定されるものではない。）；

乳化剤（例としては、アカシア、セトマクロゴール、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、レシチン、モノオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレン50モノステアレートなどがあるが、これらに限定されるものではない。）；

封入剤（例としてはゼラチンおよび酢酸フタル酸セルロースなどがあるが、これらに限定されるものではない。）；

香味剤（例としては、アニス油、シナモン油、ココア、メントール、オレンジ油、ペパーミント油およびバニリンなどがあるが、これらに限定されるものではない。）；

保湿剤 (humectant)（例としては、グリセロール、プロピレングリコールおよびソルビトールなどがあるが、これらに限定されるものではない。）；

研和剤（例としては、鉱油およびグリセリンなどがあるが、これらに限定されるものではない。）；

油（例としては、落花生油、鉱油、オリーブ油、落花生油、ごま油および植物油などがあるが、これらに限定されるものではない。）；

軟膏基剤（例としては、ラノリン、親水性軟膏、ポリエチレングリコール軟膏、ワセリン、親水性ワセリン、白色軟膏、黄色軟膏およびバラ香水軟膏などがあるが、これらに限定されるものではない。）；

浸透促進剤（経皮送達）（例としては、モノヒドロキシまたはポリヒドロキシアルコール、一価または多価アルコール、飽和または不飽和脂肪アルコール、飽和または不飽和脂肪エステル、飽和または不飽和二カルボン酸、必須油、ホスファチジル誘導体、セファリン、テルペン、アミド、エーテル、ケトンおよびウレアなどがあるが、これらに限定されるものではない。）；

可塑剤（例としては、フタル酸ジエチルおよびグリセロールなどがあるが、これらに限定されるものではない。）；

溶媒（例としては、エタノール、コーン油、綿実油、グリセロール、イソプロパノール、鉱油、オレイン酸、落花生油、精製水、注射用水、滅菌注射用水および滅菌灌注用水などがあるが、これらに限定されるものではない。）；

硬化剤（例としては、セチルアルコール、セチルエステルロウ、微結晶性ロウ、パラフ

10

20

30

40

50

イン、ステアリルアルコール、白色ロウおよび黄色ロウなどがあるが、これらに限定されるものではない。)；

坐薬基剤（例としては、カカオバターおよびポリエチレングリコール（混合物）などがあるが、これらに限定されるものではない。)；

界面活性剤（例としては、塩化ベンザルコニウム、ノノキシノール 10、オクトキシノール (oxtoxynol) 9、ポリソルベート 80、ラウリル硫酸ナトリウムおよびモノパルミチン酸ソルビタンなどがあるが、これらに限定されるものではない。)；

懸濁剤（例としては、寒天、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カオリン、メチルセルロース、トラガカントおよび *veegum* などがあるが、これらに限定されるものではない。)；

10

甘味剤（例としては、アスパルテーム、デキストロース、グリセロール、マンニトール、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム、ソルビトールおよびショ糖などがあるが、これらに限定されるものではない。)；

錠剤抗付着剤（例としては、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクなどがあるが、これらに限定されるものではない。)；

錠剤結合剤（例としては、アカシア、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、圧縮性糖、エチルセルロース、ゼラチン、液体ブドウ糖、メチルセルロース、非架橋ポリビニルピロリドンおよびアルファ化デンプンなどがあるが、これらに限定されるものではない。)；

20

錠剤およびカプセル剤希釈剤（例としては、リン酸水素カルシウム、カオリン、乳糖、マンニトール、微結晶性セルロース、粉末セルロース、沈殿炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、ソルビトールおよびデンプンなどがあるが、これらに限定されるものではない。)；

錠剤コーティング剤（例としては、液体ブドウ糖、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースおよびセラックなどがあるが、これらに限定されるものではない。)；

錠剤直接圧縮添加物（例としては、リン酸水素カルシウムなどがあるが、これに限定されるものではない。)；

30

錠剤崩壊剤（例としては、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、微結晶性セルロース、ポラクリリンカリウム、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウムおよびデンプンなどがあるが、これらに限定されるものではない。)；

錠剤滑剤（例としては、コロイド状シリカ、トウモロコシデンプンおよびタルクなどがあるが、これらに限定されるものではない。)；

錠剤滑沢剤（例としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、ステアリン酸およびステアリン酸亜鉛などがあるが、これらに限定されるものではない。)；

錠剤／カプセル剤不透明化剤（例としては、二酸化チタンなどがあるが、これに限定されるものではない。)；

40

錠剤艶出し剤（例としては、カルナウバロウおよび白色ロウなどがあるが、これらに限定されるものではない。)；

増粘剤（例としては、蜜ロウ、セチルアルコールおよびパラフィンなどがあるが、これらに限定されるものではない。)；

等張化剤（例としてはデキストロースおよび塩化ナトリウムなどがあるが、これらに限定されるものではない。)；

粘度上昇剤（例としては、アルギン酸、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウムおよびトラガカントなどがあるが、これらに限定されるものではない。)；および

50

湿展剤（例としては、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、レシチン、モノオレイン酸ソルビトール、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールおよびステアリン酸ポリオキシエチレンなどがあるが、これらに限定されるものではない。）。

【0338】

本発明の医薬組成物は下記のとおり説明できる。

【0339】

滅菌静注用溶液：所望の本発明の化合物の5mg/mL溶液は、滅菌注射用水を使用して製造でき、必要ならばpHを調節する。溶液を、投与のために、滅菌5%デキストロースで1から2mg/mLに希釈し、約60分間に亘る静脈内注入として投与する。

【0340】

静注用凍結乾燥粉末：滅菌製剤を（i）凍結乾燥粉末としての所望の本発明の化合物100から1000mg、（ii）クエン酸ナトリウム32から327mg/mL、および、（iii）デキストラン40 300から3000mgで製造できる。製剤を、滅菌注射用食塩水または5%デキストロースで10から20mg/mLの濃度に再生し、それをさらに食塩水または5%デキストロースで0.2から0.4mg/mLに希釈し、静脈内ボラスまたは15から60分間に亘る静脈注入によって投与する。

【0341】

筋注用懸濁液：筋注のために、下記の溶液または懸濁液を製造できる。

【0342】

50mg/mLの所望の水不溶性の本発明の化合物

5mg/mLのカルボキシメチルセルロースナトリウム

4mg/mLのTWEEN 80

9mg/mLの塩化ナトリウム

9mg/mLのベンジルアルコール

硬殻カプセル剤：多数の単位カプセルを、標準的な二ピース硬ゼラチンカプセルに充填することによって製造し、各々粉末有効成分100mg、乳糖150mg、セルロース50mgおよびステアリン酸マグネシウム6mgを含む。

【0343】

軟ゼラチンカプセル剤：消化可能な油、例えば大豆油、綿実油またはオリーブ油中の有効成分の混合物を調製し、容積式ポンプによって溶融ゼラチンに注入し、有効成分100mgを含む軟ゼラチンカプセルを形成する。カプセルを洗浄し、乾燥させる。有効成分は、水混和性医薬混合物を製造するために、ポリエチレングリコール、グリセリンおよびソルビトールの混合物に溶解できる。

【0344】

錠剤：多数の錠剤を、投与単位が有効成分100mg、コロイド状二酸化ケイ素0.2mg、ステアリン酸マグネシウム5mg、微結晶性セルロース275mg、デンプン11mgおよび乳糖98.8mgとなるように、慣用の方法で製造する。適切な水性および非水性コーティングを、食味の改良、見た目および安定性の改善または遅延吸収のために使用することができる。

【0345】

即時放出錠剤／カプセル剤：これらは、慣用のおよび新規な工程によって製造される固体経口製剤である。これらの形態は、薬物の即時溶解および送達のために、経口で、水無しで摂取される。有効成分は、糖、ゼラチン、ペクチンおよび甘味剤などの成分を含む液体中で混合される。これらの液体は、凍結乾燥および固体抽出技術によって固化されて、固体錠剤またはカプレットとされる。薬物化合物を粘弾性および熱弾性糖およびポリマーまたは発泡性成分と共に圧縮して、水を必要としない即時放出のための多孔性マトリックスを製造することができる。

【0346】

用量および投与

過増殖性障害および血管形成障害の治療もしくは予防に有用な化合物を評価することが

10

20

30

40

50

知られる標準的実験技術に基づき、標準的毒性試験によっておおよび哺乳動物における上記で確認した状態の治療の決定のための標準的薬理アッセイによって、おおよびこれらの結果とこれらの状態を治療するのに使用される既知の医薬の結果の比較によって、本発明の化合物の有効用量を各所望の適応症の治療のために容易に決定できる。これら状態の一つの治療で投与すべき有効成分の量は、用いられる特定の化合物および用量単位、投与形態、治療期間、治療される患者の年齢および性別および治療される状態の性質および程度などを考慮して、広範囲で変動し得る。

【0347】

投与される有効成分の総量は、一般的に約0.001mg/kgから約200mg/kg体重/日、好ましくは約0.01mg/kgから約20mg/kg/日の範囲である。10
臨床的に有用な投与スケジュールは、1日1から3回の投与から4週間毎に1回の投与の範囲である。さらに、患者が一定期間薬物を投与されない「休薬日」が、薬理効果と耐容性の全体的バランスのために有益であり得る。単位用量は約0.5mgから約1500mgの有効成分を含み、1日1回以上または1日1回未満投与し得る。静脈注射、筋肉注射、皮下注射および非経口注射および点滴法などの注射による投与のための平均1日用量は、好ましくは0.01から200mg/kg総体重である。平均1日直腸投与法は、好ましくは0.01から200mg/kg総体重である。平均1日膣投与法は、好ましくは0.01から200mg/kg総体重である。平均1日局所投与法は、好ましくは1日1から4回投与で0.1から200mgである。経皮濃度は、好ましくは0.01から200mg/kgの1日用量を維持するのに必要なものである。平均1日吸入投与法は、好ましくは0.01から100mg/kg総体重である。20

【0348】

当然のことながら、各患者についての特定の開始および連続投与法は、担当診断医によって決定される状態の性質および重度、用いる特定の化合物の活性、患者の年齢および全身状態、投与時間、投与経路、薬物排泄速度、薬物併用などに従って変わる。所望の処置方法および本発明の化合物またはその医薬として許容される塩またはエステルまたは組成物の投与回数は、従来の治療試験を使用して当業者が決定できる。

【0349】

併用療法

本発明の化合物を、単一の医薬としてまたは組み合わせが許容されない有害効果を生じないとき1以上の他の医薬と組み合わせて投与することができる。その組み合わせる医薬は、例えば血液腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移の治療のための抗増殖性効果を有する他の医薬および/または望まない副作用の処置剤であり得る。本発明はまたこのような組み合わせ剤に関する。30

【0350】

本発明の組成物とともに使用するのに好適な他の抗過増殖剤は、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition), Molinoffら編, McGraw-Hill発行, 1225-1287頁, (1996) (参照によって本明細書に組み込まれる)において腫瘍性疾患の治療に使用することが認められている化合物、特に上記で定義の(化学療法)抗癌剤である。場合によっては、その組み合わせは、固定されない組み合わせまたは固定用量の組み合わせであることができる。40

【0351】

特定の薬理特性または医薬特性を調べる方法は当業者に周知である。

【0352】

本明細書に記載された実施例化合物の試験実験は本発明を説明するためのものであり、本発明は記載の実施例に限定されるものではない。

【0353】

当業者には明らかなように、本発明は、本明細書に記載の特定の実施形態に限定されるものではなく、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の精神および範囲内にあ50

る当該実施形態の全ての変形形態を包含する。

【0354】

下記の実施例は、本発明をより詳細に説明するものであり、本発明を制限するものではない。製造が明瞭に記載されていない本発明によるさらなる化合物は、同様の方法で製造することができる。

【0355】

実施例に記載される化合物およびその塩は、本発明の好ましい実施形態ならびに具体例により開示される本発明による式 (I) の化合物の残基の全ての下位組み合わせを包含する請求項を代表するものである。

【0356】

実験の部の「による」という用語は、言及されている手順が「と同様に」使用されるべきであるという意味で使用される。

【0357】

実験の部

本文中で説明されていない場合に限り、本章および中間体実施例および実施例セクションにおいて使用される略称を下記の表に列記している。

【表 1】

略称	意味
AcOH	酢酸 (エタン酸)
ACN	アセトニトリル
aq.	水系
Boc	t-ブトキシカルボニル
br	広い
CI	化学イオン化
d	二重線
DAD	ダイオードアレイ検出器
DBU	1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデカ-7-エン
DCM	ジクロロメタン
dd	二重線-二重線
DIAD	ジイソプロピル(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボキシレート
DIPEA	N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン
DMA	ジメチルアセトアミド
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチル スルホキシド
dt	二重三重線
ELSD	蒸発光散乱検出器
Et ₃ N	N,N-ジエチルエタンアミン

10

20

30

40

EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
eq.	当量
ESI	エレクトロスプレー(ES)イオン化
h	時間
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド・ヘキサフルオロホスフェート
HCl	塩酸
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
KO ^t Bu	カリウム tert-ブトキシド
LC-MS	液体クロマトグラフィー質量分析
m	多重線
mCPBA	メタ-クロロ過安息香酸
min	分
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
MS	質量分析
NaCl	塩化ナトリウム
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウムまたは 重炭酸ナトリウム
NMR	核磁気共鳴スペクトル測定:化学シフト(δ)は ppm 単

10

20

30

40

	位で提供される。別段の断りがない限り、化学シフトは、DMSO シグナルを 2.50ppm に設定することで補正した。
PDA	フォトダイオードアレイ
Pd/C	パラジウム/炭素
q	四重線
r.t.または rt または RT	室温、代表的には 18℃から 23℃の範囲
Rt	保持時間(HPLC もしくは UPLC で測定したもの)(単位:分)
s	一重線
SIBX	安定化 2-ヨードキシ安息香酸
SM	原料
SQD	シングル四重極質量検出器
t	三重線
T3P	2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスフィナン 2, 4, 6-トリオキシド
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド
td	三重二重線
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
UPLC	超高性能液体クロマトグラフィー

10

20

30

40

他の略称は、自体が当業者に慣用的な意味を有する。

【0359】

本明細書に記載の本発明の各種態様を、下記の実施例によって説明するが、これら実施例はいかなる意味においても本発明を限定するものではない。

【0360】

波形結合（

【化50】



10

【0361】

）は、構造式において、それが結合している相当するキラル中心での立体異性体の混合物を示すのに用いられる。あるいは、構造式において、それが結合している相当するキラル中心での立体異性体の混合物を示すのに、単結合（

【化51】



20

【0362】

）を用いることもできる。単離された立体異性体は、キラル中心の絶対配置が決定されていない場合、異性体n（例えば異性体1、異性体2）として識別される。絶対配置の決定は、当業者に公知の方法、例えば結晶エナンチオマーのXRPDによって行うことができる。

【0363】

具体的実験の説明

下記の具体的実験の説明におけるNMRピークの形状は、スペクトラムで見られるように記載し、可能な高次の効果は考慮していない。マイクロ波照射を用いる反応は、ロボットユニットを搭載していても良いBiotage Initiator（登録商標）マイクロ波オープンを用いて行った。マイクロ波加熱を用いる報告の反応時間は、指定の反応温度に到達した後の固定された反応時間と理解すべきである。本発明の方法に従って製造された化合物および中間体は精製を必要とする可能性がある。有機化合物の精製は当業者に周知であり、同化合物を精製する方法がいくつか存在し得る。場合により、精製は必要ないこともある。場合により、化合物を結晶化によって精製することができる。場合により、不純物を好適な溶媒を使用して攪拌沈降させることができる。場合により、クロマトグラフィー、特にフラッシュカラムクロマトグラフィーで、例えばプレバックシリカゲルカートリッジ、例えばIsolute（登録商標）FlashシリカゲルまたはIsolute（登録商標）Flash NH₂シリカゲルのようなSeparatisからのものをIsolera（登録商標）autopurifier（Biotage）および例えばヘキサン／酢酸エチルまたはDCM／メタノールの勾配などの溶離液と組み合わせ、化合物を精製し得る。場合により、例えば、好適なプレバック逆相カラムおよび水およびアセトニトリル（トリフルオロ酢酸、ギ酸またはアンモニア水溶液などの添加剤を含んでいても良い）の勾配などの溶離液と組み合わせたダイオードアレイ検出器および／またはオンラインエレクトロスプレーイオン化質量分析装置を搭載したWaters autopurifierを使用する分取HPLCによって、化合物を精製することができる

30

40

50

。場合により、上記の精製方法は、十分に塩基性または酸性の官能基を有する本発明の化合物を、例えば、十分に塩基性である本発明の化合物の場合、例えばトリフルオロ酢酸塩もしくはギ酸塩として、または十分に酸性である本発明の化合物の場合、例えばアンモニウム塩などの塩の形態で提供することができる。この種類の塩は、当業者に知られた各種方法によって、それぞれその遊離塩基形態または遊離酸形態に変換するか、後の生物アッセイで塩として使用することができる。理解すべき点として、本明細書に記載の方法で単離された本発明の化合物の特定の形態（例えば塩、遊離塩基など）は、必ずしも、当該化合物が特定の生理活性を定量するための生物アッセイに適用できる唯一の形とは限らない。

【0364】

10

下記の実施例に報告されている収率パーセントは、最低モル量で使用した原料に基づいたものである。空気および水分に感受性の液体および溶液は注射器またはカニューレを介して移し、ゴムセプタムから反応容器に導入した。商業用の試薬および溶媒を、それ以上精製せずに使用した。「減圧下に濃縮」という用語は、約 15 mmHg の最小圧での Buchi ロータリーエバポレータの使用を指す。全ての温度は摂氏（℃）で未補正で報告している。

【0365】

本発明についての理解を深めるために、下記の実施例について説明する。これらの実施例は説明のみを目的とするものであり、いかなる形でも本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。本明細書で挙げられた刊行物はいずれも、参照によりその全体が本明細書に包含される。

20

【0366】

分析 LC-MS 条件

後段の具体的実験説明で提供された LC-MS データは、（別段の断りがない限り）次の条件を指すものである。

【表 2】

システム	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001 または ZQ4000	
カラム:	Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm	10
溶媒:	A1 = 水 + 0.1 体積%ギ酸(99%) A2 = 水 + 0.2 体積%アンモニア(32%)	
	B1 = アセトニトリル	
勾配:	0-1.6 分 1-99% B, 1.6-2.0 分 99% B	20
流量:	0.8 mL/分	
温度:	60°C	
注入量:	2.0 µl	
検出:	DAD 走査範囲 210-400 nm → ピーク表	30
	ELSD	
方法	MS ESI+, ESI- Switch → 各種走査範囲(Report Header) 方法 1: A1 + B1 = C:\MassLynx\Mass_100_1000.flp 方法 2: A1 + B1 = C:\MassLynx\NH ₃ _Mass_100_1000.flp	40

【0367】

分取 H P L C 条件

後段の具体的実験説明における「分取 H P L C による精製」は、（別段の断りがない限り）次の条件を指すものである。

【 0 3 6 8 】

分析（前分析および後分析：方法 A）：

【表 3】

システム	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
カラム:	Acquity BEH C18 1.7 50x2.1mm
溶媒:	A = 水 + 0.1 体積%ギ酸(99%)
	B = アセトニトリル
勾配:	0-1.6 分 1-99% B, 1.6-2.0 分 99% B
流量:	0.8 mL/分
温度:	60°C
注入量:	2.0 µl
検出:	DAD 走査範囲 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, 走査範囲 160-1000 m/z
	ELSD
方法	Purify_pre.flp Purify_post.flp

10

20

30

【 0 3 6 9 】

分析（前分析および後分析：方法 B）：

40

【表 4】

システム	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
カラム:	Acquity BEH C18 1.7 50x2.1mm
溶媒:	A = 水 + 0.2 体積%アンモニア (32%)
	B = アセトニトリル
勾配:	0-1.6 分 1-99% B, 1.6-2.0 分 99% B
流量:	0.8 mL/分
温度:	60°C
注入量:	2.0 µl
検出:	DAD 走査範囲 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, 走査範囲 160-1000 m/z
	ELSD
方法	Purify_pre.flp Purify_post.flp

10

20

30

【0370】

分取HPLC（方法酸性）：

【表 5】

システム	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
カラム:	XBridge C18 5 μ m 100x30 mm
溶媒:	A = 水 + 0.1 体積%ギ酸 (99%)
	B = アセトニトリル
勾配:	0-1 分 1% B, 1-8 分 1-99% B, 8-10 分 99% B
流量:	50 mL/min
温度:	RT
溶液:	最大 250 mg / 2.5 mL ジメチルスルホキシドまたは DMF
注入量:	1 x 2.5 mL
検出:	DAD 走査範囲 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, 走査範囲 160-1000 m/z

10

20

30

【0371】

分取HPLC（方法塩基性）：

【表 6】

システム	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
カラム:	XBridge C18 5 μ m 100x30 mm または Chromatorex RP C-18 10 μ m 125*30mm
溶媒:	A = 水 + 0.2 体積% アンモニア (32%)
	B = アセトニトリル
勾配:	0-1 分 1% B, 1-8 分 1-99% B, 8-10 分 99% B
流量:	50 mL/分
温度:	RT
溶液:	最大 250 mg / 2.5 mL ジメチルスルホキシドまたは DMF
注入量:	1 x 2.5 mL
検出:	DAD 走査範囲 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, 走査範囲 160-1000 m/z

10

20

30

【0372】

分取 HPLC (方法キラル) :

【表 7】

システム	Labomatic Pumpe: HD-5000, Labomatic SP-3000, Labocord 5000, Labomatic Labcol Vario 4000, Gilson GX-241,
カラム:	Chiralpak IB 5 μ m 250x30 mm
溶媒:	A = ACN + 0.1% DEA
	B = EtOH
流量:	50 mL/min
温度:	RT
検出:	MWD 280 nm

10

20

【0373】

フラッシュカラムクロマトグラフィー条件

後段の具体的実験説明で記載の「(フラッシュ)カラムクロマトグラフィーによる精製」は、Biotage Isolera精製システムの使用を指す。技術的詳細については、www.biotage.comの「Biotage製品カタログ」の記載を参照する。

30

【実施例】

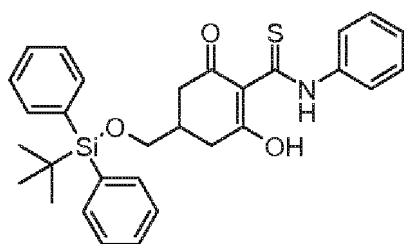
【0374】

実施例 1

(6RS)-6-(ヒドロキシメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

1-3: (4RS)-4-({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)-2-ヒドロキシ-6-オキソ-N-フェニルシクロヘキサ-1-エン-1-カルボチオアミド

【化52】



40

【0375】

(5RS)-5-({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)-3-ヒドロキシシクロヘキサ-2-エン-1-オン (20.0 g、52.6 mmol; EP 2617720に従って製造可能) およびフェニルイソチオシアネート (6.29 mL、52.6 mmol) の MeCN (90 mL) 中溶液に、3℃で DBU (13.3 mL、

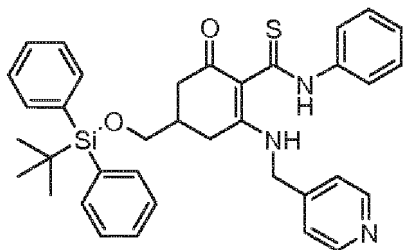
50

89. 3 mmol) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、Biotage (SNAP シリカ 340 g、EtOAc : ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た (20.1 g、74%)。

【0376】

1-2 : (4RS) - 4 - ({ [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル) - 6 - オキソ - N - フェニル - 2 - [(ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ] シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - カルボチオアミド

【化53】



10

【0377】

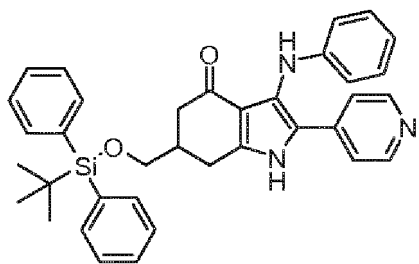
(4RS) - 4 - ({ [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル) - 2 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - N - フェニルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - カルボチオアミド (3-3 ; 20.1 g、39.0 mmol) および 4 - (メチルアミノ) ピリジン (7.92 mL、77.9 mmol) の DMA (110 mL) 中溶液を 100 °C で 2 時間加熱した。混合物を濃縮し、Biotage (SNAP シリカ 340 g、EtOAc : ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た (11.0 g、67%)。

20

【0378】

1-1 : 3 - アニリノ - 6 - ({ [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4H - インドール - 4 - オン

【化54】



30

【0379】

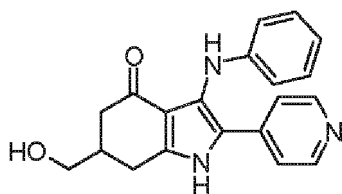
(4RS) - 4 - ({ [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル) - 6 - オキソ - N - フェニル - 2 - [(ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ] シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - カルボチオアミド (3-2 ; 11.0 g、18.2 mmol)、SIBX (45%、11.3 g、18.2 mmol) の EtOH (540 mL) 中混合物を室温で 16 時間攪拌した。Et₃N (6 mL) を加え、混合物を濃縮し、Biotage (SNAP シリカ 375 g、EtOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (7.70 g、74%)。

40

【0380】

(6RS) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4H - インドール - 4 - オン

【化 5 5】



【0381】

3-アニリノ-6-({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン(3-1; 10.0 g、17.5 mmol)およびTBFA(22.7 mL、1 M THF中溶液)のTHF(250 mL)中混合物を室温で16時間攪拌した。EtOAc(1リットル)を加え、混合物を水酸化ナトリウム(2.5%水溶液)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および溶媒除去後、残留物をBiotage(SNAPシリカ340 g、MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(4.31 g、74%)。

10

【0382】

^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.20-2.37(3H)、2.55(1H)、2.96(1H)、3.44(2H)、4.76(1H)、6.58(2H)、6.63(1H)、7.04(2H)、7.44(1H)、7.47(2H)、8.41(2H)、11.91(1H)。

20

【0383】

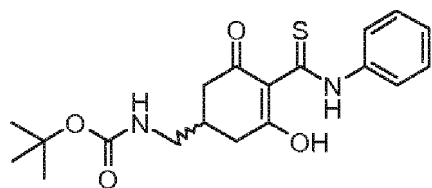
実施例 2

tert-ブチル[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルカーバメート

2-2: tert-ブチル{ [(1RS)-3-ヒドロキシ-5-オキソ-4-(フェニルカルバモチオイル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル]メチル }カーバメート

【化 5 6】

30



【0384】

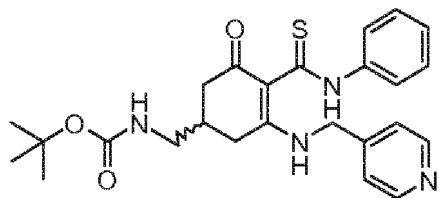
tert-ブチル{ [(1RS)-3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エン-1-イル]メチル }カーバメート(1.00 g、4.14 mmol; から市販FCH Group Company)およびフェニルイソチオシアネート(496 μ L、4.14 mmol)のMeCN(50 mL)中溶液に、DBU(619 μ L、4.14 mmol)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。酢酸エチルを加え、混合物を塩酸(1 M)で抽出し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過後、混合物を濃縮し、Biotage(SNAPシリカ100 g、EtOAc:ヘキサン)によって精製して、標題化合物を得た(353 mg、23%)。

40

【0385】

2-1: tert-ブチル({(1RS)-5-オキソ-4-(フェニルカルバモチオイル)-3-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]シクロヘキサ-3-エン-1-イル}メチル)カーバメート

【化 5 7】



【0386】

tert-ブチル [(6R,S)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル] メチルカーバメート (2-2; 353mg、938 μ mol) および 4-(メチルアミノ)ピリジン (228 μ L、2.25mmol) の EtOH (20mL) および EtOAc (20mL) 中溶液を 90℃ で 6 時間加熱した。混合物を濃縮し、Biota (SNAPシリカ 100g、EtOAc:ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た (84mg、19%)。

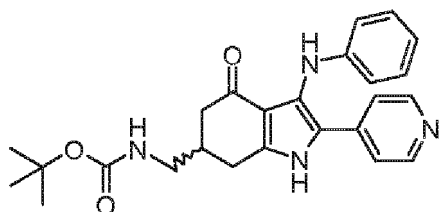
10

【0387】

tert-ブチル [(6R,S)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル] メチルカーバメート

20

【化 5 8】



【0388】

tert-ブチル ([(1R,S)-5-オキソ-4-(フェニルカルバモチオイル)-3-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]シクロヘキサ-3-エン-1-イル] メチル) カーバメート (2-1; 80mg、171 μ mol)、過酸化水素 (34% 水溶液、31 μ L、343 μ mol) の DMSO (1mL) 中混合物を 90℃ で 16 時間加熱した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (20mg、27%)。

30

【0389】

^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.40 (9H)、2.20-2.33 (2H)、2.59-2.65 (2H)、2.92 (1H)、3.04 (2H)、6.57 (2H)、6.83 (1H)、7.04 (3H)、7.42 (1H)、7.46 (2H)、8.41 (2H)、11.91 (1H)

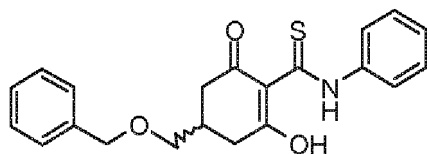
40

実施例 3

(6R,S)-6-[(ベンジルオキシ)メチル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

3-2: (4R,S)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-2-ヒドロキシ-6-オキソ-N-フェニルシクロヘキサ-1-エン-1-カルボチオアミド

【化 5 9】



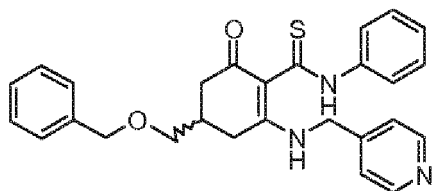
【0390】

(5R,6S)-5-[(ベンジルオキシ)メチル]-3-ヒドロキシシクロヘキサ-2-エン-1-オン (350 mg、1.51 mmol; Archiv der Pharmazie, 1979, 312 (3), p. 240-247 に従って製造可能) および フェニルイソチオシアネート (200 μ L、1.67 mmol) の MeCN (1 mL) 中溶液に、DBU (300 μ L、2.01 mmol) を加え、混合物を室温で 18 時間攪拌した。塩酸 (1 M) を加え、混合物をジエチルエーテルで抽出し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過後、混合物を濃縮し、シリカでのカラムクロマトグラフィー (DCM) によって精製して、標題化合物を得た (420 mg、76%)。

【0391】

3-1: (4R,5S)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-6-オキソ-N-フェニル-2-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]シクロヘキサ-1-エン-1-カルボチオアミド

【化 6 0】



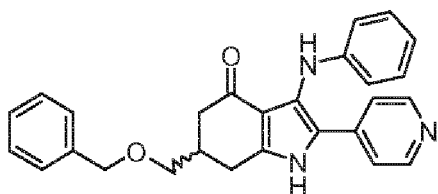
【0392】

(4R,5S)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-2-ヒドロキシ-6-オキソ-N-フェニルシクロヘキサ-1-エン-1-カルボチオアミド (3-2; 400 mg、1.09 mmol) および 4-(メチルアミノ)ピリジン (130 mg、1.20 mmol) の EtOH (2 mL) 中溶液を 100 $^{\circ}$ C で 3 時間加熱した。混合物を濃縮し、シリカでのカラムクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製して、標題化合物を得た (340 mg、68%)。

【0393】

(6R,7S)-6-[(ベンジルオキシ)メチル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

【化 6 1】



【0394】

(4R,5S)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-6-オキソ-N-フェニル-2-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]シクロヘキサ-1-エン-1-カルボチオアミド (3-1; 300 mg、656 μ mol)、過酸化水素 (35% 水溶液、120 μ L、1.37 mmol) の EtOH (1 mL) 中混合物を、80 $^{\circ}$ C で 10 分間加熱した。混合物を濃縮し、シリカでのカラムクロマトグラフィー (EtOAc:ジエチルエーテル) によ

って精製して、標題化合物を得た（66 mg、21%）。

【0395】

^1H NMR（400 MHz、 CDCl_3 ） δ ppm 2.25（2H）、2.50（1H）、2.68（1H）、2.98（1H）、3.41（2H）、4.45（2H）、6.51（2H）、6.56（1H）、6.97（2H）、7.20–7.42（8H）、8.34（2H）、11.83（1H）。

【0396】

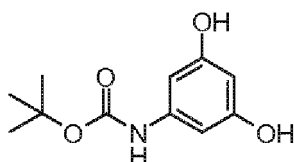
実施例4

tert-ブチル〔（6RS）-4-オキソ-3-（フェニルアミノ）-2-（ピリジン-4-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル〕カーバメート

10

4-4：tert-ブチル（3,5-ジヒドロキシフェニル）カーバメート

【化62】



【0397】

5-アミノレゾルシノール（75 g、600 mmol；CAS番号20734-67-2）のTHF（1.5リットル）中溶液を攪拌しながら、それに室温でTEA（102 mL、720 mmol）を加え、次に（Boc）₂O（130.8 g、600 mmol）をゆっくり滴下した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応完了後（TLC）、反応混合物を減圧下に濃縮し、水を残留物に加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮して、シリカクロマトグラフィー後に所望の生成物（68 g、51%）を得た。

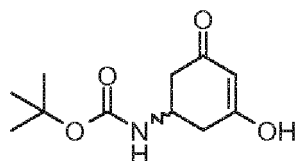
20

【0398】

4-3：tert-ブチル〔（1RS）-3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エン-1-イル〕カーバメート

【化63】

30



【0399】

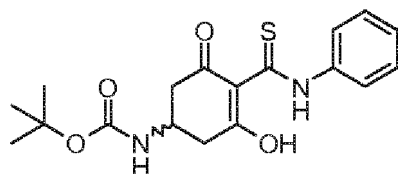
0.1 M NaOH溶液（500 mL）中の化合物3（50 g）に、パール装置を用いて室温で10% Pd/C（15 g）を加えた。反応物を、60℃で16時間にわたりH₂（約1.72 MPa（250 psi））で水素化した。反応完了後（TLC）、反応混合物をセライト床で濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮して、粗生成物を得た。固体残留物をジエチルエーテル中で再結晶して、所望の生成物を得た（7.0 g、14%）。

40

【0400】

4-2：tert-ブチル〔（1RS）-3-ヒドロキシ-5-オキソ-4-（フェニルカルバモチオイル）シクロヘキサ-3-エン-1-イル〕カーバメート

【化 6 4】



【0 4 0 1】

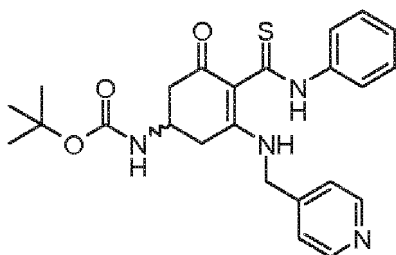
tert-ブチル [(1RS) - 3 - ヒドロキシ - 5 - オキソシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル] カーバメート (4 - 3 ; 5.0 g、22.0 mmol) およびフェニルイソチオシアネート (2.63 mL、22.0 mmol) の MeCN (50 mL) 中溶液に、3℃で DBU (7.50 mL、50.3 mmol) を加え、混合物を室温で 64 時間攪拌した。混合物を濃縮し、Biotage (SNAP シリカ 340 g、EtOAc : ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た (4.02 g、50%)。

10

【0 4 0 2】

4 - 1 : tert-ブチル { (1RS) - 5 - オキソ - 4 - (フェニルカルバモチオイル) - 3 - [(ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ] シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル } カーバメート

【化 6 5】



20

【0 4 0 3】

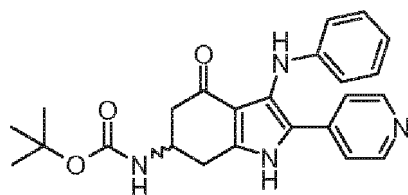
tert-ブチル [(1RS) - 3 - ヒドロキシ - 5 - オキソ - 4 - (フェニルカルバモチオイル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル] カーバメート (4 - 2 ; 1.33 g、3.67 mmol) および 4 - (メチルアミノ) ピリジン (731 μL、7.34 mmol) の DMA (10 mL) 中溶液を、130℃で 2 時間加熱した。混合物を濃縮し、Biotage (SNAP シリカ 100 g、MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (945 mg、57%)。

30

【0 4 0 4】

tert-ブチル [(6RS) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] カーバメート

【化 6 6】



40

【0 4 0 5】

tert-ブチル { (1RS) - 5 - オキソ - 4 - (フェニルカルバモチオイル) - 3 - [(ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ] シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル } カーバメート (4 - 1 ; 940 mg、2.08 mmol)、過酸化水素 (34% 水溶液、374 μL、4.15 mmol) の MeOH (50 mL) 中混合物を 80℃で 6 時間加熱した。

50

混合物を濃縮し、Biotage (SNAPシリカ100g、MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た(600mg、69%)。

【0406】

^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.41 (9H)、2.39–2.49 (2H)、2.81 (1H)、3.15 (1H)、4.02 (1H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.28 (1H)、7.44 (1H)、7.46 (2H)、8.42 (2H)、11.97 (1H)。

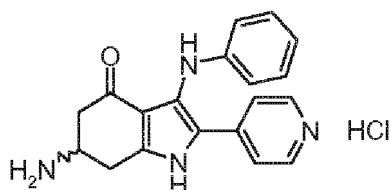
【0407】

実施例5

(6RS)–6–アミノ–3–アニリノ–2–(ピリジン–4–イル)–1, 5, 6, 7–テトラヒドロ–4H–インドール–4–オン塩酸塩

10

【化67】



【0408】

tert-ブチル [(6RS)–4–オキソ–3–(フェニルアミノ)–2–(ピリジン–4–イル)–4, 5, 6, 7–テトラヒドロ–1H–インドール–6–イル] カーバメート (4; 400mg、956 μmol) およびHCl/ジオキサン (10mL、1M) の混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮して、標題化合物を得た (412mg、粗取得物)。

20

【0409】

^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.73 (2H)、3.14 (1H)、3.48 (1H)、3.94 (1H)、6.72 (2H)、6.76 (1H)、7.13 (2H)、7.89 (2H)、8.04 (1H)、8.48 (3H)、8.63 (2H)、13.16 (1H)。

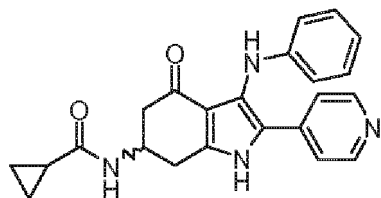
【0410】

30

実施例6

N–[(6RS)–4–オキソ–3–(フェニルアミノ)–2–(ピリジン–4–イル)–4, 5, 6, 7–テトラヒドロ–1H–インドール–6–イル] シクロプロパンカルボキサミド

【化68】



40

【0411】

4–[(6RS)–6–アンモニオ–4–オキソ–3–(フェニルアミノ)–4, 5, 6, 7–テトラヒドロ–1H–インドール–2–イル] ピリジニウムクロライド (5; 83mg、212 μmol) およびシクロプロパンカルボニルクロライド (39 μL 、424 μmol) のピリジン (2mL) 中混合物を、室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (26mg、32%)。

【0412】

^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.61–0.73 (4H)

50

、1. 57 (1H)、2. 42-2. 56 (2H)、2. 87 (1H)、3. 17 (1H)、4. 33 (1H)、6. 60 (2H)、6. 64 (1H)、7. 05 (2H)、7. 45 (1H)、7. 47 (2H)、8. 42 (2H)、8. 45 (1H)、11. 97 (1H)。

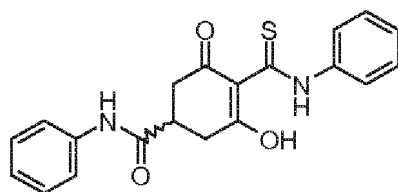
【0413】

実施例7

(6RS)-4-オキソ-N-フェニル-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド 7-2: (1RS)-3-ヒドロキシ-5-オキソ-N-フェニル-4-(フェニルカルバモチオイル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキサミド

10

【化69】



【0414】

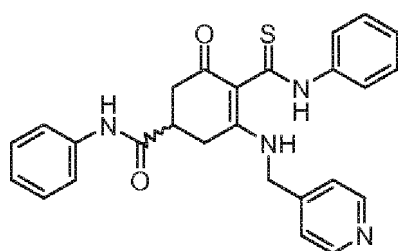
メチル(1RS)-3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(630mg、3.70mmol; FCH Group Companyから市販)およびフェニルイソチオシアネート(443μL、3.72mmol)のMeCN(5.7mL)中溶液に、3℃でDBU(867μL、5.81mmol)を加え、混合物を室温で24時間攪拌した。混合物を濃縮し、Biotage(SNAPシリカ100g、EtOAc:ヘキサン)によって精製して、標題化合物を得た(93mg、7%)。

20

【0415】

7-1: (1RS)-5-オキソ-N-フェニル-4-(フェニルカルバモチオイル)-3-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキサミド

【化70】



30

【0416】

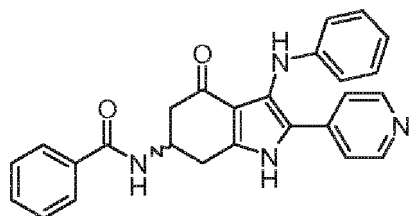
(1RS)-3-ヒドロキシ-5-オキソ-N-フェニル-4-(フェニルカルバモチオイル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキサミド(7-2; 90mg、246μmol)および4-(メチルアミノ)ピリジン(50μL、491μmol)のDMA(800μL)中溶液を120℃で1.5時間加熱した。混合物を濃縮し、Biotage(SNAPシリカ25g、MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(67mg、60%)。

40

【0417】

(6RS)-4-オキソ-N-フェニル-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化 7 1】



【0418】

(1R,5S)-5-オキソ-N-フェニル-4-(フェニルカルバモチオイル)-3-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキサミド (7-1; 65 mg、142 μmol)、過酸化水素 (34%水溶液、26 μL 、285 μmol) の MeOH (5 mL) 中混合物を 80 °C で 16 時間加熱した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (14 mg、23%)。

10

【0419】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.52–2.57 (2H)、2.65 (1H)、3.14 (2H)、6.59 (2H)、6.64 (1H)、7.01–7.09 (3H)、7.32 (2H)、7.46 (1H)、7.48 (2H)、7.62 (2H)、8.43 (2H)、10.07 (1H)、12.00 (1H)。

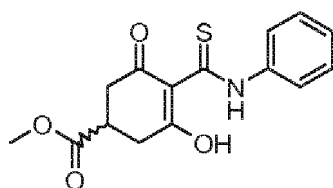
20

【0420】

実施例 8

メチル (6R,5S)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート

8-2: メチル (1R,5S)-5-オキソ-4-(フェニルカルバモチオイル)-3-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート
【化 7 2】



30

【0421】

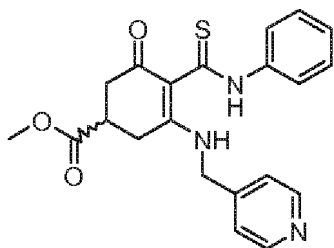
メチル (1R,5S)-3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (630 mg、3.70 mmol; FCH Group Company から市販) および フェニルイソチオシアネート (443 μL 、3.72 mmol) の MeCN (5.7 mL) 中溶液に、3 °C で DBU (867 μL 、5.81 mmol) を加え、混合物を室温で 24 時間攪拌した。混合物を濃縮し、Biotage (SNAPシリカ 100 g、EtOAc:ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た (216 mg、19%)。

40

【0422】

8-1: メチル (1R,5S)-5-オキソ-4-(フェニルカルバモチオイル)-3-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート

【化 7 3】



【0 4 2 3】

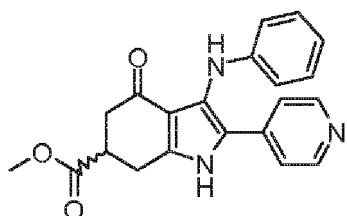
メチル (1 R S) - 5 - オキソ - 4 - (フェニルカルバモチオイル) - 3 - [(ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ] シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (8 - 2 ; 3 . 0 0 g、9 . 8 3 m m o l) および 4 - (メチルアミノ) ピリジン (2 . 0 m L、1 9 . 6 m m o l) のジオキサン (1 5 m L) 中溶液を、1 2 0 °C で 1 . 5 時間加熱した。混合物を濃縮し、B i o t a g e (S N A P シリカ 3 4 0 g、M e O H : D C M) によって精製して、標題化合物を得た (2 . 7 1 g、7 0 %)。

10

【0 4 2 4】

メチル (6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート

【化 7 4】



20

【0 4 2 5】

メチル (1 R S) - 5 - オキソ - 4 - (フェニルカルバモチオイル) - 3 - [(ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ] シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (8 - 1 ; 2 . 7 0 m g、6 . 8 3 m m o l)、過酸化水素 (3 4 % 水溶液、1 . 2 3 m L、1 3 . 7 m m o l) の M e O H (5 0 m L) 中混合物を 8 0 °C で 1 6 時間加熱した。混合物を濃縮し、B i o t a g e (S N A P シリカ 1 0 0 g、M e O H : D C M) によって精製して、標題化合物を得た (1 . 4 2 g、5 8 %)。

30

【0 4 2 6】

^1H NMR (4 0 0 M H z、D M S O - d_6) δ p p m 2 . 5 6 - 2 . 6 2 (2 H)、3 . 0 9 - 3 . 2 1 (2 H)、3 . 3 7 (1 H)、3 . 6 4 (3 H)、6 . 5 7 (2 H)、6 . 6 3 (1 H)、7 . 0 4 (2 H)、7 . 4 4 - 7 . 4 9 (3 H)、8 . 4 2 (2 H)、1 2 . 0 0 (1 H)。

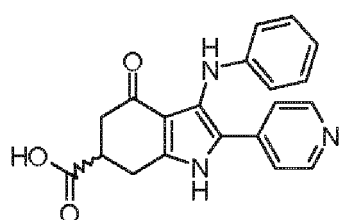
【0 4 2 7】

実施例 9

(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸

40

【化 7 5】



【0 4 2 8】

50

メチル(6*R,S*)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-6-カルボキシレート(8; 2.70 g、7.47 mmol)、水酸化カリウム(29.9 mL、4 M水溶液)、THF(29.7 mL)およびMeOH(29.7 mL)の混合物を室温で10分間攪拌した。塩酸(39.8 mL、3 M)を加え、混合物を濃縮した。沈殿を水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を得た(2.52 g、97%)。

【0429】

¹H NMR(400 MHz、DMSO-*d*₆) δ ppm 2.60(2H)、3.17(2H)、3.27(1H)、6.63(2H)、6.69(1H)、7.08(2H)、7.63(2H)、7.77(1H)、8.50(2H)、12.39(1H)、12.65(1H)。

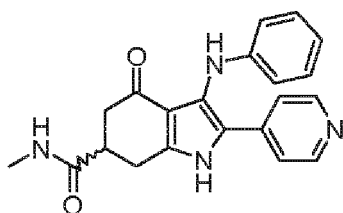
10

【0430】

実施例10

(6*R,S*)-*N*-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-6-カルボキサミド

【化76】



20

【0431】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-6-カルボン酸(9; 50 mg、144 μmol)、DMF(2 mL)、DIPEA(75 μL、432 μmol)、*N*-メタンアミン(216 μL、2 M THF中溶液)およびT3P(130 μL、50% DMF中溶液)を含む混合物を室温で3日間攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAcを加え、炭酸水素ナトリウムで洗浄し、濾過し、乾燥させて、標題化合物を得た(40 mg、73%)。

30

【0432】

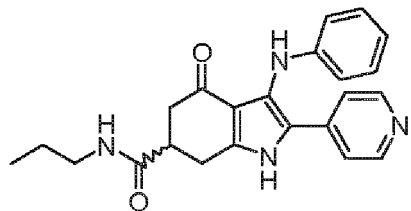
¹H NMR(400 MHz、DMSO-*d*₆) δ ppm 2.38(1H)、2.55(1H)、2.61(3H)、2.95-3.11(3H)、6.58(2H)、6.63(1H)、7.04(2H)、7.45(2H)、7.48(1H)、7.95(1H)、8.41(2H)、11.97(1H)。

【0433】

実施例11

(6*R,S*)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-*N*-プロピル-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-6-カルボキサミド

【化77】



40

【0434】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インドール-6-カルボン酸(9; 47 mg、134 μmol)

50

、DMF（2 mL）、DIPEA（70 μ L、401 μ mol）、プロパン-1-アミン（33 μ L、402 μ mol）およびT3P（121 μ L、50% DMF中溶液）を含む混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、DCMを加え、炭酸水素ナトリウムで洗浄し、濾過し、乾燥させて、標題化合物を得た（34 mg、61%）。

【0435】

^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ ppm 0.86（3H）、1.42（2H）、2.38（1H）、2.55（1H）、2.95–3.11（5H）、6.58（2H）、6.63（1H）、7.04（2H）、7.45（2H）、7.47（1H）、7.98（1H）、8.42（2H）、11.97（1H）。

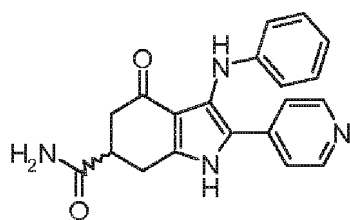
【0436】

10

実施例 12

（6RS）-4-オキソ-3-（フェニルアミノ）-2-（ピリジン-4-イル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化78】



20

【0437】

4-オキソ-3-（フェニルアミノ）-2-（ピリジン-4-イル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸（9；50 mg、144 μ mol）、DMF（2 mL）、DIPEA（75 μ L、432 μ mol）、アンモニア（863 μ L、0.5 M水溶液）およびT3P（130 μ L、50% DMF中溶液）を含む混合物を室温で3日間攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAcを加え、炭酸水素ナトリウムで洗浄し、濾過し、乾燥させて、標題化合物を得た（40 mg、76%）。

【0438】

^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ ppm 2.41（1H）、2.54（1H）、2.98–3.11（3H）、6.58（2H）、6.63（1H）、7.01（1H）、7.04（2H）、7.44（1H）、7.47（2H）、7.49（1H）、8.41（2H）、12.00（1H）。

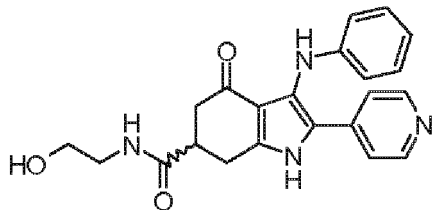
30

【0439】

実施例 13

（6RS）-N-（2-ヒドロキシエチル）-4-オキソ-3-（フェニルアミノ）-2-（ピリジン-4-イル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化79】



40

【0440】

4-オキソ-3-（フェニルアミノ）-2-（ピリジン-4-イル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸（9；50 mg、144 μ mol）、DMF（2 mL）、DIPEA（75 μ L、432 μ mol）、N-メタンアミン（2

50

16 μ L、2 M THF中溶液) および T3P (65 μ L、50% DMF中溶液) を含む混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、炭酸水素ナトリウムで洗浄し、濾過し、乾燥させて、標題化合物を得た (34 mg、54%)。

【0441】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.38 (1H)、2.54 (1H)、2.97–3.19 (5H)、3.41 (2H)、4.75 (1H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.44 (1H)、7.47 (2H)、8.07 (1H)、8.41 (2H)、12.07 (1H)。

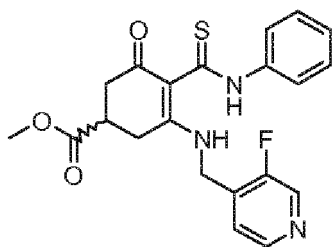
【0442】

実施例 14

メチル (6RS) – 2 – (3-フルオロピリジン-4-イル) – 4-オキソ-3- (フェニルアミノ) – 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート

14-1: メチル (1RS) – 3 – { [(3-フルオロピリジン-4-イル) メチル] アミノ} – 5-オキソ-4- (フェニルカルバモチオイル) シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート

【化80】



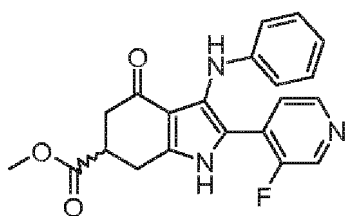
【0443】

メチル (1RS) – 5-オキソ-4- (フェニルカルバモチオイル) – 3 – [(ピリジン-4-イルメチル) アミノ] シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (8-2; 900 mg、2.95 mmol) および 1- (3-フルオロピリジン-4-イル) メタンアミン (630 μ L、5.89 mmol) のDMA (9 mL) 中溶液を加熱し120℃で1.5時間、混合物を濃縮し、によって精製してBiotage (SNAPシリカ100 g、MeOH:DCM)、標題化合物を得た (524 mg、41%)。

【0444】

メチル (6RS) – 2 – (3-フルオロピリジン-4-イル) – 4-オキソ-3- (フェニルアミノ) – 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート

【化81】



【0445】

メチル (1RS) – 3 – { [(3-フルオロピリジン-4-イル) メチル] アミノ} – 5-オキソ-4- (フェニルカルバモチオイル) シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (14-1; 500 mg、1.21 mmol)、過酸化水素 (34%水溶液、218 μ L、2.42 mmol) のMeOH (25 mL) 中混合物を80℃で2時間加熱した。混合物を濃縮し、Biotage (SNAPシリカ50 g、MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (230 mg、50%)。

【0446】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.61 (2H)、3.15 (2H)、3.39 (1H)、3.65 (3H)、6.55 (2H)、6.60 (1H)、6.99 (2H)、7.40 (1H)、7.55 (1H)、8.25 (1H)、8.51 (1H)、11.73 (1H)。

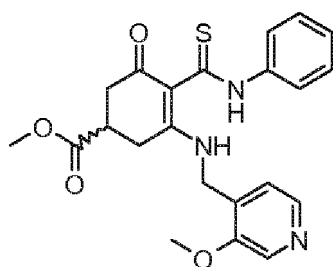
【0447】

実施例15

メチル(6RS)-2-(3-メトキシピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート

15-1:メチル(1RS)-3-{[(3-メトキシピリジン-4-イル)メチル]アミノ}-5-オキソ-4-(フェニルカルバモチオイル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート

【化82】



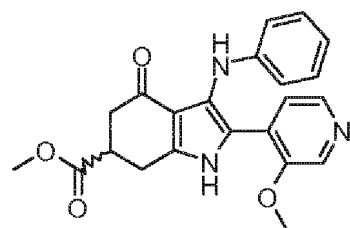
【0448】

メチル(1RS)-5-オキソ-4-(フェニルカルバモチオイル)-3-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(8-2; 900 mg、2.95 mmol)および1-(3-メトキシピリジン-4-イル)メタンアミン(814 mg、5.89 mmol)のDMA(9 mL)中溶液を120℃で1.5時間加熱した。混合物を濃縮し、Biotage(SNAPシリカ100 g、MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(754 mg、57%)。

【0449】

メチル(6RS)-2-(3-メトキシピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート

【化83】



【0450】

メチル(1RS)-3-{[(3-メトキシピリジン-4-イル)メチル]アミノ}-5-オキソ-4-(フェニルカルバモチオイル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(15-1; 720 mg、1.69 mmol)、過酸化水素(34%水溶液、305 μL 、3.38 mmol)のMeOH(33 mL)中混合物を80℃で2時間加熱した。混合物を濃縮し、Biotage(SNAPシリカ50 g、MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(234 mg、35%)。

【0451】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.59 (2H)、3.11

10

20

30

40

50

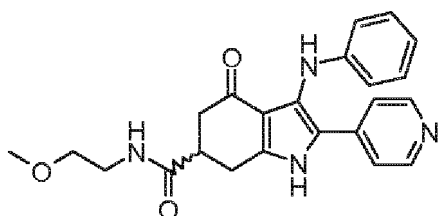
(1H)、3.20 (1H)、3.36 (1H)、3.65 (3H)、3.89 (3H)、6.52 (2H)、6.58 (1H)、6.98 (2H)、7.31 (1H)、7.41 (1H)、8.01 (1H)、8.35 (1H)、11.40 (1H)。

【0452】

実施例16

(6RS)-N-(2-メトキシエチル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化84】



10

【0453】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 70 mg、202 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (105 μL、605 μmol)、2-メトキシエタニン (53 μL、605 μmol) および T3P (181 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (45 mg、53%)。

20

【0454】

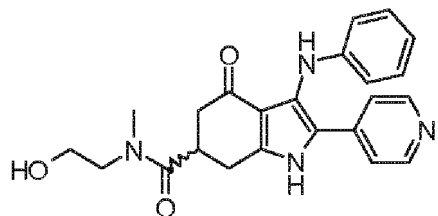
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.37 (1H)、2.54 (1H)、2.97-3.16 (3H)、3.24 (2H)、3.26 (3H)、3.36 (2H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.45 (1H)、7.46 (2H)、8.11 (1H)、8.42 (2H)、11.96 (1H)。

【0455】

実施例17

(6RS)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化85】



40

【0456】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 70 mg、202 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (105 μL、605 μmol)、2-(メチルアミノ)エタノール (49 μL、605 μmol) および T3P (181 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (53 mg、61%)。

【0457】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.30-2.38 (1H)

50

、2.46-2.57 (1H)、2.86+3.10 (3H)、2.92-3.07 (2H)、3.28-3.55 (4H)、3.64+3.72 (1H)、4.69+4.86 (1H)、6.59 (2H)、6.64 (1H)、7.05 (2H)、7.42-7.48 (3H)、8.41 (2H)、11.96 (1H)。

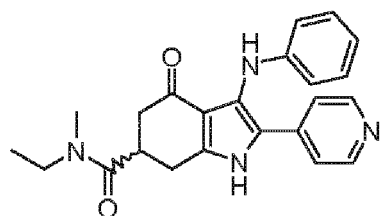
【0458】

実施例18

(6RS)-N-エチル-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化86】

10



【0459】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 70 mg、202 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (105 μL、605 μmol)、N-メチルエタナミン (52 μL、605 μmol) および T3P (181 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (56 mg、67%)。

20

【0460】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.02+1.13 (3H)、2.25-2.36 (1H)、2.46-2.59 (1H)、2.83+3.04 (3H)、2.94 (1H)、3.04 (1H)、3.22-3.47 (2H)、3.61 (1H)、6.60 (2H)、6.64 (1H)、7.05 (2H)、7.44 (1H)、7.46 (2H)、8.42 (2H)、11.95 (1H)。

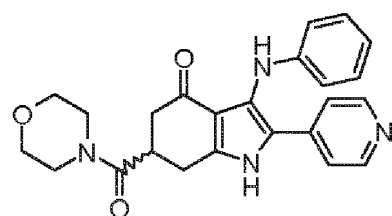
30

【0461】

実施例19

(6RS)-6-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

【化87】



40

【0462】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 70 mg、202 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (105 μL、605 μmol)、モルホリン (53 μL、605 μmol) および T3P (181 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (65 mg、73%)。

50

【0463】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.33 (1H)、2.54 (1H)、2.96 (1H)、3.05 (1H)、3.48 (2H)、3.58 (6H)、3.66 (1H)、6.59 (2H)、6.64 (1H)、7.05 (2H)、7.44 (1H)、7.46 (2H)、8.42 (2H)、11.97 (1H)。

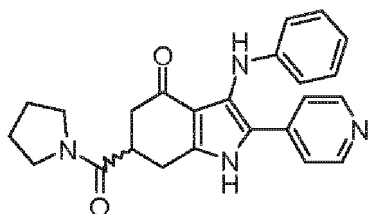
【0464】

実施例 20

(6RS)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-6-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

【化88】

10



【0465】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 70 mg、202 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (105 μL 、605 μmol)、ピロリジン (50 μL 、605 μmol) および T3P (181 μL 、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (60 mg、71%)。

20

【0466】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.79 (2H)、1.89 (2H)、2.36 (1H)、2.52 (1H)、2.96 (1H)、3.05 (1H)、3.21-3.32 (2H)、3.44 (1H)、3.52 (2H)、6.59 (2H)、6.64 (1H)、7.05 (2H)、7.43 (1H)、7.47 (2H)、8.42 (2H)、11.96 (1H)。

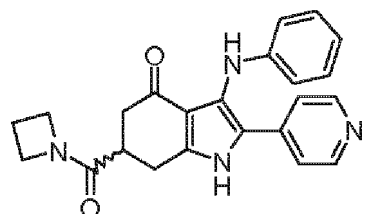
【0467】

実施例 21

(6RS)-6-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

【化89】

30



40

【0468】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 70 mg、202 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (105 μL 、605 μmol)、アゼチジン (41 μL 、605 μmol) および T3P (181 μL 、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (44 mg、54%)。

【0469】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.20 (2H)、2.32 (1H)、2.47 (1H)、2.89–3.01 (2H)、3.20 (1H)、3.87 (2H)、4.21 (2H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.42 (1H)、7.47 (2H)、8.42 (2H)、11.97 (1H)。

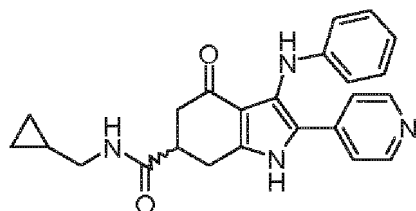
【0470】

実施例 22

(6RS)-N-(シクロプロピルメチル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化90】

10



【0471】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 70 mg、202 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (105 μL 、605 μmol)、1-シクロプロピルメタンアミン (52 μL 、605 μmol) および T3P (181 μL 、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (57 mg、67%)。

20

【0472】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.16 (2H)、0.41 (2H)、0.96 (1H)、2.38 (1H)、2.56 (1H)、2.95–3.14 (5H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.45 (1H)、7.46 (2H)、8.08 (1H)、8.41 (2H)、11.96 (1H)。

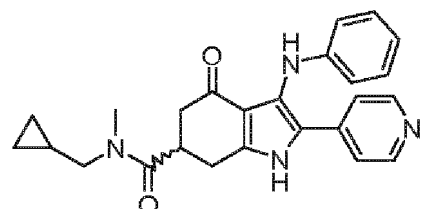
【0473】

30

実施例 23

(6RS)-N-(シクロプロピルメチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化91】



40

【0474】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 70 mg、202 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (105 μL 、605 μmol)、1-シクロプロピル-N-メチルメタンアミン (58 μL 、605 μmol) および T3P (181 μL 、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (58 mg、66%)。

【0475】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.21 + 0.26 (2H)、0.44 + 0.50 (2H)、0.96 (1H)、2.26 – 2.37 (1H)、2.45 – 2.58 (1H)、2.91 + 3.11 (3H)、2.92 – 3.08 (2H)、3.21 (1H)、3.31 (1H)、3.65 (1H)、6.60 (2H)、6.64 (1H)、7.05 (2H)、7.44 (1H)、7.46 (2H)、8.41 (2H)、11.94 (1H)。

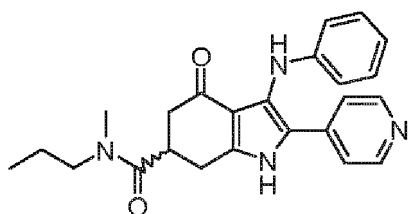
【0476】

実施例 24

(6RS) – N – メチル – 4 – オキソ – 3 – (フェニルアミノ) – N – プロピル – 2 – (ピリジン – 4 – イル) – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロ – 1H – インドール – 6 – カルボキサミド

10

【化92】



【0477】

20

4 – オキソ – 3 – (フェニルアミノ) – 2 – (ピリジン – 4 – イル) – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロ – 1H – インドール – 6 – カルボン酸 (9; 70 mg、202 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (105 μL 、605 μmol)、N – メチルプロパン – 1 – アミン (62 μL 、605 μmol) および T3P (181 μL 、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (63 mg、74%)。

【0478】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.81 + 0.86 (3H)、1.47 + 1.55 (2H)、2.24 – 2.36 (1H)、2.47 – 2.59 (2H)、2.83 + 3.04 (3H)、2.89 – 3.08 (2H)、3.19 – 3.36 (1H)、3.64 (1H)、6.60 (2H)、6.64 (1H)、7.05 (2H)、7.44 (1H)、7.46 (2H)、8.42 (2H)、11.95 (1H)。

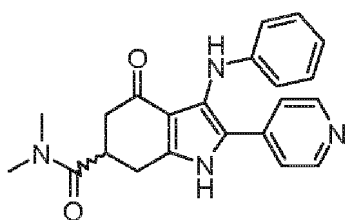
30

【0479】

実施例 25

(6RS) – N, N – ジメチル – 4 – オキソ – 3 – (フェニルアミノ) – 2 – (ピリジン – 4 – イル) – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロ – 1H – インドール – 6 – カルボキサミド

【化93】



40

【0480】

4 – オキソ – 3 – (フェニルアミノ) – 2 – (ピリジン – 4 – イル) – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロ – 1H – インドール – 6 – カルボン酸 (9; 70 mg、202 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (105 μL 、605 μmol)、N – メチルメタンアミン (302 μL 、2 M THF 中溶液) および T3P (181 μL 、50% DMF 中溶

50

液)を含む混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(53mg、67%)。

【0481】

^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.33 (1H)、2.46 (1H)、2.85 (3H)、2.95 (1H)、3.03 (1H)、3.07 (3H)、3.66 (1H)、6.59 (2H)、6.64 (1H)、7.05 (2H)、7.44 (1H)、7.46 (2H)、8.41 (2H)、11.96 (1H)。

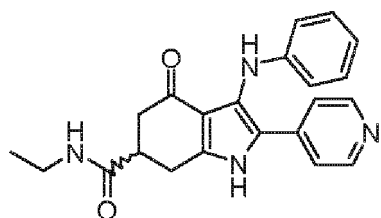
【0482】

実施例26

(6RS)-N-エチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

10

【化94】



【0483】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(9;70mg、202 μmol)、DMF(2mL)、DIPEA(105 μL 、605 μmol)、エタンアミン(302 μL 、2M THF中溶液)およびT3P(181 μL 、50%DMF中溶液)を含む混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(25mg、32%)。

20

【0484】

^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.03 (3H)、2.38 (1H)、2.55 (1H)、2.95-3.15 (5H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.45 (1H)、7.47 (2H)、7.99 (1H)、8.41 (2H)、11.96 (1H)。

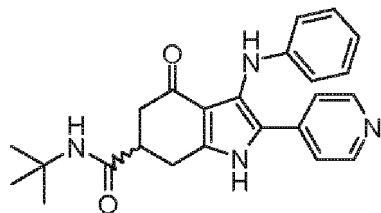
30

【0485】

実施例27

(6RS)-N-tert-ブチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化95】



40

【0486】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(9;50mg、144 μmol)、DMF(2mL)、DIPEA(75 μL 、432 μmol)、2-メチルプロパン-2-アミン(45 μL 、432 μmol)およびT3P(65 μL 、50%DMF中溶液)を含む混合物を室温で3日間攪拌した。混合物を濃縮し、炭酸水素ナトリウムを加え、

50

沈殿を濾過し、分取HPLC（塩基性法）によって精製して、標題化合物を得た（5 mg、8 %）。

【0487】

^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ ppm 1.27（9H）、2.33（1H）、2.50（1H）、2.89–3.10（3H）、6.57（2H）、6.63（1H）、7.04（2H）、7.44（1H）、7.46（2H）、7.59（1H）、8.41（2H）、11.95（1H）。

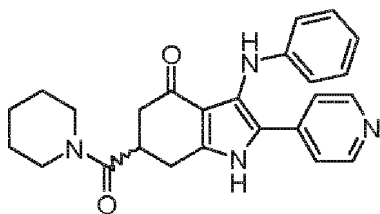
【0488】

実施例 28

（6RS）-3-（フェニルアミノ）-6-（ピペリジン-1-イルカルボニル）-2-（ピリジン-4-イル）-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

10

【化96】



20

【0489】

4-オキソ-3-（フェニルアミノ）-2-（ピリジン-4-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸（9；50 mg、144 μmol ）、DMF（2 mL）、DIPEA（75 μL 、432 μmol ）、ピペリジン（43 μL 、432 mmol ）およびT3P（130 μL 、50 % DMF中溶液）を含む混合物を室温で3日間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC（塩基性法）によって精製して、標題化合物を得た（16 mg、25 %）。

【0490】

^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ ppm 1.44（2H）、1.52（2H）、1.60（2H）、2.29（1H）、2.54（1H）、2.94（1H）、3.04（1H）、3.46（2H）、3.49（2H）、3.66（1H）、6.59（2H）、6.64（1H）、7.05（2H）、7.43（1H）、7.46（2H）、8.41（2H）、11.95（1H）。

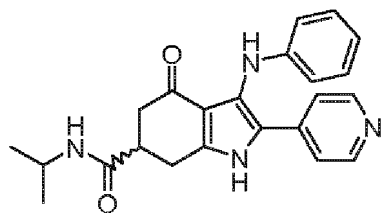
30

【0491】

実施例 29

（6RS）-4-オキソ-3-（フェニルアミノ）-N-（プロパン-2-イル）-2-（ピリジン-4-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化97】



40

【0492】

4-オキソ-3-（フェニルアミノ）-2-（ピリジン-4-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸（9；50 mg、144 μmol ）、DMF（2 mL）、DIPEA（75 μL 、432 μmol ）、プロパン-2-アミン

50

(37 μ L、432 μ mol) および T3P (65 μ L、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で3日間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (18 mg、32%)。

【0493】

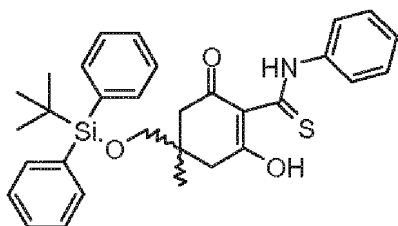
^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.06 (6H)、2.36 (1H)、2.54 (1H)、2.92–3.07 (3H)、3.84 (1H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.45 (1H)、7.46 (2H)、7.85 (1H)、8.42 (2H)、11.95 (1H)。

【0494】

実施例 30

(6RS)–6–(ヒドロキシメチル)–6–メチル–3–(フェニルアミノ)–2–(ピリジン–4–イル)–1,5,6,7–テトラヒドロ–4H–インドール–4–オン 30–3: (4RS)–4–({[tert–ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)–4–メチル–6–オキソ–N–フェニル–2–[(ピリジン–4–イルメチル)アミノ]シクロヘキサ–1–エン–1–カルボチオアミド

【化98】



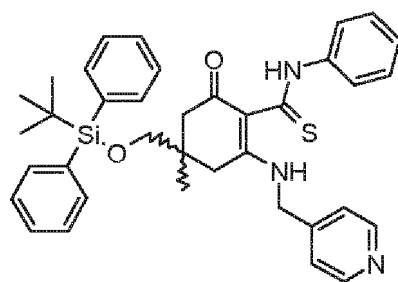
【0495】

(5RS)–5–({[tert–ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)–3–ヒドロキシ–5–メチルシクロヘキサ–2–エン–1–オン (5.00 g、12.7 mmol; に従って製造可能 Synthesis, 2014, 46(3), 381–386) およびフェニルイソチオシアネート (1.52 mL、12.7 mmol) の MeCN (25 mL) 中溶液に、3℃で DBU (1.89 mL、12.7 mmol) を加え、混合物を室温で2.5日間攪拌した。混合物を水に投入し、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過後、混合物を濃縮し、Biotage (SNAPシリカ100 g、EtOAc:ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た (5.18 g、77%)。

【0496】

30–2: (4RS)–4–({[tert–ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)–4–メチル–6–オキソ–N–フェニル–2–[(ピリジン–4–イルメチル)アミノ]シクロヘキサ–1–エン–1–カルボチオアミド

【化99】



【0497】

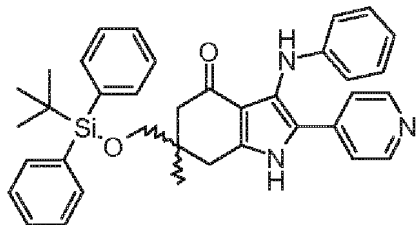
(4RS)–4–({[tert–ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)–4–メチル–6–オキソ–N–フェニル–2–[(ピリジン–4–イルメチル)アミノ]シクロヘキサ–1–エン–1–カルボチオアミド (30–3; 3.33 g、6.29 mmol)

o 1) および 4-(メチルアミノ)ピリジン (894 μ L、8.80 mmol) の DMA (16.7 mL) 中溶液を 80 $^{\circ}$ C で 2 時間加熱した。混合物を濃縮し、Biotage (SNAP シリカ 100 g、EtOAc : ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た (1.78 g、43%)。

【0498】

30-1 : (6RS)-3-アニリノ-6-({[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} メチル)-6-メチル-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

【化100】



10

【0499】

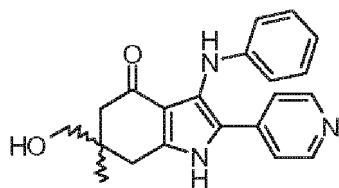
(4RS)-4-({[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} メチル)-4-メチル-6-オキソ-N-フェニル-2-[(ピリジン-4-イルメチル) アミノ]シクロヘキサ-1-エン-1-カルボチオアミド (30-2 ; 1.41 g、2.28 mmol)、SIBX (45%、1.70 g、2.73 mmol) の MeOH (32 mL) および DCM (85 mL) 中混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウムに投入し、DCM で抽出し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および濃縮後、残留物を Biotage (SNAP シリカ 100 g、EtOAc : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (662 mg、50%)。

20

【0500】

(6RS)-6-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

【化101】



30

【0501】

(6RS)-3-アニリノ-6-({[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} メチル)-6-メチル-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (30-1 ; 3.1 g、5.29 mmol) および TBAF (7.94 mL、1 M THF 中溶液) の THF (75 mL) 中混合物を 60 $^{\circ}$ C で 16 時間攪拌した。EtOAc (1 リットル) を加え、混合物を水酸化ナトリウム (2.5% 水溶液)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および溶媒除去後、残留物を Biotage (SNAP シリカ 100 g、MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (800 mg、41%)。

40

【0502】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.98 (3H)、2.08 (1H)、2.38 (1H)、2.59 (1H)、2.97 (1H)、3.27 (2H)、4.89 (1H)、6.57 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.44 (1H)、7.47 (2H)、8.41 (2H)、11.87 (1H)。

【0503】

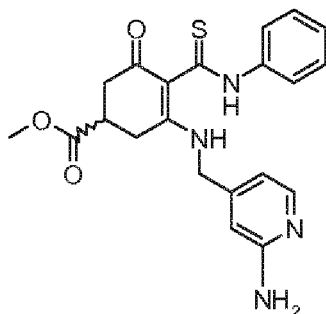
50

実施例 3 1

メチル (6 R S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート

3 1 - 1 : メチル (1 R S) - 3 - { [(2 - アミノピリジン - 4 - イル) メチル] アミノ } - 5 - オキソ - 4 - (フェニルカルバモチオイル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート

【化 1 0 2】



10

【0 5 0 4】

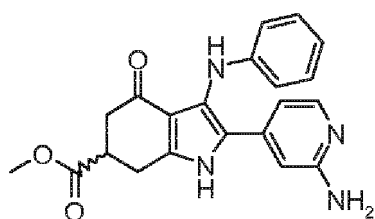
メチル (1 R S) - 5 - オキソ - 4 - (フェニルカルバモチオイル) - 3 - [(ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ] シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (8 - 2 ; 6. 0 0 g、1 9. 6 m m o l) および 4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - アミン (4. 8 4 g、3 9. 3 m m o l) の DMA (3 0 m L) 中溶液を 1 3 0 °C で 1. 5 時間加熱した。混合物を濃縮し、B i o t a g e (S N A P シリカ 3 4 0 g、M e O H : D C M) によって精製して、標題化合物を得た (4, 1 2 g、5 1 %)。

20

【0 5 0 5】

メチル (6 R S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート

【化 1 0 3】



30

【0 5 0 6】

メチル (1 R S) - 3 - { [(2 - アミノピリジン - 4 - イル) メチル] アミノ } - 5 - オキソ - 4 - (フェニルカルバモチオイル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (3 1 - 1 ; 4. 1 1 g、1 0. 0 m m o l)、過酸化水素 (3 4 % 水溶液、1. 8 1 m L、2 0. 0 m m o l) の M e O H (1 0 3 m L) 中混合物を 9 0 °C で 2 時間加熱した。混合物を濃縮し、B i o t a g e (S N A P シリカ 1 1 0 g、M e O H : D C M) によって精製して、標題化合物を得た (2. 4 0 g、6 4 %)。

40

【0 5 0 7】

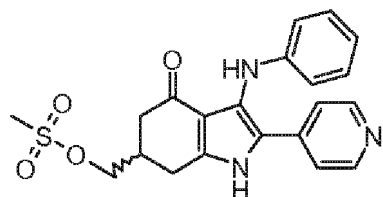
¹ H N M R (4 0 0 M H z、D M S O - d ₆) δ p p m 2. 5 2 - 2. 6 2 (2 H)、3. 0 7 (1 H)、3. 1 4 (1 H)、3. 3 3 (1 H)、3. 3 4 (3 H)、5. 7 6 (2 H)、6. 5 5 (2 H)、6. 5 7 (1 H)、6. 6 0 (1 H)、6. 6 8 (1 H)、7. 0 2 (2 H)、7. 2 4 (1 H)、7. 7 7 (1 H)、1 1. 7 9 (1 H)。

【0 5 0 8】

実施例 3 2

50

(6RS)-6-(アジドメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン
 32-1: [(6RS)-3-アニリノ-4-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルメタンスルホネート
 【化104】



10

【0509】

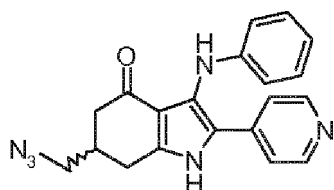
(6RS)-6-(ヒドロキシメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (1; 2.00g、6.00mmol)、メタンスルホニルクロライド (557μL、7.20mmol) のピリジン (32mL) 中混合物を室温で4時間攪拌した。MeOHを加え、混合物を濃縮し、Biotage (SNAPシリカ110g、MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (2.16g、88%)。

【0510】

(6RS)-6-(アジドメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

20

【化105】



【0511】

[(6RS)-3-phenylamino-4-oxo-2-(pyridin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-6-yl]methyl methanesulfonate (32-1; 1.00g、2.43mmol)、アジ化ナトリウム (1.58g、24.3mmol) のDMA (40mL) 中混合物を80℃で2日間攪拌した。濾過後、混合物を濃縮し、Biotage (SNAPシリカ50g、MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (865mg、99%)。

30

【0512】

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.26-2.40 (2H)、2.45-2.55 (1H)、2.71 (1H)、3.02 (1H)、3.51 (2H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.44 (1H)、7.47 (2H)、8.42 (2H)、11.96 (1H)。

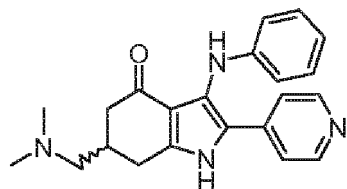
40

【0513】

実施例33

(6RS)-6-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

【化106】



【0514】

〔(6RS)-3-アニリノ-4-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル〕メチルメタンスルホネート(32-1; 50mg、122 μ mol)、N-メチルメタンアミン(243 μ L、2M THF中溶液)のDMA(1mL)中混合物を60℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(11mg、25%)。

10

【0515】

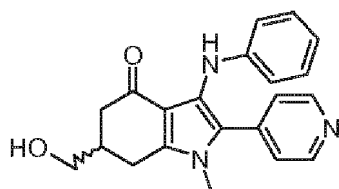
^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.15(6H)、2.17-2.24(2H)、2.27-2.47(3H)、2.58(1H)、3.01(1H)、6.58(2H)、6.63(1H)、7.04(2H)、7.44(1H)、7.46(2H)、8.41(2H)、11.91(1H)。

20

【0516】

実施例34

(6RS)-6-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン
【化107】



30

【0517】

(6RS)-6-(ヒドロキシメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン(1; 50mg、150 μ mol)、DIAD(47 μ L、240 μ mol)、トリフェニルホスフィン(63mg、240 μ mol)、MeOH(30 μ L、750 μ mol)のTHF(3mL)中混合物を室温で2.5日間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(18mg、32%)。

【0518】

^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.23-2.37(3H)、2.64(1H)、3.02(1H)、3.47(2H)、3.57(3H)、4.79(1H)、6.47(2H)、6.52(1H)、6.94(2H)、7.22(1H)、7.35(2H)、8.50(2H)。

40

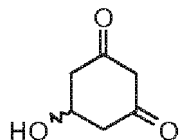
【0519】

実施例35

(6RS)-6-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシー-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

35-4: (5RS)-5-ヒドロキシシクロヘキサ-2-エン-1-オン

【化 108】



【0520】

ベンゼン-1, 3, 5-トリオール (100 g、792.96 mmol) および NaOH (31.72 g、792.96 mmol) の H₂O (1.5 リットル) 中溶液に、Rh-A1 (10%、2 g) を加えた。混合物を H₂ (約 0.41 MPa (60 psi)) 下に 30℃ で 14 時間攪拌した。TLC (DCM: MeOH = 15:1) は、原料が完全に消費されたことを示していた。固体を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を DCM: MeOH = 10:1 で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、粗 5-ヒドロキシシクロヘキサン-1, 3-ジオン (120 g) を黄色固体として得た。

10

【0521】

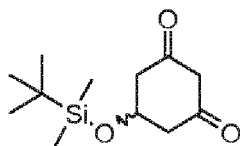
¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ ppm 4.18–4.15. (m、1 H)、3.35 (s、3 H)、2.58–2.52 (m、2 H)、2.35–2.29 (m、2 H)。

【0522】

35-3: (5RS)-5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-ヒドロキシシクロヘキサン-2-エン-1-オン

20

【化 109】



【0523】

粗 5-ヒドロキシシクロヘキサン-1, 3-ジオン (35-4; 130 g) の DMF (800 mL) 中溶液に、N₂ 下に -5℃ で NaH (80.8 g、2.02 mol) を 1 回で加えた。混合物を -5℃ で 10 分間攪拌した。次に、DMF (200 mL) 中の TBSCl (229.39 g、1.52 mol) を -5℃ で加えた。混合物を 15℃ でさらに 14 時間攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。混合物を冷却して 0℃ とし、0℃ で水によって反応停止した。水相を EA (1 リットル) で抽出した。水相を HCl 水溶液 (1 M) で pH 5 から 6 に調節した。固体を濾過して、5-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシシクロヘキサン-1, 3-ジオン (40 g) を白色固体として得た。

30

【0524】

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ ppm 4.52–4.50. (m、1 H)、3.49–3.32 (m、2 H)、2.81–2.66 (m、4 H)、0.83 (s、6 H)、0.07 (s、6 H)。

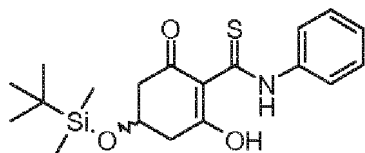
40

【0525】

35-2: (4RS)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-ヒドロキシ-6-オキソ-N-フェニルシクロヘキサン-1-エン-1-カルボチオアミド

ド

【化 1 1 0】



【0 5 2 6】

(5RS) - 5 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 3 - ヒドロキシシクロヘキサ-2-エン-1-オン (35-3; 1.00 g、4.13 mmol) およびフェニルイソチオシアネート (494 μ L、4.13 mmol) の MeCN (10 mL) 中溶液に、3℃で DBU (1.40 mL、9.38 mmol) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を氷冷水に投入し、塩酸で酸性とし、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過後、混合物を濃縮し、Biotage (SNAPシリカ100 g、EtOAc:ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た (386 mg、25%)。

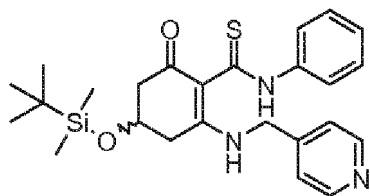
10

【0 5 2 7】

35-1: (4RS) - 4 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 6 - オキソ-N-フェニル-2-[(ピリジン-4-イルメチル) アミノ] シクロヘキサ-1-エン-1-カルボチオアミド

【化 1 1 1】

20



【0 5 2 8】

(4RS) - 4 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - ヒドロキシ-6-オキソ-N-フェニルシクロヘキサ-1-エン-1-カルボチオアミド (35-2; 235 mg、622 μ mol) および4-(メチルアミノ)ピリジン (124 μ L、1.24 mmol) の EtOH (5 mL) および EtOAc (5 mL) 中溶液を90℃で6時間加熱した。混合物を濃縮し、Biotage (SNAPシリカ25 g、EtOAc:ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た (113 mg、39%)。

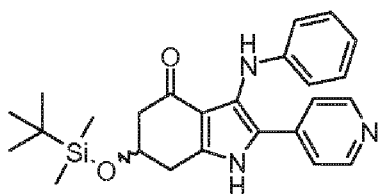
30

【0 5 2 9】

(6RS) - 6 - [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

【化 1 1 2】

40



【0 5 3 0】

(4RS) - 4 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 6 - オキソ-N-フェニル-2-[(ピリジン-4-イルメチル) アミノ] シクロヘキサ-1-エン-1-カルボチオアミド (35-1; 106 mg、226 μ mol)、過酸化水素 (34% 水溶液、41 μ L、453 μ mol) の EtOH (5 mL) 中混合物を90℃で2時間加熱した。混合物を濃縮し、Biotage (SNAPシリカ25 g、MeOH:DCM)

50

によって精製して、標題化合物を得た（70 mg、71%）。

【0531】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.08 (3H)、0.09 (3H)、0.84 (9H)、2.42 (1H)、2.55 (1H)、2.86 (1H)、3.17 (1H)、4.48 (1H)、6.57 (2H)、6.62 (1H)、7.03 (2H)、7.44 (1H)、7.47 (2H)、8.42 (2H)、11.94 (1H)。

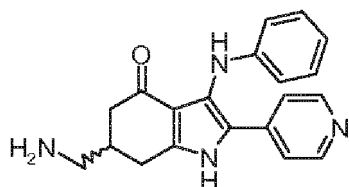
【0532】

実施例 36

(6RS)-6-(アミノメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

10

【化113】



【0533】

(6RS)-6-(アジドメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (32; 801 mg、2.24 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.31 g、4.98 mmol) アンモニア (4.78 mL、25%水溶液) の THF (35 mL) 中混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、Biotage (SNAPシリカ28 g、MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (722 mg、96%)。

20

【0534】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.13-2.27 (2H)、2.37 (1H)、2.59-2.69 (3H)、2.97 (1H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.44 (1H)、7.47 (2H)、8.40 (2H)、11.90 (1H)。

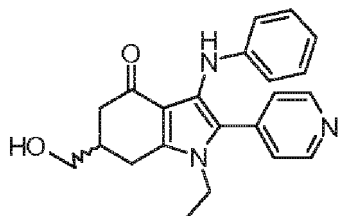
30

【0535】

実施例 37

(6RS)-1-エチル-6-(ヒドロキシメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

【化114】



40

【0536】

(6RS)-6-(ヒドロキシメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (1; 50 mg、150 μmol)、DIAD (47 μL 、240 μmol)、トリフェニルホスフィン (63 mg、240 μmol)、EtOH (1 mL) の THF (3 mL) 中混合物を80℃で2.5日間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (6 mg、10%)。

【0537】

50

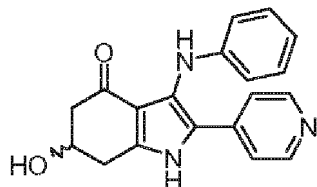
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.15 (3H)、2.21–2.37 (3H)、2.68 (1H)、3.04 (1H)、3.48 (2H)、4.00 (2H)、4.79 (1H)、6.45 (2H)、6.51 (1H)、6.93 (2H)、7.16 (1H)、7.32 (2H)、8.52 (2H)。

【0538】

実施例 39

(6RS)–6–ヒドロキシ–3–(フェニルアミノ)–2–(ピリジン–4–イル)–1, 5, 6, 7–テトラヒドロ–4H–インドール–4–オン

【化115】



10

【0539】

(6RS)–6–[tert–ブチル(ジメチル)シリル]オキシ–3–(フェニルアミノ)–2–(ピリジン–4–イル)–1, 5, 6, 7–テトラヒドロ–4H–インドール–4–オン (35; 64 mg、148 μmol) および TBAF (295 μL 、1 M THF 中溶液) の THF (10 mL) 中混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウムに投入し、EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および濃縮後、残留物を Biotage (SNAP シリカ 10 g、MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (48 mg、最大 100%)。

20

【0540】

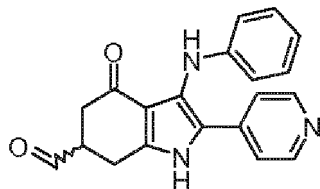
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.39 (1H)、2.55 (1H)、2.83 (1H)、3.13 (1H)、4.29 (1H)、5.20 (1H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.43 (1H)、7.46 (2H)、8.41 (2H)、11.92 (1H)。

【0541】

実施例 40

(6RS)–6–エテニル–3–(フェニルアミノ)–2–(ピリジン–4–イル)–1, 5, 6, 7–テトラヒドロ–4H–インドール–4–オン
40–1 : (6RS)–3–アニリノ–4–オキソ–2–(ピリジン–4–イル)–4, 5, 6, 7–テトラヒドロ–1H–インドール–6–カルボアルデヒド

【化116】



40

【0542】

エタンジオイルジクロライド (196 μL 、2.25 mmol) の DCM (6 mL) 中溶液を冷却して -78°C とした。DMSO (319 μL 、4.50 mmol) と、次に (6RS)–6–(ヒドロキシメチル)–3–(フェニルアミノ)–2–(ピリジン–4–イル)–1, 5, 6, 7–テトラヒドロ–4H–インドール–4–オン (1; 300 mg、900 μmol) の DCM (6 mL) および DMSO (1.2 mL) 中溶液をゆっくり加えた。混合物を -78°C で 1 時間攪拌し、Et₃N (1.0 mL) を加え、混合物を昇温させて室温とした。水を加え、混合物を DCM/MeOH で抽出し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および濃縮後、残留物を Biotage (SNAP シリカ 25 g、MeO

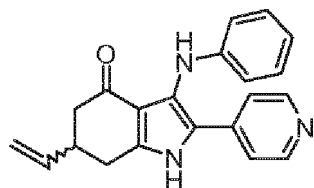
50

H : D C M) によって精製して、標題化合物を得た (1 5 8 m g、5 3 %)。

【 0 5 4 3 】

(6 R S) - 6 - エテニル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン

【 化 1 1 7 】



10

【 0 5 4 4 】

メチル (トリフェニル) ホスホニウムブロマイド (2 7 0 m g、7 5 4 μ m o l) の T H F (5 m L) 中溶液に、0 ° C で K O ^t B u (8 5 m g、7 5 4 μ m o l) を加え、混合物を 0 ° C から室温で 0 . 5 時間攪拌した。(6 R S) - 3 - アニリノ - 4 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボアルデヒド (4 0 - 1 ; 5 0 m g、1 5 1 μ m o l) の T H F (2 m L) 中溶液を 0 ° C で加え、混合物を 2 時間攪拌した。水および E t O A c を加え、混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および濃縮後、残留物を分取 T L C (M e O H : D C M) によって精製して、標題化合物を得た (2 9 m g、5 5 %)。

20

【 0 5 4 5 】

¹ H N M R (4 0 0 M H z、D M S O - d ₆) δ p p m 2 . 3 8 (2 H)、2 . 7 9 (1 H)、2 . 9 2 - 3 . 0 5 (2 H)、5 . 0 7 (1 H)、5 . 1 4 (1 H)、5 . 9 5 (1 H)、6 . 5 8 (2 H)、6 . 6 3 (1 H)、7 . 0 4 (2 H)、7 . 4 5 (1 H)、7 . 4 7 (2 H)、8 . 4 2 (2 H)、1 1 . 9 6 (1 H)。

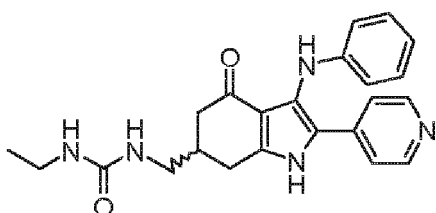
【 0 5 4 6 】

実施例 4 1

1 - エチル - 3 - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル尿素

30

【 化 1 1 8 】



【 0 5 4 7 】

(6 R S) - 6 - (アミノメチル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン (3 6 ; 3 0 m g、9 0 μ m o l)、イソシアナトエタン (1 4 μ L、1 8 1 μ m o l) のピリジン (1 m L) 中混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 T L C (M e O H : D C M) によって精製して、標題化合物を得た (2 3 m g、5 9 %)。

40

【 0 5 4 8 】

¹ H N M R (4 0 0 M H z、D M S O - d ₆) δ p p m 1 . 0 0 (3 H)、2 . 1 6 - 2 . 3 5 (3 H)、2 . 6 0 (1 H)、2 . 9 3 (1 H)、2 . 9 9 - 3 . 0 8 (3 H)、3 . 1 3 (1 H)、5 . 8 1 (1 H)、6 . 0 4 (1 H)、6 . 5 7 (2 H)、6 . 6 3 (1 H)、7 . 0 4 (2 H)、7 . 4 4 (1 H)、7 . 4 6 (2 H)、8 . 4 1 (2 H)、1 1 . 9 2 (1 H)。

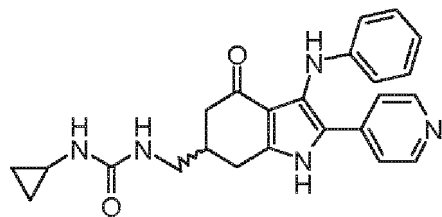
50

【0549】

実施例 4 2

1-シクロプロピル-3-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチル尿素

【化119】



10

【0550】

(6RS)-6-(アミノメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (36; 30 mg、90 μ mol)、イソシアナトシクロプロパン (15 μ L、181 μ mol) のピリジン (1 mL) 中混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (22 mg、55%)。

【0551】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.35 (2H)、0.58 (2H)、2.17–2.35 (3H)、2.41 (1H)、2.60 (1H)、2.93 (1H)、3.04–3.19 (2H)、6.11 (1H)、6.17 (1H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.44 (1H)、7.46 (2H)、8.41 (2H)、11.93 (1H)。

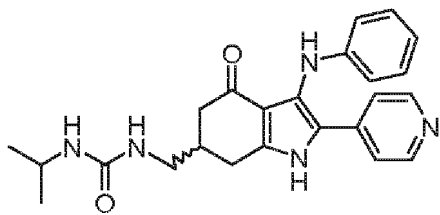
20

【0552】

実施例 4 3

1-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチル-3-プロパン-2-イル尿素

【化120】



30

【0553】

(6RS)-6-(アミノメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (36; 30 mg、90 μ mol)、2-イソシアナトプロパン (18 μ L、181 μ mol) のピリジン (1 mL) 中混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (17 mg、42%)。

40

【0554】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.03 (3H)、1.04 (3H)、2.16–2.35 (3H)、2.59 (1H)、2.92 (1H)、3.02–3.18 (2H)、3.67 (1H)、5.68 (1H)、5.93 (1H)、6.57 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.44 (1H)、7.46 (2H)、8.41 (2H)、11.93 (1H)。

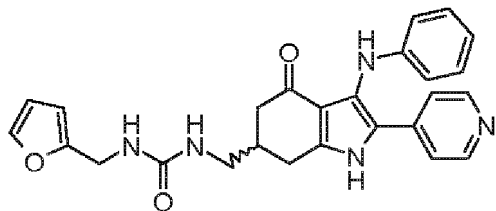
【0555】

実施例 4 4

50

1-（フラン-2-イルメチル）-3-〔（6RS）-4-オキソ-3-（フェニルアミノ）-2-（ピリジン-4-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル〕メチル尿素

【化121】



10

【0556】

（6RS）-6-（アミノメチル）-3-（フェニルアミノ）-2-（ピリジン-4-イル）-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン（36；30mg、90μmol）、2-（イソシアナトメチル）フラン（19μL、181μmol）のピリジン（1mL）中混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC（MeOH：DCM）によって精製して、標題化合物を得た（20mg、46%）。

【0557】

¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δppm 2.17-2.35（3H）、2.60（1H）、2.93（1H）、3.05-3.20（2H）、4.21（2H）、6.18（1H）、6.20（1H）、6.30（1H）、6.38（1H）、6.57（2H）、6.63（1H）、7.04（2H）、7.44（1H）、7.46（2H）、7.57（1H）、8.41（2H）、11.94（1H）。

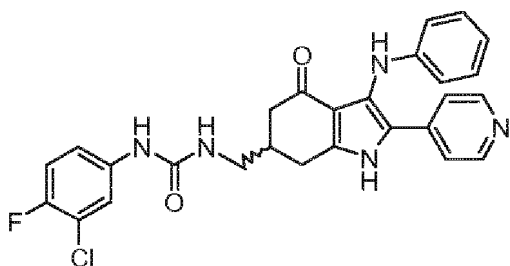
20

【0558】

実施例45

1-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-3-〔（6RS）-4-オキソ-3-（フェニルアミノ）-2-（ピリジン-4-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル〕メチル尿素

【化122】



30

【0559】

（6RS）-6-（アミノメチル）-3-（フェニルアミノ）-2-（ピリジン-4-イル）-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン（36；30mg、90μmol）、2-クロロ-1-フルオロ-4-イソシアナトベンゼン（22μL、181μmol）のピリジン（1mL）中混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC（MeOH：DCM）によって精製して、標題化合物を得た（23mg、48%）。

40

【0560】

¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δppm 2.22-2.41（3H）、2.66（1H）、2.97（1H）、3.13-3.32（2H）、6.55（1H）、6.58（2H）、6.63（1H）、7.04（2H）、7.24（1H）、7.27（1H）、7.44（1H）、7.46（2H）、7.79（1H）、8.41（2H）、8.81（1H）、11.93（1H）。

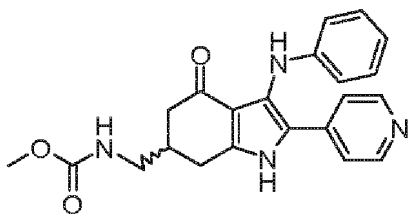
【0561】

50

実施例 46

メチル〔(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル〕メチルカーバメート

【化123】



10

【0562】

(6RS)-6-(アミノメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン(36; 30mg、90 μ mol)、メチルカルボノクロリデート(14 μ L、181 μ mol)のピリジン(1mL)中混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(20mg、54%)。

【0563】

^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.18-2.38(3H)、2.62(1H)、2.94(1H)、3.10(2H)、3.55(3H)、6.57(2H)、6.63(1H)、7.04(2H)、7.34(1H)、7.43(1H)、7.46(2H)、8.40(2H)、11.94(1H)。

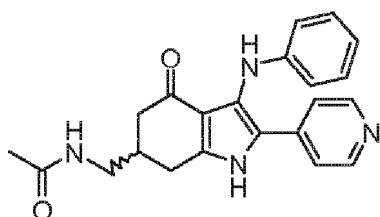
20

【0564】

実施例 47

N-〔(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル〕メチルアセトアミド

【化124】



30

【0565】

(6RS)-6-(アミノメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン(36; 30mg、90 μ mol)、塩化アセチル(13 μ L、181 μ mol)のピリジン(1mL)中混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(8mg、23%)。

【0566】

^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.85(3H)、2.22(1H)、2.28-2.37(2H)、2.61(1H)、2.93(1H)、3.11(1H)、3.19(1H)、6.57(2H)、6.63(1H)、7.04(2H)、7.43(1H)、7.47(2H)、8.00(1H)、8.40(2H)、11.98(1H)。

40

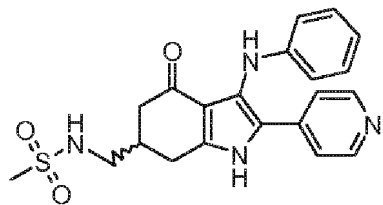
【0567】

実施例 48

N-〔(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル〕メチルメタンスルホンアミド

50

【化 1 2 5】



【0 5 6 8】

(6RS) - 6 - (アミノメチル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4H - インドール - 4 - オン (36; 30 mg、90 μmol)、メタンスルホニルクロライド (14 μL 、181 μmol) のピリジン (1 mL) 中混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 TLC (MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (13 mg、3%)。

10

【0 5 6 9】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.26 (1H)、2.32 - 2.41 (2H)、2.67 (1H)、2.93 (3H)、2.99 - 3.08 (3H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.22 (1H)、7.44 (1H)、7.47 (2H)、8.41 (2H)、11.97 (1H)。

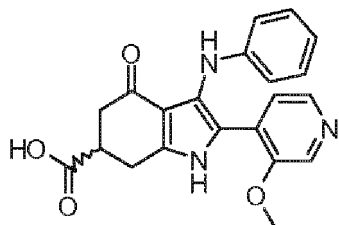
【0 5 7 0】

実施例 49

(6RS) - 2 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボン酸

20

【化 1 2 6】



30

【0 5 7 1】

メチル (6RS) - 2 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボキシレート (15; 291 mg、743 μmol)、水酸化カリウム (2.97 mL、4 M 水溶液)、THF (6 mL) および MeOH (6 mL) の混合物を室温で 15 分間攪拌した。塩酸 (4 mL、3 M) を加え、混合物を濃縮した。沈殿を水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を得た (215 mg、77%)。

【0 5 7 2】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.55 (1H)、3.06 - 3.22 (4H)、3.89 (3H)、6.52 (2H)、6.58 (1H)、6.98 (2H)、7.30 (1H)、7.42 (1H)、8.01 (1H)、8.34 (1H)、11.38 (1H)、12.61 (1H)。

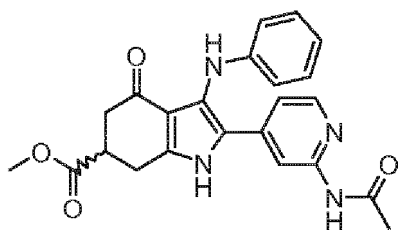
40

【0 5 7 3】

実施例 50

メチル (6RS) - 2 - [2 - (アセチルアミノ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボキシレート

【化 1 2 7】



【0 5 7 4】

メチル (6RS) - 2 - (2-アミノピリジン-4-イル) - 4-オキソ-3- (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート (31; 177 mg、470 μmol)、塩化アセチル (67 μL 、940 μmol) のピリジン (5 mL) および THF (0.5 mL) 中混合物を室温で1時間攪拌した。MeOHを加え、混合物を濃縮し、Biotage (SNAPシリカ50 g、MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (161 mg、82%)。

10

【0 5 7 5】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.07 (3H)、2.58 (2H)、3.11 (1H)、3.18 (1H)、3.34 (1H)、3.64 (3H)、6.55 (2H)、6.60 (1H)、7.01 (2H)、7.15 (1H)、7.37 (1H)、8.09 (1H)、8.23 (1H)、10.36 (1H)、12.01 (1H)。

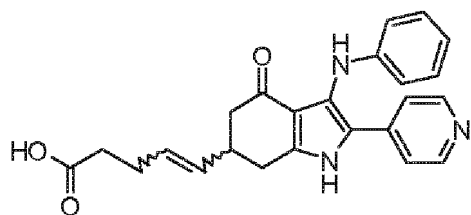
20

【0 5 7 6】

実施例 51

(4E/Z) - 5 - [(6RS) - 4-オキソ-3- (フェニルアミノ) - 2- (ピリジン-4-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル] ペンタ-4-エン酸

【化 1 2 8】



30

【0 5 7 7】

(3-カルボキシプロピル) (トリフェニル) ホスホニウムブロマイド (324 mg、754 μmol) の THF (5 mL) 中溶液に、0℃でKO^tBu (169 mg、1.51 mmol) を加え、混合物を0℃から室温で0.5時間攪拌した。(6RS) - 3-アニリノ-4-オキソ-2- (ピリジン-4-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボアルデヒド (40-1; 50 mg、151 μmol) の THF (2 mL) 中溶液を0℃に加え、混合物を2時間攪拌した。水およびEtOAcを加え、混合物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および濃縮後、残留物を分取TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (27 mg、42%)。

40

【0 5 7 8】

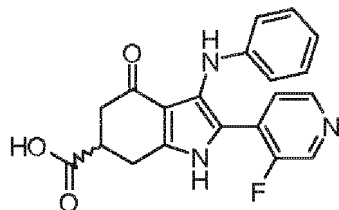
^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.15-2.37 (6H)、2.71 (1H)、2.93 (1H)、3.26 (1H)、5.40 (2H)、6.59 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.43 (1H)、7.49 (2H)、8.40 (2H)、12.17 (1H)。

【0 5 7 9】

50

実施例 5 2

(6RS)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸
【化129】



10

【0580】

メチル(6RS)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート(14; 222 mg、585 μmol)、水酸化カリウム(2.34 mL、4 M水溶液)、THF(5 mL)およびMeOH(5 mL)の混合物を室温で15分間攪拌した。塩酸(3.1 mL、3 M)を加え、混合物を濃縮した。沈殿をで洗浄し水、乾燥させ、標題化合物を得た(185 mg、85%)。

【0581】

¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.42-2.62(3H)、3.10(2H)、6.55(2H)、6.60(1H)、6.99(2H)、7.39(1H)、7.56(1H)、8.24(1H)、8.50(1H)、11.67(1H)。

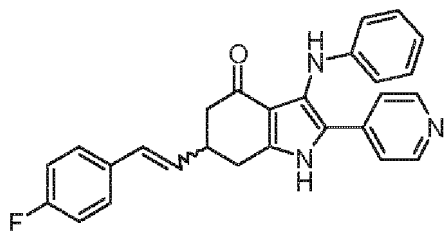
20

【0582】

実施例 5 3

(6RS)-6-[(E/Z)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

【化130】



30

【0583】

(4-フルオロベンジル)(トリフェニル)ホスホニウムブロマイド(340 mg、754 μmol)のTHF(5 mL)中溶液に、0℃でKO^tBu(85 mg、754 μmol)を加え、混合物を0℃から室温で0.5時間攪拌した。(6RS)-3-アニノ-4-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボアルデヒド(40-1; 50 mg、151 μmol)のTHF(2 mL)中溶液を0℃に加え、混合物を2時間攪拌した。水およびEtOAcを加え、混合物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および濃縮後、残留物を分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(34 mg、50%)。

40

【0584】

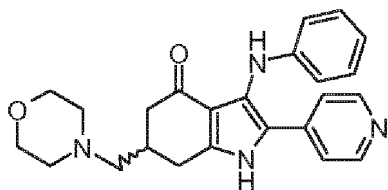
¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.30-2.53(2H)、2.83-2.93(1H)、2.96-3.48(2H)、5.73+6.37(1H)、6.47-6.65(4H)、7.04(2H)、7.14-7.22(2H)、7.35(1H)、7.43-7.50(4H)、8.39-8.44(2H)、11.99(1H)。

50

【0585】

実施例 5 4

(6RS) - 6 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン
【化 1 3 1】



10

【0586】

[(6RS) - 3 - アニリノ - 4 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルメタンスルホネート (32 - 1; 50 mg、122 μmol)、モルホリン (53 μL、608 μmol) の DMA (1.5 mL) 中混合物を 100 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (15 mg、30%)。

【0587】

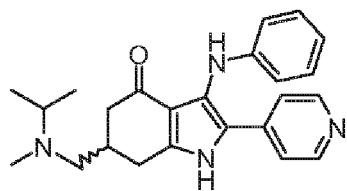
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.20 (1H)、2.26 - 2.45 (7H)、2.47 - 2.56 (1H)、2.60 (1H)、3.05 (1H)、3.59 (4H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.44 (1H)、7.46 (2H)、8.41 (2H)、11.91 (1H)。

20

【0588】

実施例 5 5

(6RS) - 6 - [メチル (プロパン - 2 - イル) アミノ] メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン
【化 1 3 2】



30

【0589】

[(6RS) - 3 - アニリノ - 4 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルメタンスルホネート (32 - 1; 50 mg、122 μmol)、N - メチルプロパン - 2 - アミン (101 μL、972 μmol) の DMA (1.5 mL) 中混合物を 100 °C で 4 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (15 mg、29%)。

40

【0590】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.93 (6H)、2.15 (3H)、2.17 (1H)、2.27 - 2.41 (4H)、2.59 (1H)、2.75 (1H)、3.02 (1H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.43 (1H)、7.46 (2H)、8.40 (2H)、11.89 (1H)。

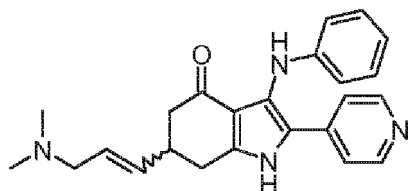
【0591】

実施例 5 6

(6RS) - 6 - [(1E/Z) - 3 - (ジメチルアミノ) プロパ - 1 - エン - 1 - イル] - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラ

50

ヒドロ-4H-インドール-4-オン
【化133】



【0592】

[2-(ジメチルアミノ)エチル] (トリフェニル) ホスホニウムブロマイド (688 mg、1.66 mmol) の THF (11 mL) 中溶液に 0℃ で KO^tBu (186 mg、1.66 mmol) を加え、混合物を 0℃ から室温で 0.5 時間攪拌した。(6RS)-3-アニリノ-4-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボアルデヒド (40-1; 110 mg、332 μmol) の THF (5 mL) 中溶液を 0℃ で加え、混合物を 2 時間攪拌した。水を加え、混合物を EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および濃縮後、残留物を Biotage (SNAP シリカ 28 g、MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (49 mg、38%)。

10

【0593】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.13 (6H)、2.22 (1H)、2.37 (1H)、2.75 (1H)、2.85-2.95 (3H)、3.28 (1H)、5.47 (1H)、5.57 (1H)、6.59 (2H)、6.64 (1H)、7.05 (2H)、7.44 (1H)、7.47 (2H)、8.41 (2H)、11.94 (1H)。

20

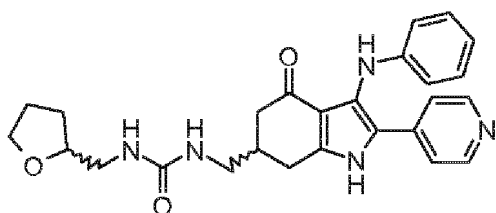
【0594】

実施例 57

1-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチル-3-(2RS)-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)尿素

【化134】

30



【0595】

(6RS)-6-(アミノメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (36; 30 mg、90 μmol)、(2RS)-2-(イソシアナトメチル)テトラヒドロフラン (21 μL、181 μmol) のピリジン (1 mL) 中混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (28 mg、61%)。

40

【0596】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.48 (1H)、1.74-1.90 (3H)、2.16-2.33 (3H)、2.59 (1H)、2.92 (1H)、2.96-3.19 (4H)、3.61 (1H)、3.72-3.83 (2H)、5.91 (1H)、6.15 (1H)、6.57 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.44 (1H)、7.46 (2H)、8.41 (2H)、11.93 (1H)。

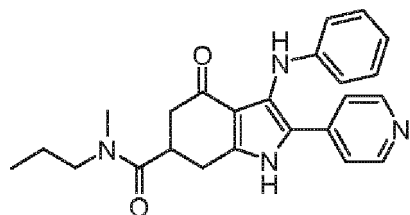
50

【0597】

実施例 58

N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-N-プロピル-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド異性体 1

【化135】



10

【0598】

(6RS)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-N-プロピル-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド (24; 20.5 mg, 51 μmol) を分取HPLC (キラル方法) によって分離して、標題化合物を得た (8 mg, 39%)。

【0599】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.81 + 0.86 (3H)、1.47 + 1.55 (2H)、2.24 - 2.36 (1H)、2.47 - 2.59 (2H)、2.83 + 3.04 (3H)、2.89 - 3.08 (2H)、3.19 - 3.36 (1H)、3.64 (1H)、6.60 (2H)、6.64 (1H)、7.05 (2H)、7.44 (1H)、7.46 (2H)、8.42 (2H)、11.95 (1H)。

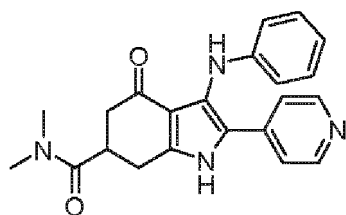
20

【0600】

実施例 59

N,N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド異性体 1

【化136】



30

【0601】

(6RS)-N,N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド (25; 110 mg, 294 μmol) をによって分離し分取HPLC (キラル法)、標題化合物を得た (41 mg, 37%)。

40

【0602】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.33 (1H)、2.46 (1H)、2.85 (3H)、2.95 (1H)、3.03 (1H)、3.07 (3H)、3.66 (1H)、6.59 (2H)、6.64 (1H)、7.05 (2H)、7.44 (1H)、7.46 (2H)、8.41 (2H)、11.96 (1H)。

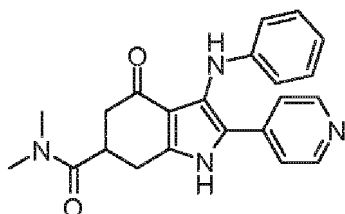
【0603】

実施例 60

N,N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド異性体 2

50

【化 1 3 7】



【0604】

(6R,S)-N,N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド(25; 110mg、294 μ mol)を分取HPLC(キラル法)によって分離して、標題化合物を得た(42mg、38%)。

10

【0605】

^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.33(1H)、2.46(1H)、2.85(3H)、2.95(1H)、3.03(1H)、3.07(3H)、3.66(1H)、6.59(2H)、6.64(1H)、7.05(2H)、7.44(1H)、7.46(2H)、8.41(2H)、11.96(1H)。

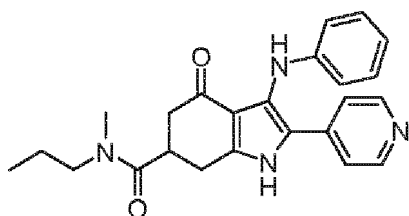
【0606】

実施例 61

N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-N-プロピル-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド異性体 2

20

【化 1 3 8】



30

【0607】

(6R,S)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-N-プロピル-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド(24; 20.5mg、51 μ mol)を分取HPLC(キラル法)によって分離して、標題化合物を得た(9mg、44%)。

【0608】

^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.81+0.86(3H)、1.47+1.55(2H)、2.24-2.36(1H)、2.47-2.59(2H)、2.83+3.04(3H)、2.89-3.08(2H)、3.19-3.36(1H)、3.64(1H)、6.60(2H)、6.64(1H)、7.05(2H)、7.44(1H)、7.46(2H)、8.42(2H)、11.95(1H)。

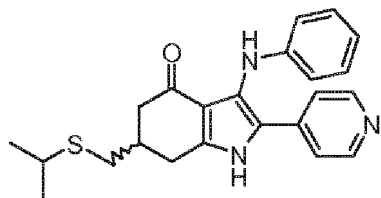
40

【0609】

実施例 62

(6R,S)-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

【化 1 3 9】



【0 6 1 0】

〔(6RS) - 3 - アニリノ - 4 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル〕メチルメタンスルホネート (32 - 1; 150mg、365 μ mol)、ナトリウムプロパン - 2 - チオレート (179mg、1.82mmol) のDMA (5mL) 中混合物を100℃で5時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC (MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (63mg、44%)。

10

【0 6 1 1】

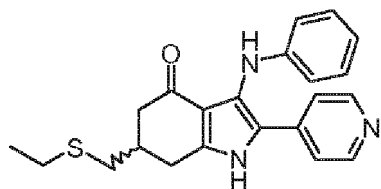
¹H NMR (400MHz、DMSO - d₆) δ ppm 1.22 (6H)、2.30 (1H)、2.37 (1H)、2.46 (1H)、2.62 - 2.72 (3H)、2.95 (1H)、3.13 (1H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.43 (1H)、7.47 (2H)、8.41 (2H)、11.94 (1H)。

20

【0 6 1 2】

実施例 6 3

(6RS) - 6 - [(エチルスルファニル)メチル] - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4H - インドール - 4 - オン
【化 1 4 0】



30

【0 6 1 3】

〔(6RS) - 3 - アニリノ - 4 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル〕メチルメタンスルホネート (32 - 1; 150mg、365 μ mol)、ナトリウムエタンチオレート (153mg、1.82mmol) のDMA (5mL) 中混合物を100℃で5時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC (MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (45mg、32%)。

【0 6 1 4】

¹H NMR (400MHz、DMSO - d₆) δ ppm 1.19 (3H)、2.29 (1H)、2.39 (1H)、2.45 (1H)、2.54 (2H)、2.60 - 2.72 (3H)、3.13 (1H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.43 (1H)、7.46 (2H)、8.41 (2H)、11.94 (1H)。

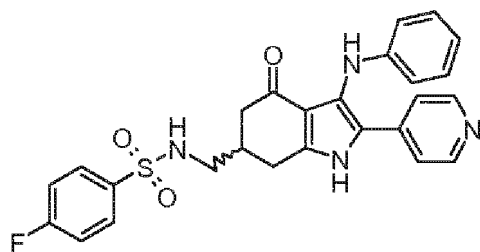
40

【0 6 1 5】

実施例 6 4

4 - フルオロ - N - [(6RS) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル]メチルベンゼンスルホンアミド

【化 1 4 1】



【0 6 1 6】

(6RS) - 6 - (アミノメチル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4H - インドール - 4 - オン (36; 30 mg、90 μ mol)、4 - フルオロベンゼンスルホニルクロライド (35 mg、181 μ mol) のピリジン (1 mL) 中混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 T L C (MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (26 mg、56%)

10

【0 6 1 7】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.20 (1H)、2.28 - 2.35 (2H)、2.64 (1H)、2.86 (2H)、2.99 (1H)、6.56 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.42 - 7.49 (5H)、7.85 - 7.90 (3H)、8.41 (2H)、11.94 (1H)。

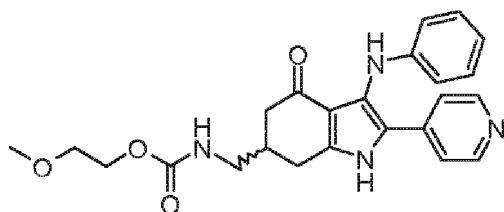
20

【0 6 1 8】

実施例 6 5

2 - メトキシエチル [(6RS) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル] メチルカーバメート

【化 1 4 2】



30

【0 6 1 9】

(6RS) - 6 - (アミノメチル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4H - インドール - 4 - オン (36; 30 mg、90 μ mol)、2 - メトキシエチルカルボノクロリデート (21 μ L、181 μ mol) のピリジン (1 mL) 中混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 T L C (MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (24 mg、57%)。

【0 6 2 0】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.22 (1H)、2.27 - 2.37 (2H)、2.62 (1H)、2.94 (1H)、3.10 (2H)、3.26 (3H)、3.50 (2H)、4.08 (2H)、6.57 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.41 - 7.49 (4H)、8.41 (2H)、11.93 (1H)。

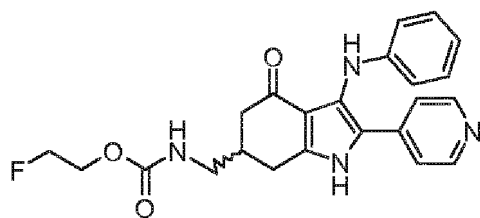
40

【0 6 2 1】

実施例 6 6

2 - フルオロエチル [(6RS) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル] メチルカーバメート

【化 1 4 3】



【0 6 2 2】

(6RS) - 6 - (アミノメチル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4H - インドール - 4 - オン (36; 30 mg、90 μmol)、2 - フルオロエチルカルボノクロリデート (17 μL 、181 μmol) のピリジン (1 mL) 中混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 TLC (MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (23 mg、57%)。

10

【0 6 2 3】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.23 (1H)、2.28 - 2.39 (2H)、2.63 (1H)、2.95 (1H)、3.12 (2H)、4.16 (1H)、4.26 (1H)、4.54 (1H)、4.66 (1H)、6.57 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.44 (1H)、7.47 (2H)、7.53 (1H)、8.41 (2H)、11.94 (1H)。

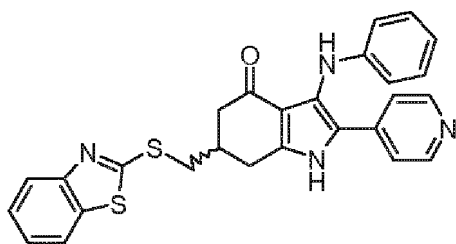
20

【0 6 2 4】

実施例 67

(6RS) - 6 - [(1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル) メチル] - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4H - インドール - 4 - オン

【化 1 4 4】



30

【0 6 2 5】

[(6RS) - 3 - アニリノ - 4 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル] メチルメタンスルホネート (32 - 1; 150 mg、365 μmol)、ナトリウム 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - チオレート (345 mg、1.82 mmol) の DMA (5 mL) 中混合物を 100 $^{\circ}\text{C}$ で 5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 TLC (MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (70 mg、40%)。

40

【0 6 2 6】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.43 (1H)、2.53 - 2.55 (1H)、2.71 (1H)、2.83 (1H)、3.16 (1H)、3.59 (2H)、6.58 (2H)、6.62 (1H)、7.03 (2H)、7.37 (1H)、7.42 - 7.47 (4H)、7.83 (1H)、8.02 (1H)、8.40 (2H)、11.94 (1H)。

【0 6 2 7】

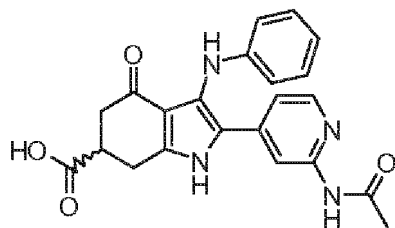
実施例 68

(6RS) - 2 - [2 - (アセチルアミノ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 3 -

50

(フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸

【化145】



10

【0628】

メチル(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート(50; 158 mg、378 μ mol)、水酸化カリウム(1.51 mL、4 M水溶液)、THF(1.5 mL)およびMeOH(1.5 mL)の混合物を室温で15分間攪拌した。塩酸(2.0 mL、3 M)を加え、混合物を濃縮した。沈殿を水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を得た(106 mg、66%)。

【0629】

^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.07(3H)、2.51-2.61(2H)、3.07-3.23(3H)、6.55(2H)、6.60(1H)、7.01(2H)、7.15(1H)、7.37(1H)、8.08(1H)、8.22(1H)、10.36(1H)、11.98(1H)、12.62(1H)。

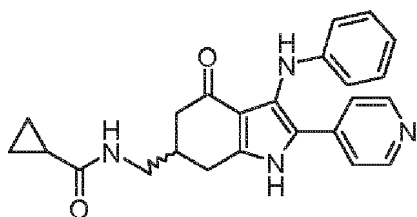
20

【0630】

実施例69

N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルシクロプロパンカルボキサミド

【化146】



30

【0631】

(6RS)-6-(アミノメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン(36; 30 mg、90 μ mol)、シクロプロパンカルボニルクロライド(16 μ L、181 μ mol)のピリジン(1 mL)中混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(27 mg、71%)。

40

【0632】

^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.62-0.73(4H)、1.58(1H)、2.24(1H)、2.30-2.40(2H)、2.61(1H)、2.94(1H)、3.14(1H)、3.23(1H)、6.57(2H)、6.63(1H)、7.04(2H)、7.44(1H)、7.47(2H)、8.22(1H)、8.41(2H)、11.93(1H)。

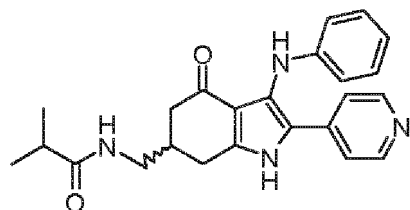
【0633】

実施例70

2-メチル-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジ

50

【化 1 4 7】



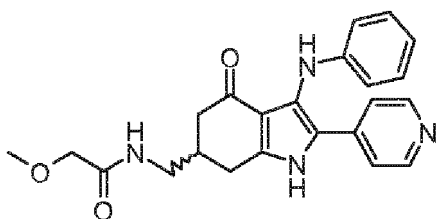
10

【 0 6 3 5 】

20

实施例 7 1

【化 1 4 8】



30

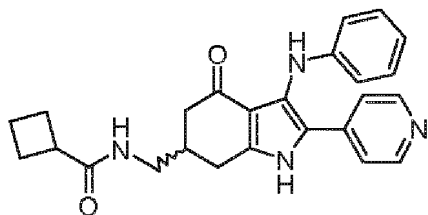
40

【 0 6 3 9 】

50

カルボキサミド

【化149】



【0640】

10

(6RS)-6-(アミノメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (36; 30 mg、90 μmol)、シクロブタンカルボニルクロライド (21 μL 、181 μmol) のピリジン (1 mL) 中混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (26 mg、67%)。

【0641】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.77 (1H)、1.89 (1H)、1.99–2.07 (2H)、2.08–2.20 (2H)、2.24 (1H)、2.28–2.39 (2H)、2.59 (1H)、2.91 (1H)、3.03 (1H)、3.11 (1H)、3.19 (1H)、6.57 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.43 (1H)、7.46 (2H)、7.81 (1H)、8.41 (2H)、11.92 (1H)。

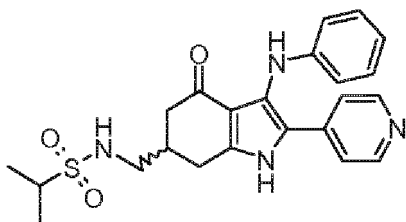
20

【0642】

実施例73

N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルプロパン-2-スルホンアミド

【化150】



30

【0643】

(6RS)-6-(アミノメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (36; 50 mg、150 μmol)、プロパン-2-スルホニルクロライド (68 μL 、602 μmol) のピリジン (1.7 mL) 中混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (8 mg、11%)。

40

【0644】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.24 (6H)、2.22–2.44 (3H)、2.66 (1H)、2.99–3.10 (3H)、3.20 (1H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.21 (1H)、7.44 (1H)、7.47 (2H)、8.41 (2H)、11.96 (1H)。

【0645】

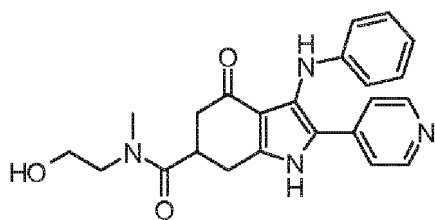
実施例74

N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-

50

カルボキサミド異性体 1

【化 1 5 1】



【0 6 4 6】

10

(6R,S)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド (17; 120 mg、297 μ mol) を分取HPLC (キラル法) によって分離して、標題化合物を得た (36 mg、30%)。

【0 6 4 7】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.30–2.38 (1H)、2.46–2.57 (1H)、2.86+3.10 (3H)、2.92–3.07 (2H)、3.28–3.55 (4H)、3.64+3.72 (1H)、4.69+4.86 (1H)、6.59 (2H)、6.64 (1H)、7.05 (2H)、7.42–7.48 (3H)、8.41 (2H)、11.96 (1H)。

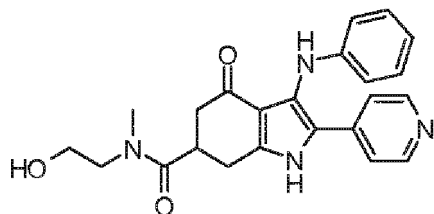
20

【0 6 4 8】

実施例 7 5

N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド異性体 2

【化 1 5 2】



30

【0 6 4 9】

(6R,S)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド (17; 120 mg、297 μ mol) を分取HPLC (キラル法) によって分離して、標題化合物を得た (30 mg、24%)。

【0 6 5 0】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.30–2.38 (1H)、2.46–2.57 (1H)、2.86+3.10 (3H)、2.92–3.07 (2H)、3.28–3.55 (4H)、3.64+3.72 (1H)、4.69+4.86 (1H)、6.59 (2H)、6.64 (1H)、7.05 (2H)、7.42–7.48 (3H)、8.41 (2H)、11.96 (1H)。

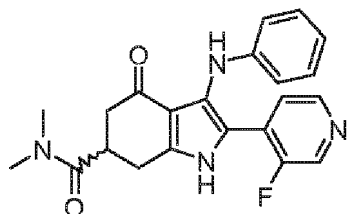
40

【0 6 5 1】

実施例 7 6

(6R,S)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-N,N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化 1 5 3】



【0 6 5 2】

(6R,S)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (52; 70 mg、192 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (100 μL 、575 μmol)、N-メチルメタンアミン (287 μL 、2 M THF中溶液) および T3P (173 μL 、50% DMF中溶液) を含む混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (53 mg、70%)。

10

【0 6 5 3】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.35 (1H)、2.52 (1H)、2.85 (3H)、2.94-3.03 (2H)、3.07 (3H)、3.67 (1H)、6.59 (2H)、6.60 (1H)、6.99 (2H)、7.40 (1H)、7.54 (1H)、8.24 (1H)、8.50 (1H)、11.68 (1H)。

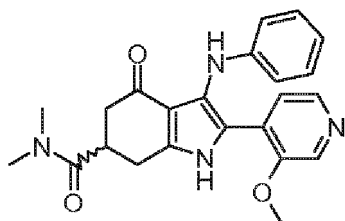
20

【0 6 5 4】

実施例 77

(6R,S)-2-(3-メトキシピリジン-4-イル)-N,N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化 1 5 4】



30

【0 6 5 5】

(6R,S)-2-(3-メトキシピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (49; 70 mg、185 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (97 μL 、556 μmol)、N-メチルメタンアミン (287 μL 、2 M THF中溶液) および T3P (167 μL 、50% DMF中溶液) を含む混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (47 mg、63%)。

40

【0 6 5 6】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.32 (1H)、2.52 (1H)、2.85 (3H)、2.96-3.01 (2H)、3.07 (3H)、3.65 (1H)、3.89 (3H)、6.54 (2H)、6.58 (1H)、6.98 (2H)、7.30 (1H)、7.41 (1H)、8.01 (1H)、8.34 (1H)、11.34 (1H)。

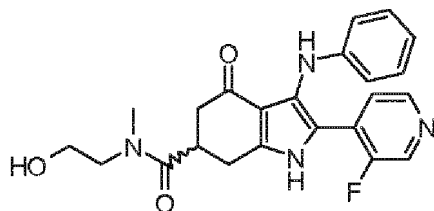
【0 6 5 7】

実施例 78

50

(6RS)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化155】



10

【0658】

(6RS)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (52; 70 mg、192 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (100 μL 、575 μmol)、2-(メチルアミノ)エタノール (46 μL 、575 μmol) および T3P (173 μL 、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (41 mg、48%)。

【0659】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.35 (1H)、2.54 (1H)、2.86+3.11 (3H)、2.95-3.03 (2H)、3.29-3.55 (4H)、3.64+3.72 (1H)、4.68+4.86 (1H)、6.57 (2H)、6.60 (1H)、6.99 (2H)、7.40 (1H)、7.54 (1H)、8.25 (1H)、8.50 (1H)、11.68 (1H)。

20

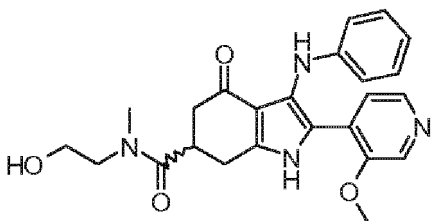
【0660】

実施例79

(6RS)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3-メトキシピリジン-4-イル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化156】

30



【0661】

(6RS)-2-(3-メトキシピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (49; 70 mg、185 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (97 μL 、556 μmol)、2-(メチルアミノ)エタノール (45 μL 、556 μmol) および T3P (167 μL 、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (54 mg、67%)。

40

【0662】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.29-2.36 (1H)、2.54 (1H)、2.86+3.11 (3H)、2.95-3.03 (2H)、3.36-3.55 (4H)、3.62+3.71 (1H)、3.88+3.89 (3H)、4.68+4.85 (1H)、6.54 (2H)、6.58 (1H)、6.98 (2H)

50

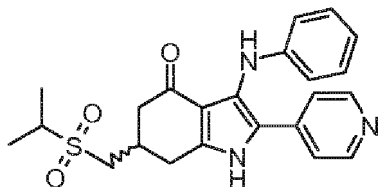
、7.30 (1H)、7.40+7.41 (1H)、8.01 (1H)、8.34 (1H)、11.34 (1H)。

【0663】

実施例80

(6RS)-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルホニル)メチル]-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

【化157】



10

【0664】

(6RS)-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (62; 130mg、332μmol)、mCPBA (70mg、75%) およびDMA (10mL)を含む混合物を室温で攪拌した。4時間後、2回目のmCPBA (35mg、75%)を加え、4時間後、3回目のmCPBA (35mg、75%)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、Et₃N (200μL)を加え、混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た (93mg、63%)。

20

【0665】

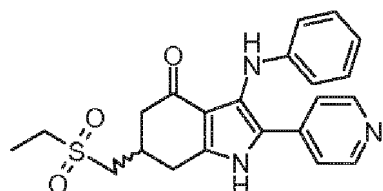
¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.27 (6H)、2.42 (1H)、2.53-2.59 (2H)、2.79-2.95 (2H)、3.24-3.32 (3H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.44 (1H)、7.48 (2H)、8.42 (2H)、12.01 (1H)。

【0666】

実施例81

(6RS)-6-[(エチルスルホニル)メチル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

【化158】



30

【0667】

(6RS)-6-[(エチルスルファニル)メチル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (63; 128mg、339μmol)、mCPBA (72mg、75%) およびDMA (10mL)を含む混合物を室温で攪拌した。4時間後、2回目のmCPBA (36mg、75%)を加え、4時間後、3回目のmCPBA (36mg、75%)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、Et₃N (200μL)を加え、混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た (82mg、56%)。

40

【0668】

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.24 (3H)、2.40 (1H)、2.53 (1H)、2.79-2.91 (2H)、3.16 (2H)、3.2

50

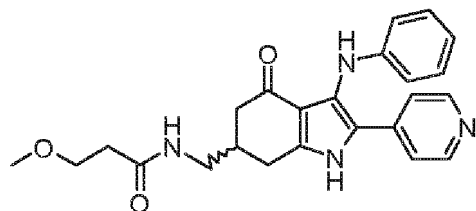
4-3. 35 (3H)、6. 58 (2H)、6. 63 (1H)、7. 04 (2H)、7. 44 (1H)、7. 47 (2H)、8. 41 (2H)、12. 01 (1H)。

【0669】

実施例 82

3-メトキシ-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルプロパンアミド

【化159】



10

【0670】

(6RS)-6-(アミノメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (36; 30mg、90 μmol)、3-メトキシプロパノイルクロライド (22mg、181 μmol) のピリジン (1mL) 中混合物を室温で16時間攪拌した。MeOHを加え、混合物を濃縮し、MeOHからの結晶化によって精製して、標題化合物を得た (13mg、34%)

20

【0671】

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2. 27-2. 42 (5H)、2. 68 (1H)、3. 00 (1H)、3. 13-3. 25 (2H)、3. 22 (3H)、3. 54 (2H)、6. 70 (2H)、6. 76 (1H)、7. 12 (2H)、7. 79 (2H)、8. 03-8. 10 (2H)、8. 59 (2H)、12. 63 (1H)。

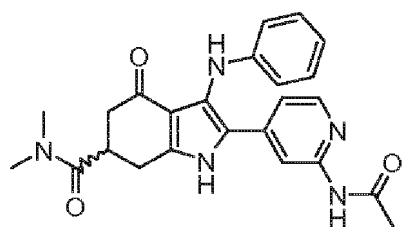
【0672】

実施例 83

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-N, N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

30

【化160】



【0673】

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (68; 50mg、123 μmol)、DMF (2mL)、DIPEA (65 μL、371 μmol)、N-メチルメタンアミン (185 μL、2M THF中溶液) および T3P (111 μL、50% DMF中溶液) を含む混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (28mg、52%)。

40

【0674】

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2. 07 (3H)、2. 31 (1H)、2. 49 (1H)、2. 85 (3H)、2. 94-3. 01 (2H)、3. 0

50

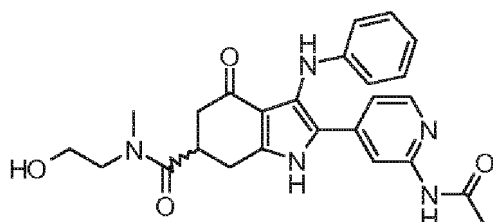
6 (3H)、3.64 (1H)、6.57 (2H)、6.61 (1H)、7.02 (2H)、7.15 (1H)、7.36 (1H)、8.08 (1H)、8.23 (1H)、10.35 (1H)、11.95 (1H)。

【0675】

実施例 84

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化161】



10

【0676】

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (68; 50 mg、123 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (65 μL、371 μmol)、2-(メチルアミノ)エタノール (30 μL、371 μmol) および T3P (111 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (33 mg、55%)。

20

【0677】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.07 (3H)、2.28-2.36 (1H)、2.53-2.59 (1H)、2.85+3.10 (3H)、2.93-3.03 (2H)、3.29-3.54 (4H)、3.62+3.69 (1H)、4.69+4.85 (1H)、6.57 (2H)、6.61 (1H)、7.02 (2H)、7.15 (1H)、7.35+7.36 (1H)、8.08 (1H)、8.23 (1H)、10.35 (1H)、11.96 (1H)。

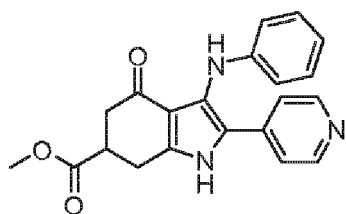
30

【0678】

実施例 85

メチル 4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート 異性体 1

【化162】



40

【0679】

メチル (6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート (8; 213 mg、589 μmol) を分取 HPLC (キラル法) によって分離して、標題化合物を得た (80 mg、38%)。

【0680】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.56-2.62 (2H)

50

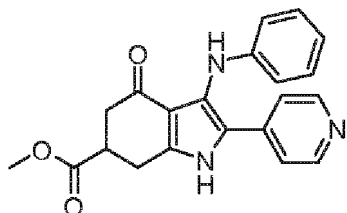
、3.09-3.21 (2H)、3.37 (1H)、3.64 (3H)、6.57 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.44-7.49 (3H)、8.42 (2H)、12.00 (1H)。

【0681】

実施例 86

メチル 4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート異性体 2

【化163】



10

【0682】

メチル (6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート (8; 213 mg、589 μmol) を分取 HPLC (キラル法) によって分離して、標題化合物を得た (85 mg、38%)。

20

【0683】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.56-2.62 (2H)、3.09-3.21 (2H)、3.37 (1H)、3.64 (3H)、6.57 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.44-7.49 (3H)、8.42 (2H)、12.00 (1H)。

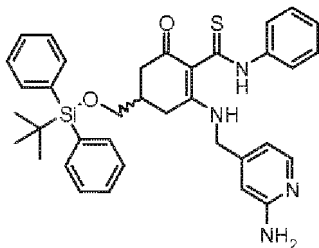
【0684】

実施例 87

(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-3-(フェニルアミノ)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン 87-2: (4RS)-2-{[(2-アミノピリジン-4-イル)メチル]アミノ}-4-({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)-6-オキソ-N-フェニルシクロヘキサ-1-エン-1-カルボチオアミド

30

【化164】



40

【0685】

(4RS)-4-({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)-2-ヒドロキシ-6-オキソ-N-フェニルシクロヘキサ-1-エン-1-カルボチオアミド (1-3; 33.9 g、65.7 mmol) および 4-(アミノメチル)ピリジン-2-アミン (16.2 g、131 mmol) の DMA (250 mL) 中溶液を 120℃ で 2 時間加熱した。混合物を濃縮し、Biotage (SNAP シリカ 750 g、EtOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (24.8 g、60%)。

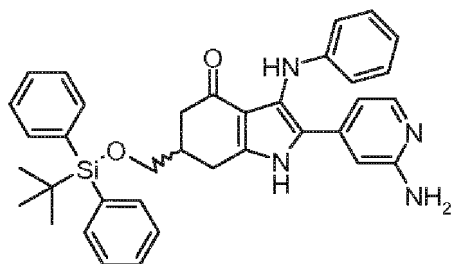
【0686】

87-1: (6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-アニリノ-6-

50

({ [t e r t - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン

【化 1 6 5】



10

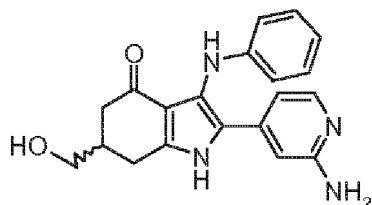
【 0 6 8 7 】

(4 R S) - 2 - { [(2 - アミノピリジン - 4 - イル) メチル] アミノ } - 4 - ({ [t e r t - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル) - 6 - オキソ - N - フェニルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - カルボチオアミド (8 7 - 2 ; 1 6 . 3 g 、 2 6 . 3 m m o l) 、 過酸化水素 (3 0 % 水溶液、 1 0 . 7 m L 、 1 0 5 m m o l) の M e O H (5 0 0 m L) 中混合物を 5 0 ° C で 1 6 時間加熱した。混合物を濃縮し、B i o t a g e (S N A P シリカ 3 7 5 g 、 M e O H : D C M) によって精製して、標題化合物を得た (8 . 9 5 g 、 5 8 %) 。

【 0 6 8 8 】

(6 R S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (フェニルアミノ) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン

【化 1 6 6】



20

30

【 0 6 8 9 】

(6 R S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 3 - アニリノ - 6 - ({ [t e r t - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン (8 7 - 1 ; 3 . 0 g 、 5 . 1 1 m m o l) および T B A F (6 . 1 m L 、 1 M T H F 中溶液) の T H F (8 0 m L) 中混合物を 5 0 ° C で 2 時間攪拌した。E t O A c (1 リットル) を加え、混合物を水酸化ナトリウム (2 . 5 % 水溶液) 、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および溶媒除去後、残留物を B i o t a g e (S N A P シリカ 1 1 0 g 、 M e O H : D C M) によって精製して、標題化合物を得た (1 . 1 7 g 、 6 2 %) 。

【 0 6 9 0 】

^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) δ p p m 2 . 1 6 - 2 . 3 4 (3 H) 、 2 . 6 2 (1 H) 、 2 . 9 3 (1 H) 、 3 . 4 3 (2 H) 、 4 . 7 4 (1 H) 、 5 . 7 3 (2 H) 、 6 . 5 3 - 6 . 6 2 (4 H) 、 6 . 6 9 (1 H) 、 7 . 0 2 (2 H) 、 7 . 2 3 (1 H) 、 7 . 7 5 (1 H) 、 1 1 . 6 9 (1 H) 。

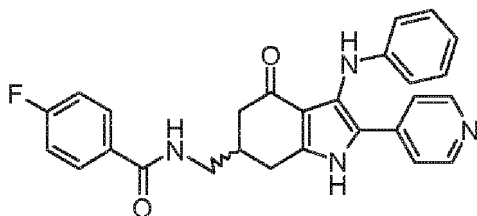
【 0 6 9 1 】

実施例 8 8

4 - フルオロ - N - [(6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルベンズアミド

40

【化 1 6 7】



【0 6 9 2】

4-フルオロ安息香酸 (34 mg、241 μmol) および HATU (92 mg、241 μmol) の DMA (1 mL) 中溶液を、(6RS)-6-(アミノメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (36; 40 mg、120 μmol) および DIPEA (42 μL 、241 μmol) の DMA (1 mL) 中混合物に加え、反応液を 50 °C で 16 時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (33 mg、58%)。

10

【0 6 9 3】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.28–2.41 (2H)、2.53–2.58 (1H)、2.69 (1H)、2.99 (1H)、3.31–3.46 (2H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.32 (2H)、7.44 (1H)、7.46 (2H)、7.96 (2H)、8.40 (2H)、8.66 (1H)、11.92 (1H)。

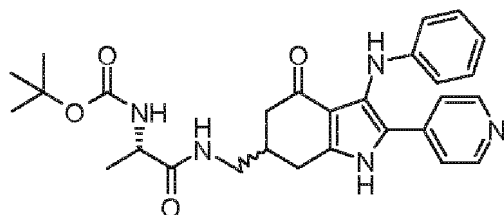
20

【0 6 9 4】

実施例 89

tert-ブチル [(2S)-1-オキソ-1-([(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルアミノ)プロパン-2-イル]カーバメート

【化 1 6 8】



30

【0 6 9 5】

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニン (129 mg、680 μmol) および HATU (258 mg、680 μmol) の DMA (3 mL) 中溶液を、(6RS)-6-(アミノメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (36; 113 mg、340 μmol) および DIPEA (118 μL 、680 μmol) の DMA (3 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で 16 時間撹拌した。混合物を濃縮し、Biotage (SNAP シリカ 28 g、MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (56 mg、33%)。

40

【0 6 9 6】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.20 (3H)、1.36 (9H)、2.19–2.40 (3H)、2.61 (1H)、2.90 (1H)、3.09–3.29 (2H)、3.94 (1H)、6.57 (2H)、6.63 (1H)、6.92 (1H)、7.04 (2H)、7.43 (1H)、7.46 (2H)、7.93 (1H)、8.41 (2H)、11.93 (1H)。

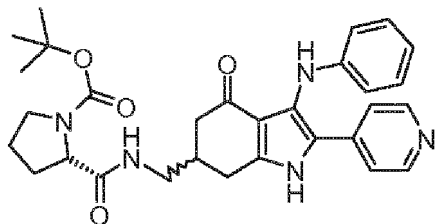
50

【0697】

実施例90

tert-ブチル(2S)-2-([(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化169】



10

【0698】

1-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリン(97mg、451μmol)およびHATU(172mg、451μmol)のDMA(2mL)中溶液を、(6RS)-6-(アミノメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン(36;75mg、226μmol)およびDIPEA(79μL、451μmol)のDMA(2mL)中混合物に加え、反応液を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、Biotage(SNAPシリカ28g、MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(85mg、71%)。

20

【0699】

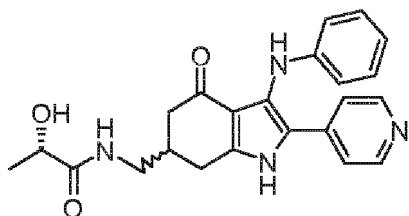
¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.31+1.38(9H)、1.73-1.88(3H)、2.12(1H)、2.24(1H)、2.25-2.42(2H)、2.63(1H)、2.92(1H)、3.13(1H)、3.20-3.31(2H)、3.40(1H)、4.06(1H)、6.57(2H)、6.63(1H)、7.04(2H)、7.42(1H)、7.47(2H)、7.96+8.05(1H)、8.41(2H)、11.91(1H)。

【0700】

実施例91

(2S)-2-ヒドロキシ-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルプロパンアミド

【化170】



40

【0701】

(2S)-2-ヒドロキシプロパン酸(22mg、241μmol)およびHATU(92mg、241μmol)のDMA(1mL)中溶液を、(6RS)-6-(アミノメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン(36;40mg、120μmol)およびDIPEA(42μL、241μmol)のDMA(1mL)中混合物に加え、反応液を50℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC(塩基性法)で精製して、標題化合物を得た(29mg、56%)。

50

【0702】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.24 (3H)、2.22 (1H)、2.30 (1H)、2.40 (1H)、2.61 (1H)、2.91 (1H)、3.13–3.27 (2H)、4.00 (1H)、5.51 (1H)、6.57 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.43 (1H)、7.46 (2H)、7.91 (1H)、8.40 (2H)、11.93 (1H)。

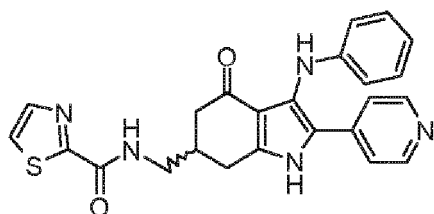
【0703】

実施例 9 2

N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチル-1,3-チアゾール-2-カルボキサミド

10

【化171】



【0704】

20

1,3-チアゾール-2-カルボン酸 (31 mg、241 μmol) および HATU (92 mg、241 μmol) の DMA (1 mL) 中溶液を、(6RS)-6-(アミノメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (36; 40 mg、120 μmol) および DIPEA (42 μL 、241 μmol) の DMA (1 mL) 中混合物に加え、反応液を 50 $^{\circ}\text{C}$ で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) で精製して、標題化合物を得た (22 mg、39%)。

【0705】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.26–2.38 (2H)、2.55 (1H)、2.68 (1H)、2.97 (1H)、3.31–3.47 (2H)、6.57 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.42–7.47 (3H)、8.04 (1H)、8.07 (1H)、8.40 (2H)、9.09 (1H)、11.91 (1H)。

30

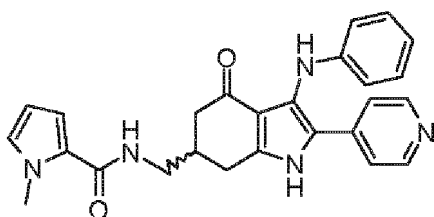
【0706】

実施例 9 3

1-メチル-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド

【化172】

40



【0707】

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 (30 mg、241 μmol) および HATU (92 mg、241 μmol) の DMA (1 mL) 中溶液を、(6RS)-6-(アミノメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-

50

7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (36; 40 mg、120 μmol) および DIPEA (42 μL 、241 μmol) の DMA (1 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) で精製して、標題化合物を得た (6 mg、11%)。

【0708】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.24–2.39 (2H)、2.42–2.54 (1H)、2.66 (1H)、2.98 (1H)、3.22–3.36 (2H)、3.84 (3H)、6.02 (1H)、6.57 (2H)、6.63 (1H)、6.81 (1H)、6.90 (1H)、7.04 (2H)、7.43 (1H)、7.46 (2H)、8.12 (1H)、8.40 (2H)、11.92 (1H)。

10

【0709】

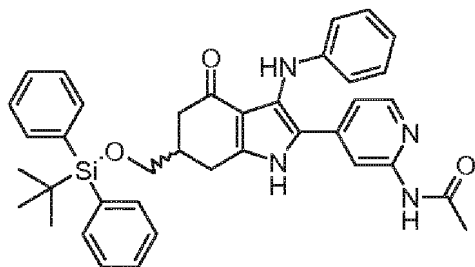
実施例 94

N-4-[(6RS)-6-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド

94-1: N-{4-[(6RS)-3-アニリノ-6-({[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} メチル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド

【化173】

20



【0710】

(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-アニリノ-6-({[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} メチル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (87-1; 2.34 g、3.99 mmol)、塩化アセチル (425 μL 、5.98 mmol) の THF (100 mL) およびピリジン (2.78 mL) 中混合物を室温で1時間攪拌した。MeOHを加え、混合物を濃縮し、Biota age (SNAPシリカ 50 g、MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (2.46 g、98%)。

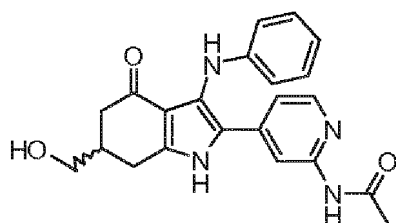
30

【0711】

N-4-[(6RS)-6-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド

【化174】

40



【0712】

N-{4-[(6RS)-3-アニリノ-6-({[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} メチル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド

50

ール-2-イル}ピリジン-2-イル}アセトアミド(94-1; 2.45 g、3.90 mmol)およびTBAF(4.68 mL、1 M THF中溶液)のTHF(65 mL)中混合物を室温で16時間撹拌した。EtOAcを加え、混合物を水酸化ナトリウム(2.5%水溶液)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および溶媒除去後、残留物をMeOH/DCMからの結晶化および母液のBiota(SNAPシリカ 25 g、MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(1.17 g、77%)。

【0713】

^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.07(3H)、2.19-2.35(3H)、2.65(1H)、2.96(1H)、3.39-3.48(2H)、4.75(1H)、6.56(2H)、6.60(1H)、7.01(2H)、7.15(1H)、7.36(1H)、8.08(1H)、8.22(1H)、10.34(1H)、11.91(1H)。

10

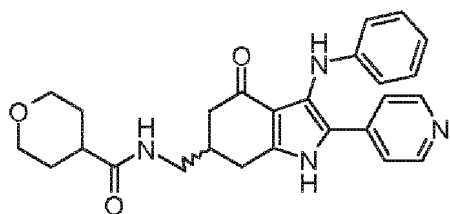
【0714】

実施例95

N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド

【化175】

20



【0715】

(6RS)-6-(アミノメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン(36; 30 mg、90 μmol)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニルクロライド(27 mg、181 μmol)のピリジン(1 mL)中混合物を室温で16時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(19 mg、45%)。

30

【0716】

^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.57-1.65(4H)、2.20-2.43(4H)、2.60(1H)、2.92(1H)、3.16(2H)、3.26-3.35(2H)、3.87(2H)、6.57(2H)、6.63(1H)、7.04(2H)、7.43(1H)、7.47(2H)、7.95(1H)、8.40(2H)、11.98(1H)。

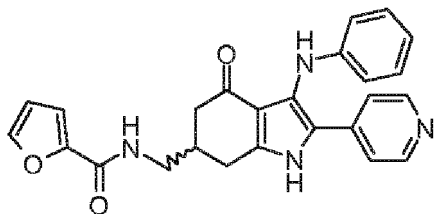
【0717】

40

実施例96

N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルフラン-2-カルボキサミド

【化 1 7 6】



【0 7 1 8】

(6RS)-6-(アミノメチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (36; 30 mg、90 μmol)、2-フロイルクロライド (18 μL 、181 μmol) のピリジン (1 mL) 中混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (16 mg、40%)。

10

【0 7 1 9】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.28 (1H)、2.36 (1H)、2.45–2.54 (1H)、2.66 (1H)、2.97 (1H)、3.26–3.42 (2H)、6.57 (2H)、6.63 (1H)、6.64 (1H)、7.04 (2H)、7.13 (1H)、7.44 (1H)、7.45 (2H)、7.86 (1H)、8.40 (2H)、8.55 (1H)、11.91 (1H)。

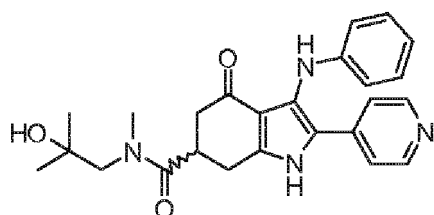
20

【0 7 2 0】

実施例 9 7

(6RS)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化 1 7 7】



30

【0 7 2 1】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 60 mg、173 μmol)、DMF (1.5 mL)、DIPEA (89 μL 、518 μmol)、2-メチル-1-(メチルアミノ)プロパン-2-オール (61 μL 、518 μmol) および T3P (156 μL 、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (49 mg、66%)。

40

【0 7 2 2】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.04+1.11 (6H)、2.28+2.38 (1H)、2.47–2.57 (1H)、2.88–3.08 (2H)、2.94+3.18 (3H)、3.23–3.39 (2H)、3.68+3.83 (1H)、4.51+4.60 (1H)、6.59 (2H)、6.64 (1H)、7.05 (2H)、7.44 (1H)、7.46 (2H)、8.41 (2H)、11.92+11.95 (1H)。

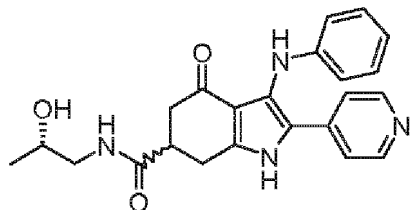
【0 7 2 3】

実施例 9 8

50

(6RS)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化178】



10

【0724】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(9; 60mg、173 μmol)、DMF(0.95 mL)、DIPEA(89 μL、518 μmol)、(2S)-1-アミノプロパン-2-オール(41 μL、518 μmol)およびT3P(156 μL、50% DMF中溶液)を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(42mg、57%)。

【0725】

¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.02(3H)、2.39(1H)、2.55(1H)、2.95-3.18(5H)、3.65(1H)、4.69(1H)、6.58(2H)、6.63(1H)、7.04(2H)、7.44(1H)、7.46(2H)、7.99(1H)、8.42(2H)、11.96(1H)。

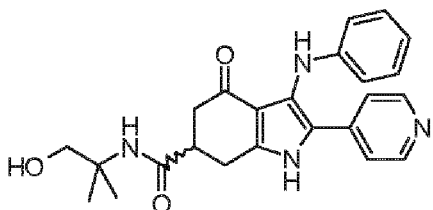
20

【0726】

実施例99

(6RS)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化179】



30

【0727】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(9; 60mg、173 μmol)、DMF(2 mL)、DIPEA(89 μL、518 μmol)、2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール(49 μL、518 μmol)およびT3P(156 μL、50% DMF中溶液)を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(26mg、36%)。

40

【0728】

¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.19(6H)、2.36(1H)、2.47-2.55(1H)、2.91-3.15(3H)、3.41(2H)、4.81(1H)、6.57(2H)、6.63(1H)、7.04(2H)、7.42-7.49(4H)、8.41(2H)、11.95(1H)。

【0729】

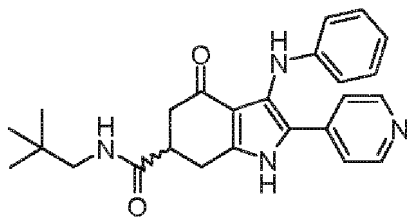
実施例100

(6RS)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

50

)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化180】



10

【0730】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 60 mg、173 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (89 μL、518 μmol)、2, 2-ジメチルプロパン-1-アミン (61 μL、518 μmol) および T3P (156 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (48 mg、60%)。

【0731】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.84 (9H)、2.37 (1H)、2.57 (1H)、2.89-3.09 (4H)、3.17 (1H)、6.57 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.44 (1H)、7.46 (2H)、7.90 (1H)、8.41 (2H)、11.97 (1H)。

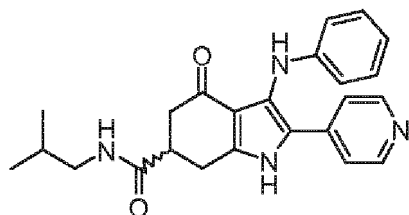
20

【0732】

実施例101

(6R, S)-N-(2-メチルプロピル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化181】



30

【0733】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 60 mg、173 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (89 μL、518 μmol)、2-メチルプロパン-1-アミン (51 μL、518 μmol) および T3P (156 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (48 mg、69%)。

40

【0734】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.85 (6H)、1.69 (1H)、2.38 (1H)、2.56 (1H)、2.86-3.05 (4H)、3.10 (1H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.44 (1H)、7.47 (2H)、7.99 (1H)、8.41 (2H)、11.98 (1H)。

【0735】

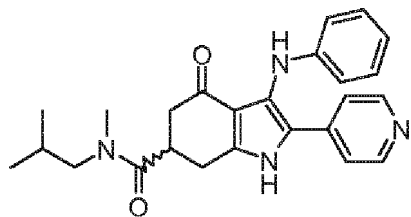
実施例102

(6R, S)-N-メチル-N-(2-メチルプロピル)-4-オキソ-3-(フェニル

50

アミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド

【化 1 8 2】



10

【0 7 3 6】

4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 (9 ; 6 0 m g、1 7 3 μ m o l)、DMF (2 m L)、DIPEA (8 9 μ L、5 1 8 μ m o l)、N, 2 - ジメチルプロパン - 1 - アミン (6 2 μ L、5 1 8 μ m o l) および T 3 P (1 5 6 μ L、5 0 % DMF 中溶液) を含む混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、分取 H P L C (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (3 2 m g、4 4 %)。

【0 7 3 7】

^1H NMR (4 0 0 M H z、DMSO - d_6) δ p p m 0 . 8 0 - 0 . 8 9 (6 H)、1 . 9 0 (1 H)、2 . 2 5 + 2 . 3 5 (1 H)、2 . 4 6 - 2 . 5 8 (1 H)、2 . 8 3 + 3 . 0 5 (3 H)、2 . 9 2 - 3 . 2 5 (4 H)、3 . 6 6 (1 H)、6 . 5 8 - 6 . 6 6 (3 H)、7 . 0 5 (2 H)、7 . 4 3 - 7 . 4 7 (3 H)、8 . 4 1 (2 H)、1 1 . 9 5 (1 H)。

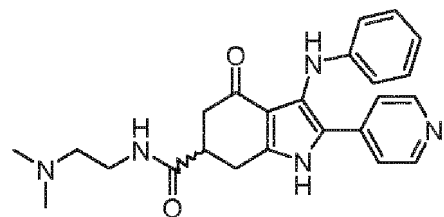
20

【0 7 3 8】

実施例 1 0 3

(6 R S) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド

【化 1 8 3】



30

【0 7 3 9】

4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 (9 ; 6 0 m g、1 7 3 μ m o l)、DMF (2 m L)、DIPEA (8 9 μ L、5 1 8 μ m o l)、N, N - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン (5 7 μ L、5 1 8 μ m o l) および T 3 P (1 5 6 μ L、5 0 % DMF 中溶液) を含む混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、分取 H P L C (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (2 7 m g、3 6 %)。

40

【0 7 4 0】

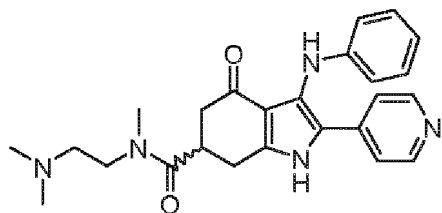
^1H NMR (4 0 0 M H z、DMSO - d_6) δ p p m 2 . 1 5 (6 H)、2 . 2 9 (2 H)、2 . 3 7 (1 H)、2 . 5 4 (1 H)、2 . 9 4 - 3 . 2 1 (5 H)、6 . 5 8 (2 H)、6 . 6 3 (1 H)、7 . 0 4 (2 H)、7 . 4 4 (1 H)、7 . 4 6 (2 H)、7 . 9 5 (1 H)、8 . 4 1 (2 H)、1 1 . 9 5 (1 H)。

【0 7 4 1】

実施例 1 0 4

50

(6RS)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド
【化184】



10

【0742】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(9; 60mg、173μmol)、DMF(2mL)、DIPEA(89μL、518μmol)、N,N,N'-トリメチルエタン-1,2-ジアミン(67μL、518μmol)およびT3P(156μL、50%DMF中溶液)を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(33mg、42%)。

【0743】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.15+2.17(6H)、2.28-2.42(3H)、2.46-2.55(1H)、2.86+3.07(3H)、2.92-3.05(2H)、3.36-3.51(2H)、3.63(1H)、6.59(2H)、6.64(1H)、7.04(2H)、7.43-7.47(3H)、8.41(2H)、11.95(1H)。

20

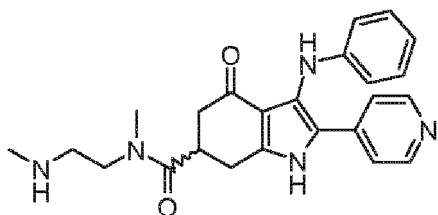
【0744】

実施例105

(6RS)-N-メチル-N-[2-(メチルアミノ)エチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化185】

30



【0745】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(9; 60mg、173μmol)、DMF(2mL)、DIPEA(89μL、518μmol)、N,N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(56μL、518μmol)およびT3P(156μL、50%DMF中溶液)を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(15mg、19%)。

40

【0746】

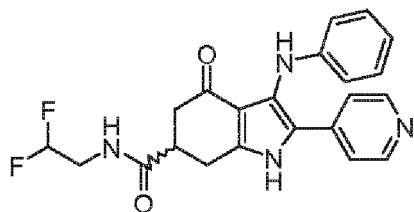
¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.27+2.28(3H)、2.29-2.37(1H)、2.48-2.55(1H)、2.60(2H)、2.85+3.07(3H)、2.92-3.03(2H)、3.32-3.45(2H)、3.64(1H)、6.59(2H)、6.64(1H)、7.05(2H)、7.43(1H)、7.46(2H)、8.41(2H)、11.96(1H)。

【0747】

50

実施例 106

(6RS)-N-(2,2-ジフルオロエチル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド
【化186】



10

【0748】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(9; 60mg、173 μmol)、DMF(2mL)、DIPEA(89 μL、518 μmol)、2,2-ジフルオロエタンアミン(37 μL、518 μmol)およびT3P(156 μL、50%DMF中溶液)を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(36mg、46%)。

【0749】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.41(1H)、2.56(1H)、3.03(2H)、3.17(1H)、3.52(2H)、6.03(1H)、6.58(2H)、6.63(1H)、7.04(2H)、7.45(1H)、7.46(2H)、8.42(2H)、8.44(1H)、11.97(1H)。

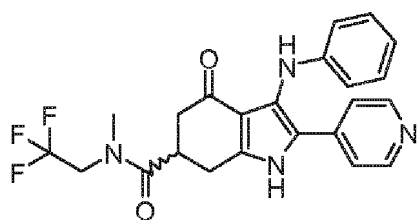
20

【0750】

実施例 107

(6RS)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化187】



30

【0751】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(9; 60mg、173 μmol)、DMF(2mL)、DIPEA(89 μL、518 μmol)、2,2,2-トリフルオロ-N-メチルエタンアミン(59mg、518 μmol)およびT3P(156 μL、50%DMF中溶液)を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(21mg、26%)。

40

【0752】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.26+2.36(1H)、2.47-2.56(1H)、2.88-3.07(2H)、2.98+3.20(3H)、3.76(1H)、4.21+4.49(2H)、6.59(2H)、6.64(1H)、7.05(2H)、7.44(1H)、7.46(2H)、8.42(2H)、11.97(1H)。

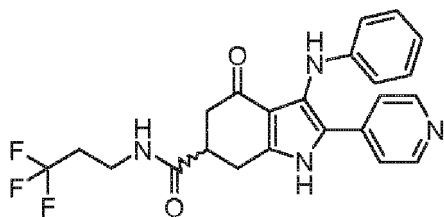
【0753】

50

実施例 108

(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化188】



10

【0754】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 60 mg、173 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (89 μL、518 μmol)、3,3,3-トリフルオロプロパン-1-アミン (51 μL、518 μmol) および T3P (156 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (38 mg、47%)。

【0755】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.35–2.58 (5H)、2.96–3.12 (3H)、3.31 (1H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.44 (1H)、7.46 (2H)、8.26 (1H)、8.41 (2H)、11.97 (1H)。

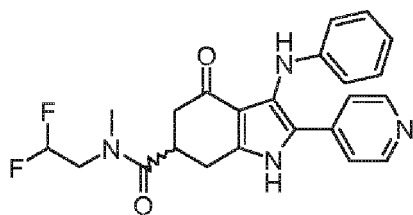
20

【0756】

実施例 109

(6RS)-N-(2,2-ジフルオロエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化189】



30

【0757】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 60 mg、173 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (89 μL、518 μmol)、2,2-ジフルオロ-N-メチルエタンアミン (61 μL、518 μmol) および T3P (156 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (31 mg、42%)。

40

【0758】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.29+2.36 (1H)、2.44–2.57 (1H)、2.89–3.07 (2H)、2.93+3.16 (3H)、3.64–3.81+3.96 (3H)、6.12 (1H)、6.59 (2H)、6.64 (1H)、7.05 (2H)、7.43 (1H)、7.46 (2H)、8.42 (2H)、11.97 (1H)。

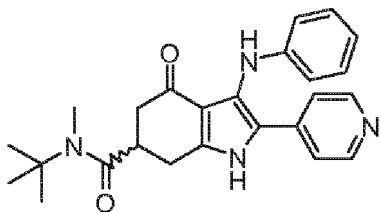
50

【0759】

実施例110

(6RS)-N-tert-ブチル-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化190】



10

【0760】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(9; 60mg、173μmol)、DMF(2mL)、DIPEA(89μL、518μmol)、N,2-ジメチルプロパン-2-アミン(62μL、518μmol)およびT3P(156μL、50%DMF中溶液)を含む混合物を室温で1日間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(16mg、20%)。

20

【0761】

^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.35(9H)、2.32(1H)、2.48(1H)、2.89-3.05(2H)、2.95(3H)、3.64(1H)、6.59(2H)、6.63(1H)、7.04(2H)、7.43(1H)、7.45(2H)、8.41(2H)、11.92(1H)。

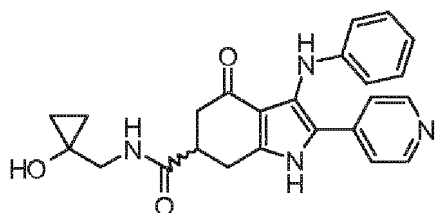
【0762】

実施例111

(6RS)-N-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

30

【化191】



【0763】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(9; 60mg、173μmol)、DMF(2mL)、DIPEA(89μL、518μmol)、1-(アミノメチル)シクロプロパノール(38μL、518μmol)およびT3P(156μL、50%DMF中溶液)を含む混合物を室温で1日間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(25mg、31%)。

40

【0764】

^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.48(2H)、0.52(2H)、2.38(1H)、2.54(1H)、2.94-3.09(2H)、3.14(1H)、3.24(2H)、5.34(1H)、6.57(2H)、6.62(1H)、7.03(2H)、7.44(1H)、7.45(2H)、8.03(1H)、8.

50

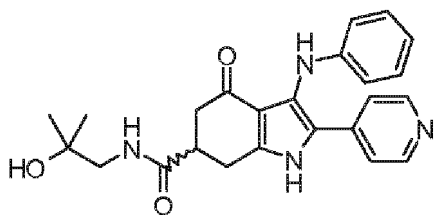
4.1 (2H)、11.95 (1H)。

【0765】

実施例 112

(6R,S)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化192】



10

【0766】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 60 mg、173 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (89 μL、518 μmol)、2,2-ジメチルプロパン-1-アミン (61 μL、518 μmol) および T3P (156 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (41 mg、72%)。

20

【0767】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.05 (3H)、1.06 (3H)、2.38 (1H)、2.56 (1H)、2.96–3.11 (4H)、3.20 (1H)、4.47 (1H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.44 (1H)、7.46 (2H)、7.90 (1H)、8.41 (2H)、11.96 (1H)。

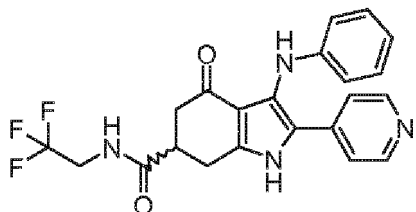
【0768】

実施例 113

(6R,S)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

30

【化193】



【0769】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 60 mg、173 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (89 μL、518 μmol)、2,2-ジメチルプロパン-1-アミン (61 μL、518 μmol) および T3P (156 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (30 mg、36%)。

40

【0770】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.41 (1H)、2.56 (1H)、3.04 (2H)、3.20 (1H)、3.94 (2H)、6.57 (2H)、6.62 (1H)、7.03 (2H)、7.44 (1H)、7.46 (2H)、8.4

50

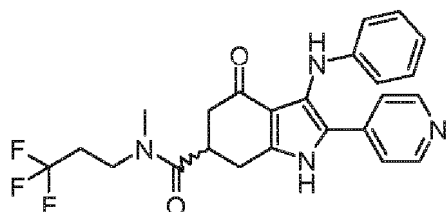
1 (2H)、8.70 (1H)、11.97 (1H)。

【0771】

実施例114

(6RS)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化194】



10

【0772】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 60 mg、173 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (89 μL、518 μmol)、3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパン-1-アミン塩酸塩 (85 mg、518 μmol) および T3P (156 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (48 mg、79%)。

20

【0773】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.31 (1H)、2.41-2.56 (3H)、2.85+3.08 (3H)、2.91-3.04 (2H)、3.46-3.68 (3H)、6.59 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.43 (1H)、7.46 (2H)、8.41 (2H)、11.96 (1H)。

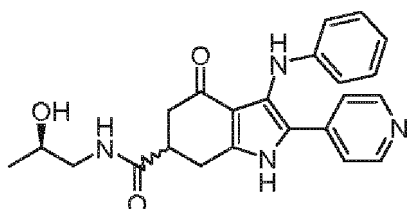
【0774】

実施例115

(6RS)-N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

30

【化195】



【0775】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 60 mg、173 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (89 μL、518 μmol)、2-(2R)-1-アミノプロパン-2-オール (41 μL、518 μmol) および T3P (156 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (42 mg、57%)。

40

【0776】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.02 (3H)、2.39 (1H)、2.55 (1H)、2.95-3.08 (4H)、3.14 (1H)、3.65 (1H)、4.71 (1H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)

50

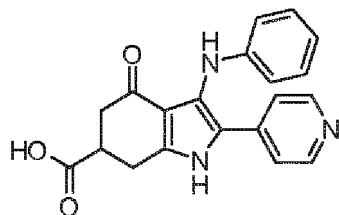
)、7.44 (1H)、7.46 (2H)、7.99 (1H)、8.42 (2H)、11.96 (1H)。

【0777】

実施例116

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸異性体1

【化196】



10

【0778】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(9; 50mg、144 μmol)を分取HPLC(キラル法)によって分離して、標題化合物を得た(15mg、29%)。

【0779】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.60 (2H)、3.17 (2H)、3.27 (1H)、6.63 (2H)、6.69 (1H)、7.08 (2H)、7.63 (2H)、7.77 (1H)、8.50 (2H)、12.39 (1H)、12.65 (1H)。

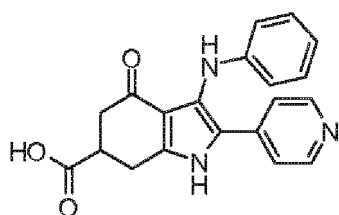
20

【0780】

実施例117

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸異性体2

【化197】



30

【0781】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(9; 50mg、144 μmol)を分取HPLC(キラル法)によって分離して、標題化合物を得た(15mg、29%)。

40

【0782】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.60 (2H)、3.17 (2H)、3.27 (1H)、6.63 (2H)、6.69 (1H)、7.08 (2H)、7.63 (2H)、7.77 (1H)、8.50 (2H)、12.39 (1H)、12.65 (1H)。

【0783】

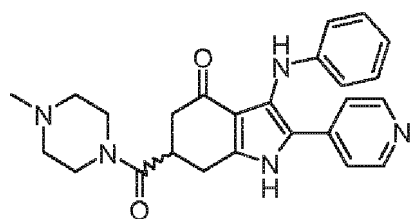
実施例118

(6RS)-6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-イン

50

ドールー４－オン

【化１９８】



【０７８４】

10

４－オキソ－３－（フェニルアミノ）－２－（ピリジン－４－イル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（９；５０ｍｇ、１４４μｍｏｌ）、DMF（１．５ｍＬ）、DIPEA（７５μＬ、４３２μｍｏｌ）、１－メチルピペラジン（４８μＬ、４３２μｍｏｌ）およびT3P（１３０μＬ、５０％DMF中溶液）を含む混合物を室温で１時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC（塩基性法）によって精製して、標題化合物を得た（４０ｍｇ、６５％）。

【０７８５】

¹H NMR（４００MHz、DMSO-d₆）δppm ２．１９（３H）、２．２２－２．３６（５H）、２．５３（１H）、２．９３－３．０７（２H）、３．４１－３．５８（４H）、３．６７（１H）、６．５９（２H）、６．６３（１H）、７．０４（２H）、７．４３（１H）、７．４６（２H）、８．４１（２H）、１１．９５（１H）。

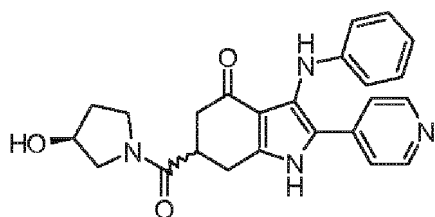
20

【０７８６】

実施例１１９

（６RS）－６－〔（３S）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル〕カルボニル－３－（フェニルアミノ）－２－（ピリジン－４－イル）－１，５，６，７－テトラヒドロ－４H－インドール－４－オン

【化１９９】



30

【０７８７】

４－オキソ－３－（フェニルアミノ）－２－（ピリジン－４－イル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（９；６０ｍｇ、１７３μｍｏｌ）、DMF（２ｍＬ）、DIPEA（９０μＬ、５１８μｍｏｌ）、（３S）－ピロリジン－３－オール（４２μＬ、５１８μｍｏｌ）およびT3P（１５６μＬ、５０％DMF中溶液）を含む混合物を室温で１時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC（塩基性法）によって精製して、標題化合物を得た（４４ｍｇ、６１％）。

40

【０７８８】

¹H NMR（４００MHz、DMSO-d₆）δppm １．７１－１．９９（２H）、２．３２－２．３９（１H）、２．４４－２．５５（２H）、２．９２－３．０９（２H）、３．２４－３．６９（４H）、４．２６＋４．３２（１H）、４．９４＋５．０３（１H）、６．５９（２H）、６．６４（１H）、７．０５（２H）、７．４４（１H）、７．４６（２H）、８．４１（２H）、１１．９７（１H）。

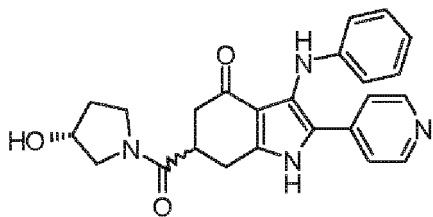
【０７８９】

実施例１２０

（６RS）－６－〔（３R）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル〕カルボニル－３

50

ー（フェニルアミノ）－２－（ピリジン－４－イル）－１，５，６，７－テトラヒドロ－４Ｈ－インドール－４－オン
【化２００】



10

【０７９０】

４－オキソ－３－（フェニルアミノ）－２－（ピリジン－４－イル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（９；６０ｍｇ、１７３μｍｏｌ）、DMF（２ｍＬ）、DIPEA（８９μＬ、５１８μｍｏｌ）、（３Ｒ）－ピロリジン－３－オール（４２μＬ、５１８μｍｏｌ）およびＴ３Ｐ（１５６μＬ、５０％DMF中溶液）を含む混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を濾過し、分取HPLC（塩基性法）によって精製して、標題化合物を得た（３８ｍｇ、４８％）。

【０７９１】

¹H NMR（４００MHz、DMSO-d₆）δ ppm １．７２－１．９９（２Ｈ）、２．３２－２．３９（１Ｈ）、２．４２－２．５５（２Ｈ）、２．９２－３．０９（２Ｈ）、３．２６－３．６８（４Ｈ）、４．２６＋４．３２（１Ｈ）、４．９５＋５．０３（１Ｈ）、６．５９（２Ｈ）、６．６４（１Ｈ）、７．０５（２Ｈ）、７．４４（１Ｈ）、７．４６（２Ｈ）、８．４１（２Ｈ）、１１．９７（１Ｈ）。

20

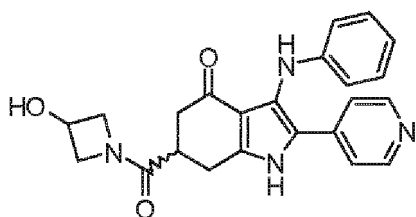
【０７９２】

実施例１２１

（６ＲＳ）－６－〔（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）カルボニル］－３－（フェニルアミノ）－２－（ピリジン－４－イル）－１，５，６，７－テトラヒドロ－４Ｈ－インドール－４－オン

【化２０１】

30



【０７９３】

４－オキソ－３－（フェニルアミノ）－２－（ピリジン－４－イル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（９；５０ｍｇ、１４４μｍｏｌ）、DMF（１．５ｍＬ）、DIPEA（１５０μＬ、８６３μｍｏｌ）、アゼチジン－３－オール塩酸塩（４７ｍｇ、４３２μｍｏｌ）およびＴ３Ｐ（１３０μＬ、５０％DMF中溶液）を含む混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を濾過し、分取HPLC（塩基性法）によって精製して、標題化合物を得た（５４ｍｇ、５８％）。

40

【０７９４】

¹H NMR（４００MHz、DMSO-d₆）δ ppm ２．３１（１Ｈ）、２．４５（１Ｈ）、２．８９－３．０２（２Ｈ）、３．２３（１Ｈ）、３．６０（１Ｈ）、３．９３（１Ｈ）、４．０６（１Ｈ）、４．３９（１Ｈ）、４．４６（１Ｈ）、５．７５（１Ｈ）、６．５８（２Ｈ）、６．６３（１Ｈ）、７．０４（２Ｈ）、７．４３（１Ｈ）、７．４６（２Ｈ）、８．４２（２Ｈ）、１１．９７（１Ｈ）。

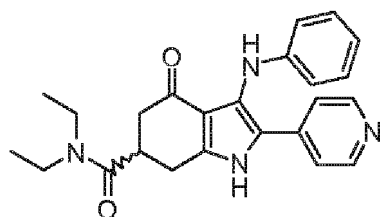
【０７９５】

50

実施例 1 2 2

(6RS)-N,N-ジエチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化 2 0 2】



10

【0 7 9 6】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 50 mg、144 μmol)、DMF (1.5 mL)、DIPEA (75 μL、432 μmol)、N-エチルエタナミン (46 μL、432 μmol) および T3P (130 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (37 mg、61%)。

【0 7 9 7】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.03 (3H)、1.13 (3H)、2.27 (1H)、2.56 (1H)、2.92 (1H)、3.05 (1H)、3.24 (1H)、3.30-3.42 (3H)、3.55 (1H)、6.60 (2H)、6.64 (1H)、7.05 (2H)、7.44 (1H)、7.46 (2H)、8.41 (2H)、11.95 (1H)。

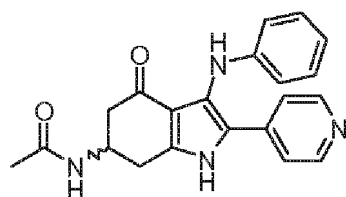
20

【0 7 9 8】

実施例 1 2 3

N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]アセトアミド

【化 2 0 3】



30

【0 7 9 9】

4-[(6RS)-6-アンモニオ-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジニウムクロライド (5; 40 mg、102 μmol)、塩化アセチル (15 μL、204 μmol) のピリジン (2 mL) 中混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (11 mg、27%)。

40

【0 8 0 0】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.82 (3H)、2.43 (1H)、2.53 (1H)、2.84 (1H)、3.16 (1H)、4.30 (1H)、6.58-6.60 (2H)、6.64 (1H)、7.05 (2H)、7.47 (1H)、7.48 (2H)、8.25 (1H)、8.43 (2H)、12.00 (1H)。

【0 8 0 1】

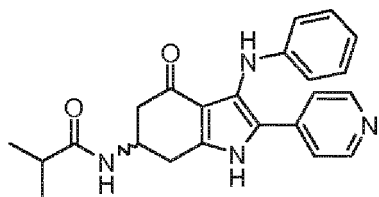
実施例 1 2 4

2-メチル-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]アセトアミド

50

ン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル] プロパンアミド

【化204】



10

【0802】

4-[(6RS)-6-アンモニオ-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジニウムクロライド (5; 40 mg、102 μmol)、2-メチルプロパノイルクロライド (21 μL、204 μmol) のピリジン (2 mL) 中混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (9 mg、23%)。

【0803】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.99 (3H)、1.00 (3H)、2.37 (1H)、2.44-2.53 (2H)、2.84 (1H)、3.15 (1H)、4.29 (1H)、6.59 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.46 (1H)、7.47 (2H)、8.11 (1H)、8.42 (2H)、11.96 (1H)。

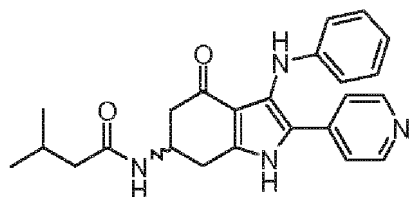
20

【0804】

実施例125

3-メチル-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル] ブタンアミド

【化205】



30

【0805】

4-[(6RS)-6-アンモニオ-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジニウムクロライド (5; 40 mg、102 μmol)、3-メチルブタノイルクロライド (25 μL、204 μmol) のピリジン (2 mL) 中混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (15 mg、35%)。

40

【0806】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.87 (6H)、1.91-2.00 (3H)、2.46 (1H)、2.53 (1H)、2.86 (1H)、3.16 (1H)、4.32 (1H)、6.59 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.45 (1H)、7.46 (2H)、8.18 (1H)、8.42 (2H)、11.97 (1H)。

【0807】

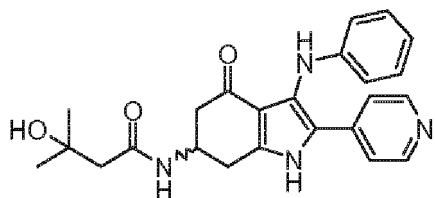
実施例126

3-ヒドロキシ-3-メチル-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-

50

6-イル] ブタンアミド

【化206】



【0808】

4-[(6RS)-6-アンモニオ-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジニウムクロライド(5; 40mg、102μmol)、DMF(1.5mL)、DIPEA(107μL、613μmol)、3-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸(33μL、307μmol)およびT3P(184μL、50%DMF中溶液)を含む混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(9mg、20%)。

10

【0809】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δppm 1.14(6H)、2.21(2H)、2.45(1H)、2.53(1H)、2.88(1H)、3.17(1H)、4.36(1H)、4.73(1H)、6.60(2H)、6.63(1H)、7.04(2H)、7.44(1H)、7.46(2H)、8.21(1H)、8.42(2H)、11.97(1H)。

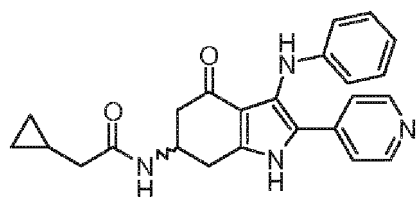
20

【0810】

実施例127

2-シクロプロピル-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]アセトアミド

【化207】



30

【0811】

4-[(6RS)-6-アンモニオ-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジニウムクロライド(5; 40mg、102μmol)、DMF(1.5mL)、DIPEA(107μL、613μmol)、シクロプロピル酢酸(29μL、307μmol)およびT3P(184μL、50%DMF中溶液)を含む混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(17mg、39%)。

40

【0812】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δppm 0.11(2H)、0.42(2H)、0.95(1H)、1.99(2H)、2.44(2H)、2.86(1H)、3.16(1H)、4.32(1H)、6.60(2H)、6.64(1H)、7.05(2H)、7.44(1H)、7.47(2H)、8.10(1H)、8.42(2H)、11.96(1H)。

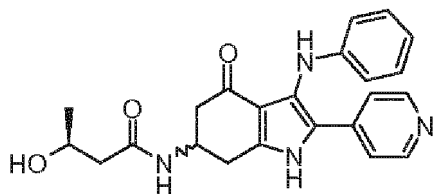
【0813】

実施例128

(3S)-3-ヒドロキシ-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-

50

－2－（ピリジン－4－イル）－4，5，6，7－テトラヒドロ－1H－インドール－6－イル] ブタンアミド
【化208】



【0814】

10

4－[(6RS)－6－アンモニオ－4－オキソ－3－（フェニルアミノ）－4，5，6，7－テトラヒドロ－1H－インドール－2－イル] ピリジニウムクロライド（5；40mg、102μmol）、DMF（1.5mL）、DIPEA（107μL、613μmol）、（3S）－3－ヒドロキシブタン酸（32mg、307μmol）およびT3P（184μL、50%DMF中溶液）を含む混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC（塩基性法）によって精製して、標題化合物を得た（18mg、39%）。

【0815】

20

¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δppm 1.25（1H）、1.06（3H）、2.11（1H）、2.22（1H）、2.44（1H）、2.85（1H）、3.15（1H）、3.60（1H）、3.98（1H）、4.32（1H）、6.59（2H）、6.63（1H）、7.05（2H）、7.44（1H）、7.46（2H）、8.19（1H）、8.42（2H）、11.96（1H）。

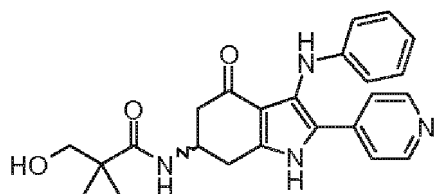
【0816】

実施例129

3－ヒドロキシ－2，2－ジメチル－N－[(6RS)－4－オキソ－3－（フェニルアミノ）－2－（ピリジン－4－イル）－4，5，6，7－テトラヒドロ－1H－インドール－6－イル] プロパンアミド

【化209】

30



【0817】

40

4－[(6RS)－6－アンモニオ－4－オキソ－3－（フェニルアミノ）－4，5，6，7－テトラヒドロ－1H－インドール－2－イル] ピリジニウムクロライド（5；40mg、102μmol）、DMF（1.5mL）、DIPEA（107μL、613μmol）、3－ヒドロキシ－2，2－ジメチルプロパン酸（36mg、307μmol）およびT3P（184μL、50%DMF中溶液）を含む混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC（塩基性法）によって精製して、標題化合物を得た（11mg、24%）。

【0818】

¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δppm 1.04（6H）、2.41（1H）、2.54（1H）、2.90（1H）、3.09（1H）、3.37（2H）、4.34（1H）、4.90（1H）、6.59（2H）、6.63（1H）、7.04（2H）、7.44（1H）、7.47（2H）、7.65（1H）、8.42（2H）、11.95（1H）。

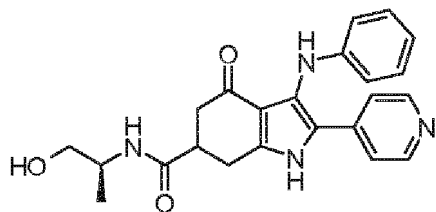
50

【0819】

実施例130

N-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド異性体1

【化210】



10

【0820】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(9; 60 mg、173 μmol)、DMF(2 mL)、DIPEA(90 μL、518 μmol)、(2S)-2-アミノプロパン-1-オール(40 μL、518 μmol)およびT3P(156 μL、50% DMF中溶液)を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(28 mg、36%)。

20

【0821】

¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.04(3H)、2.38(1H)、2.53(1H)、2.93-3.12(3H)、3.23(1H)、3.32-3.37(1H)、3.78(1H)、4.71(1H)、6.58(2H)、6.63(1H)、7.04(2H)、7.45(1H)、7.46(2H)、7.80(1H)、8.41(2H)、11.96(1H)。

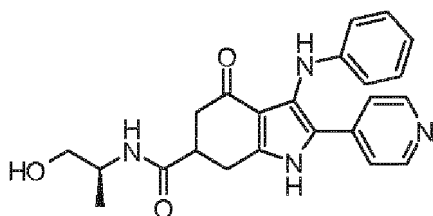
【0822】

実施例131

N-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド異性体2

30

【化211】



【0823】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(9; 60 mg、173 μmol)、DMF(2 mL)、DIPEA(90 μL、518 μmol)、(2S)-2-アミノプロパン-1-オール(40 μL、518 μmol)およびT3P(156 μL、50% DMF中溶液)を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(29 mg、39%)。

40

【0824】

¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.03(3H)、2.37(1H)、2.54(1H)、2.94-3.12(3H)、3.25(1H)、3.37(1H)、3.77(1H)、4.71(1H)、6.58(2H)、6.63(1H)

50

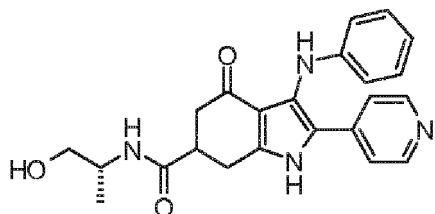
)、7.04 (2H)、7.45 (1H)、7.46 (2H)、7.79 (1H)、8.41 (2H)、11.95 (1H)。

【0825】

実施例132

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド異性体1

【化212】



10

【0826】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(9; 60mg、173 μmol)、DMF (2mL)、DIPEA (90 μL、518 μmol)、(2R)-2-アミノプロパン-1-オール (40 μL、518 μmol) および T3P (156 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (26mg、35%)。

20

【0827】

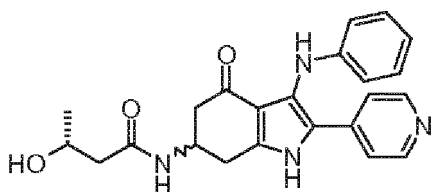
¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.04 (3H)、2.38 (1H)、2.53 (1H)、2.93-3.12 (3H)、3.23 (1H)、3.34 (1H)、3.78 (1H)、4.71 (1H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.45 (1H)、7.46 (2H)、7.80 (1H)、8.41 (2H)、11.95 (1H)。

【0828】

実施例133

(3R)-3-ヒドロキシ-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]ブタンアミド

【化213】



40

【0829】

4-[(6RS)-6-アンモニオ-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジニウムクロライド (5; 40mg、102 μmol)、DMF (1.5mL)、DIPEA (107 μL、613 μmol)、(3R)-3-ヒドロキシブタン酸 (32mg、307 μmol) および T3P (184 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (14mg、30%)。

【0830】

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.06 (3H)、2.11

50

(1H)、2.22(1H)、2.40-2.55(2H)、2.85(1H)、3.15(1H)、3.97(1H)、4.32(1H)、4.64(1H)、6.59(2H)、6.63(1H)、7.05(2H)、7.44(1H)、7.46(2H)、8.19(1H)、8.42(2H)、11.96(1H)。

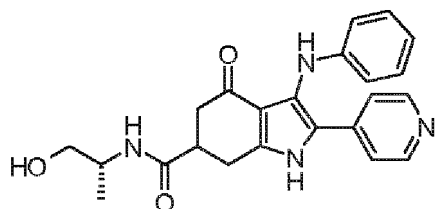
【0831】

実施例134

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド異性体2

【化214】

10



【0832】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(9;60mg、173μmol)、DMF(2mL)、DIPEA(90μL、518μmol)、(2R)-2-アミノプロパン-1-オール(40μL、518μmol)およびT3P(156μL、50%DMF中溶液)を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(27mg、37%)。

20

【0833】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δppm1.03(3H)、2.37(1H)、2.53(1H)、2.93-3.12(3H)、3.24(1H)、3.36(1H)、3.77(1H)、4.71(1H)、6.58(2H)、6.63(1H)、7.04(2H)、7.45(1H)、7.46(2H)、7.79(1H)、8.41(2H)、11.96(1H)。

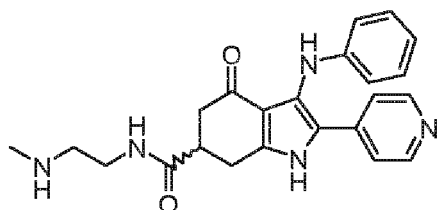
30

【0834】

実施例135

(6RS)-N-[2-(メチルアミノ)エチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化215】



40

【0835】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(9;60mg、173μmol)、DMF(2mL)、DIPEA(89μL、518μmol)、N-メチルエタン-1,2-ジアミン(45μL、518μmol)およびT3P(156μL、50%DMF中溶液)を含む混合物を室温で1日間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(19mg、25%)。

【0836】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.35 (3H)、2.42 (1H)、2.55 (1H)、2.65 (2H)、2.99–3.13 (3H)、3.21 (2H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.45 (1H)、7.47 (2H)、8.13 (1H)、8.32 (1H)、8.42 (2H)、12.02 (1H)。

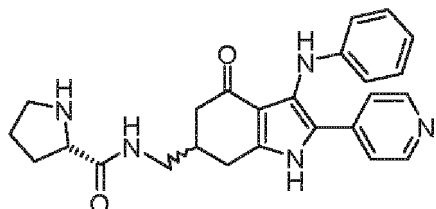
【0837】

実施例 136

N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチル-L-プロリンアミド

10

【化216】



【0838】

tert-ブチル(2S)-2-([(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート(90; 82 mg、155 μmol)、TFA(179 μL 、2.32 mmol)およびDCM(5 mL)を含む混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をアンモニア(25%水溶液)に投入し、DM/MeOHで抽出し、有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および濃縮後、残留物を分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(49 mg、70%)。

20

【0839】

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.61 (2H)、1.86 (1H)、1.96 (1H)、2.17–2.31 (2H)、2.38 (1H)、2.60 (1H)、2.78–2.93 (3H)、3.11–3.27 (2H)、3.53 (1H)、6.57 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.43 (1H)、7.46 (2H)、8.11 (1H)、8.41 (2H)、11.92 (1H)。

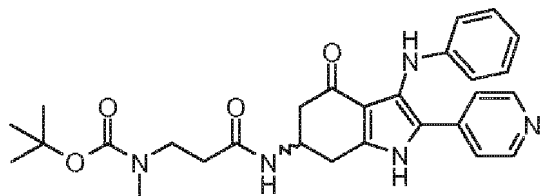
30

【0840】

実施例 137

tert-ブチルメチル(3-オキソ-3-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]アミノプロピル)カーバメート

【化217】



40

【0841】

4-[(6RS)-6-アンモニオ-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジニウムクロライド(5; 40 mg、102 μmol)、DMF(1.5 mL)、DIPEA(107 μL 、613 μmol)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル- β -アラニン(62 m

50

g、307 μmol) および T3P (184 μL 、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濾過し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (21 mg、39%)。

【0842】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.39 (9H)、2.29 (2H)、2.43 (1H)、2.53 (1H)、2.76 (3H)、2.85 (1H)、3.16 (1H)、3.36 (2H)、4.31 (1H)、6.60 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.45 (1H)、7.46 (2H)、8.33 (1H)、8.42 (2H)、11.96 (1H)。

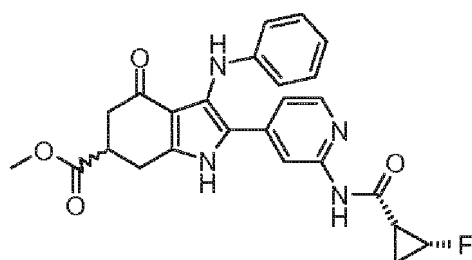
【0843】

10

実施例 138

メチル (6RS) - 2 - [2 - ([rel - (1R, 2R) - 2 - フルオロシクロプロピル] カルボニルアミノ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボキシレート

【化218】



20

【0844】

rel - (1R, 2R) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボン酸 (318 mg、3.06 mmol) および HATU (1.16 g、3.06 mmol) の DMF (1 mL) 中溶液を、メチル (6RS) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボキシレート (31; 500 mg、1.33 mmol) および DIPEA (532 μL 、3.06 mmol) の DMF (1 mL) 中混合物に加え、反応液を 50 $^{\circ}\text{C}$ で 16 時間攪拌した。MeOH を加え、混合物を濃縮し、Biotage (SNAP シリカ 50 g、MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (812 mg、最大 100%)。

30

【0845】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.26 (2H)、1.64 (1H)、2.20 (1H)、2.52 (1H)、2.58 (1H)、3.08 - 3.21 (2H)、3.64 (3H)、4.94 (1H)、6.55 (2H)、6.60 (1H)、7.02 (2H)、7.16 (1H)、7.39 (1H)、8.09 (1H)、8.26 (1H)、10.74 (1H)、12.04 (1H)。

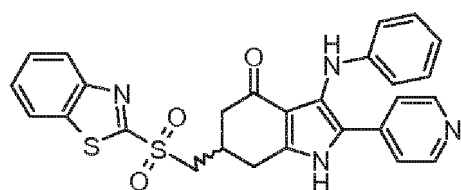
【0846】

実施例 139

(6RS) - 6 - [(1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルスルホニル) メチル] - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4H - インドール - 4 - オン

40

【化219】



50

【0847】

(6RS)-6-[(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)メチル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン(67; 115mg、238 μ mol)、mCPBA(50mg、75%)およびDMA(7mL)を含む混合物を室温で攪拌した。4時間後、2回目のmCPBA(25mg、75%)を加え、4時間後、3回目のmCPBA(25mg、75%)を加えた。混合物を室温で4時間攪拌し、Et₃N(400 μ L)を加え、混合物を濃縮し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(5mg、4%)。

【0848】

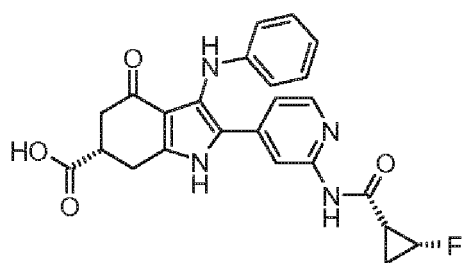
¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.42-2.56(2H)、2.85-2.98(2H)、3.29(1H)、3.96(1H)、4.05(1H)、6.57(2H)、6.62(1H)、7.04(2H)、7.42(1H)、7.46(2H)、7.69-7.76(2H)、8.27(1H)、8.37(1H)、8.41(2H)、12.01(1H)。

【0849】

実施例140

(6RS)-2-[2-([rel-(1R,2R)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸

【化220】



【0850】

メチルメチル(6RS)-2-[2-([rel-(1R,2R)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート(138; 614mg、1.33mmol)、水酸化カリウム(5.3mL、4M水溶液)、THF(5.4mL)およびMeOH(5.4mL)の混合物を室温で10分間攪拌した。塩酸(6mL、3M)を加え、混合物を濃縮した。沈殿を水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を得た(452mg、76%)。

【0851】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.18(1H)、1.64(1H)、2.20(1H)、2.48-2.59(2H)、3.06-3.25(3H)、4.94(1H)、6.56(2H)、6.60(1H)、7.01(2H)、7.15(1H)、7.39(1H)、8.09(1H)、8.26(1H)、10.73(1H)、12.02(1H)、12.60(1H)。

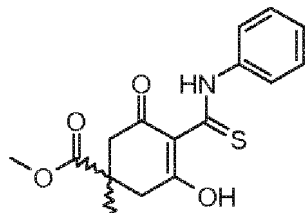
【0852】

実施例141

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸

141-4:メチル(1RS)-3-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-4-(フェニルカルバモチオイル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート

【化 2 2 1】



【0853】

メチル (1RS) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 5 - オキソシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (6.98 g、37.9 mmol; Australian Journal of Chemistry, 1989, 42 (8), 1217-1225 に従って製造可能) およびフェニルイソチオシアネート (5.44 mL、45.5 mmol) の MeCN (75 mL) 中溶液に 3℃ で、DBU (6.79 mL、45.5 mmol) を加え、混合物を 3℃ で 16 時間攪拌した。混合物を水に投入し (1 リットル)、塩酸 (10 mL、4 M) を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過後、混合物を濃縮し、乾燥させて、標題化合物を得た (8.55 g、71%)。

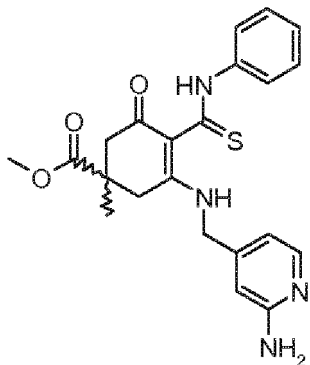
10

【0854】

141-3: メチル (1RS) - 3 - { [(2-アミノピリジン-4-イル) メチル] アミノ } - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 - (フェニルカルバモチオイル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート

20

【化 2 2 2】



30

【0855】

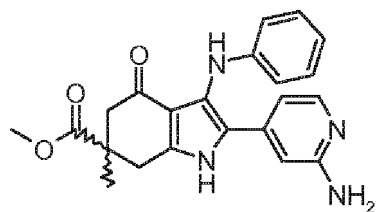
メチル (1RS) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 - (フェニルカルバモチオイル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (141-3; 8.55 g、26.8 mmol) および 4 - (メチルアミノ) ピリジン (5.94 g、48.2 mmol) の DMA (75 mL) 中溶液を 100℃ で 1 時間加熱した。混合物を水に投入し (1 リットル)、DCM で抽出し、有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過後、混合物を濃縮し、Biotage (SNAP シリカ 340 g、MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (8.67 g、76%)。

40

【0856】

141-2: メチル (6RS) - 2 - (2-アミノピリジン-4-イル) - 3-アニリノ - 6-メチル - 4-オキソ - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ - 1H-インドール - 6-カルボキシレート

【化 2 2 3】



【0 8 5 7】

メチル (1 R S) - 3 - { [(2 - アミノピリジン - 4 - イル) メチル] アミノ } - 1 -
 - メチル - 5 - オキソ - 4 - (フェニルカルバモチオイル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1
 - カルボキシレート (1 4 1 - 3 ; 6 . 0 7 g、1 4 . 3 m m o l)、過酸化水素 (3 0
 % 水溶液、5 . 8 4 m L、5 7 . 2 m m o l) の Me O H (2 7 2 m L) 中混合物を 5 0
 °C で 3 時間加熱した。混合物を濃縮し、B i o t a g e (S N A P シリカ 1 1 0 g、Me
 O H : D C M) によって精製して、標題化合物を得た (3 . 1 9 g、5 7 %)。

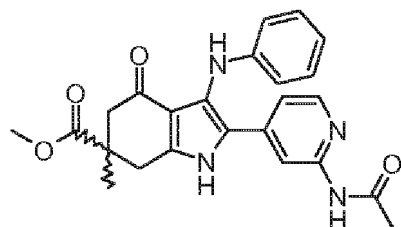
10

【0 8 5 8】

1 4 1 - 1 : メチル (6 R S) - 2 - (2 - アセトアミドピリジン - 4 - イル) - 3 -
 アニリノ - 6 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール
 - 6 - カルボキシレート

【化 2 2 4】

20



【0 8 5 9】

メチル (6 R S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 3 - アニリノ - 6 - メチ
 ル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレ
 ート (1 4 1 - 2 ; 1 . 6 0 g、4 . 1 m m o l) の T H F (5 4 m L) およびピリジン
 (2 . 8 6 m L) 中溶液に、塩化アセチル (4 3 7 μ L、6 . 1 5 m m o l) の T H F (1
 0 m L) 中溶液を 2 0 分間かけて加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。Me O H を加
 え、混合物を濃縮し、B i o t a g e (S N A P シリカ 1 0 0 g、Me O H : D C M) に
 よって精製して、標題化合物を得た (1 . 4 8 g、8 4 %)。

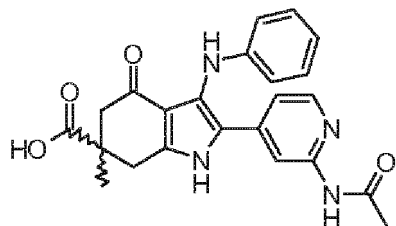
30

【0 8 6 0】

(6 R S) - 2 - [2 - (アセチルアミノ) ピリジン - 4 - イル] - 6 - メチル - 4 -
 オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール -
 6 - カルボン酸

【化 2 2 5】

40



【0 8 6 1】

メチル (6 R S) - 2 - (2 - アセトアミドピリジン - 4 - イル) - 3 - アニリノ - 6
 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボ

50

キシレート（141-1；1.48g、3.42mmol）、水酸化リチウム（20.5mL、1M水溶液）、THF（61mL）およびMeOH（19mL）の混合物を室温で3時間攪拌した。クエン酸（1.38g）の水溶液（水20mL）を加え、混合物を濃縮した。沈殿を水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を得た（1.19g、77%）。

【0862】

^1H NMR（400MHz、DMSO- d_6 ） δ ppm 1.32（3H）、2.07（3H）、2.41（1H）、2.64（1H）、2.85（1H）、3.31（1H）、6.54（2H）、6.59（1H）、7.00（2H）、7.14（1H）、7.37（1H）、8.08（1H）、8.21（1H）、10.35（1H）、11.95（1H）、12.59（1H）。

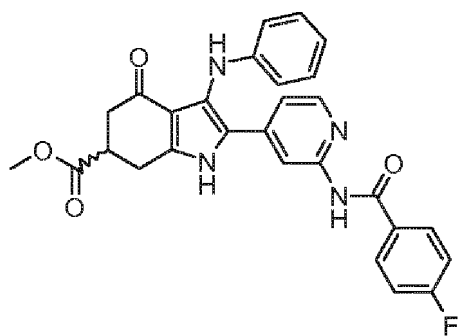
10

【0863】

実施例142

メチル（6RS）-2-2-〔（4-フルオロベンゾイル）アミノ〕ピリジン-4-イル-4-オキソ-3-（フェニルアミノ）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート

【化226】



20

【0864】

4-フルオロ安息香酸（428mg、3.06mmol）およびHATU（1.16g、3.06mmol）のDMF（2mL）中溶液を、メチル（6RS）-2-（2-アミノピリジン-4-イル）-4-オキソ-3-（フェニルアミノ）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート（31；500mg、1.33mmol）およびDIPEA（532 μ L、3.06mmol）のDMF（2mL）中混合物に加え、反応液を50℃で16時間攪拌した。MeOHおよびEtOAcを加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液洗浄し、濃縮し、Biota（SNAPシリカ100g、MeOH：DCM）によって精製して、標題化合物を得た（603mg、91%）。

30

【0865】

^1H NMR（400MHz、DMSO- d_6 ） δ ppm 2.55-2.63（2H）、3.10-3.23（2H）、3.37（1H）、3.65（3H）、6.58（2H）、6.61（1H）、7.03（2H）、7.24（1H）、7.36（2H）、7.43（1H）、8.11（2H）、8.18（1H）、8.34（1H）、10.76（1H）、12.08（1H）。

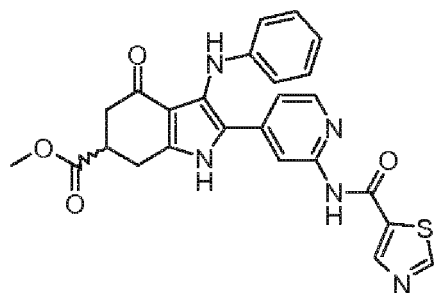
40

【0866】

実施例143

メチル（6RS）-4-オキソ-3-（フェニルアミノ）-2-2-〔（1,3-チアゾール-5-イルカルボニル）アミノ〕ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート

【化 2 2 7】



【0 8 6 7】

10

1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (395 mg、3.06 mmol) および HATU (1.16 g、3.06 mmol) の DMF (2 mL) 中溶液を、メチル (6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート (31; 500 mg、1.33 mmol) および DIPEA (532 μ L、3.06 mmol) の DMF (2 mL) 中混合物に加え、反応液を 50 °C で 16 時間攪拌した。MeOH および EtOAc を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、濃縮し、Biotage (SNAP シリカ 100 g、MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (645 mg、90%)。

【0 8 6 8】

20

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.54–2.65 (2H)、3.09–3.22 (2H)、3.37 (1H)、3.64 (3H)、6.58 (2H)、6.61 (1H)、7.02 (2H)、7.25 (1H)、7.44 (1H)、8.20 (1H)、8.30 (1H)、8.88 (1H)、9.33 (1H)、11.12 (1H)、12.07 (1H)。

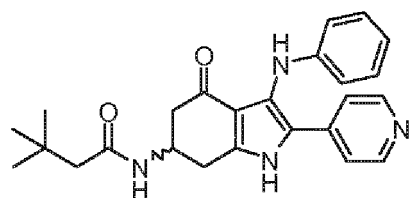
【0 8 6 9】

実施例 144

3, 3-ジメチル-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]ブタンアミド

30

【化 2 2 8】



【0 8 7 0】

40

4-[(6RS)-6-アンモニオ-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジニウムクロライド (5; 40 mg、102 μ mol)、3, 3-ジメチルブタノイルクロライド (28 μ L、204 μ mol) のピリジン (2 mL) 中混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、Biotage (SNAP シリカ 50 g、MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (14 mg、33%)。

【0 8 7 1】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.94 (9H)、1.96 (2H)、2.43 (1H)、2.52 (1H)、2.87 (1H)、3.15 (1H)、4.32 (1H)、6.59 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.45 (1H)、7.46 (2H)、8.12 (1H)、8.42 (2H)、11.96 (1

50

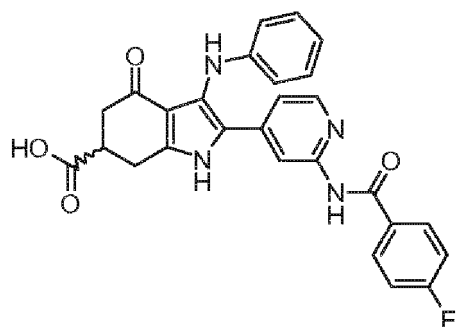
H)。

【0872】

実施例145

(6RS)-2-2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]ピリジン-4-イル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸

【化229】



10

【0873】

メチル(6RS)-2-2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]ピリジン-4-イル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート(142; 527mg、1.06mmol)、水酸化カリウム(4.2mL、4M水溶液)、THF(4.2mL)およびMeOH(4.2mL)の混合物を室温で10分間攪拌した。塩酸(5.6mL、3M)を加え、混合物を濃縮した。沈殿を水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を得た(450mg、88%)。

20

【0874】

^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.53-2.63(2H)、3.08-3.27(3H)、6.59(2H)、6.61(1H)、7.02(2H)、7.24(1H)、7.36(2H)、7.43(1H)、8.11(2H)、8.18(1H)、8.34(1H)、10.75(1H)、12.05(1H)、12.62(1H)。

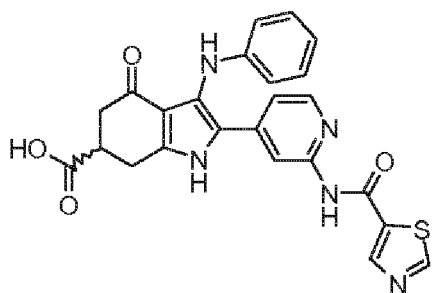
30

【0875】

実施例146

(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-2-[(1,3-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸

【化230】



40

【0876】

メチル(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-2-[(1,3-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート(143; 625mg、1.28mmol)、水酸化カリウム(5.1mL、4M水溶液)、THF(5.1mL)およびMeOH(5.1mL)の混合物を室温で10分間攪拌した。塩酸(6.8mL、3M)を加え

50

、混合物を濃縮した。沈殿を水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を得た（480mg、79%）。

【0877】

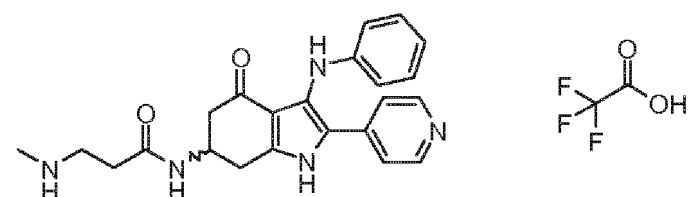
^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.52–2.62 (2H)、3.07–3.26 (3H)、6.58 (2H)、6.61 (1H)、7.02 (2H)、7.25 (1H)、7.44 (1H)、8.20 (1H)、8.29 (1H)、8.88 (1H)、9.33 (1H)、11.11 (1H)、12.05 (1H)、12.62 (1H)。

【0878】

実施例147

N³-メチル-N-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]- β -アラニンアミドトリフルオロアセテート

【化231】



【0879】

tert-ブチルメチル(3-オキソ-3-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]アミノプロピル)カーバメート(137; 20mg、40 μ mol)のTFA(2.5mL)中溶液を室温で1時間攪拌し、濃縮し乾燥させて、標題化合物を得た(23mg、100%)。

【0880】

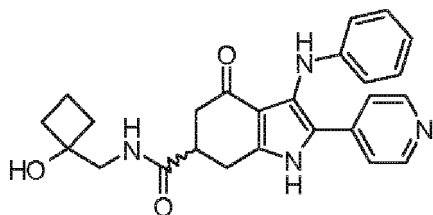
^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.47–2.58 (5H)、2.64 (1H)、2.93 (1H)、3.10 (2H)、3.24 (1H)、4.41 (1H)、6.72 (2H)、6.77 (1H)、7.13 (2H)、7.73 (2H)、8.06 (1H)、8.31 (2H)、8.57 (1H)、8.61 (2H)、12.50 (1H)。

【0881】

実施例148

(6RS)-N-[(1-ヒドロキシシクロブチル)メチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化232】



【0882】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(9; 60mg、173 μ mol)、DMF(2mL)、DIPEA(90 μ L、518 μ mol)、1-(アミノメチル)シクロブタノール(52mg、518 μ mol)およびT3P(156 μ L、50%DMF中溶液)を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC(塩基

10

20

30

40

50

性法)によって精製して、標題化合物を得た(40mg、54%)。

【0883】

^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.42 (1H)、1.61 (1H)、1.84–1.97 (4H)、2.37 (1H)、2.56 (1H)、2.94–3.10 (2H)、3.16–3.27 (3H)、5.17 (1H)、6.58 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.45 (1H)、7.46 (2H)、7.97 (1H)、8.41 (2H)、11.96 (1H)。

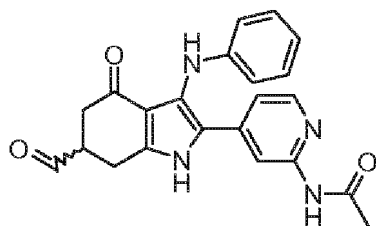
【0884】

実施例149

(4E)-5-[(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]ペンタ-4-エン酸

149-1: N-{4-[(6RS)-3-アニリノ-6-ホルミル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド

【化233】



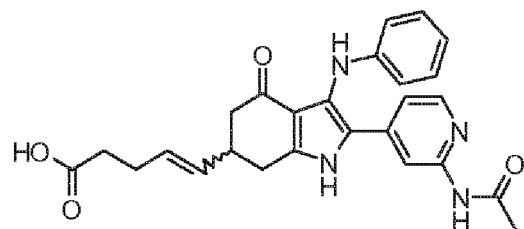
【0885】

エタンジオイルジクロライド(196 μL 、2.25mmol)のDCM(6mL)中溶液を冷却して-78℃とした。DMSO(318 μL 、4.50mmol)、次にN-4-[(6RS)-6-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド(94; 350mg、896 μmol)のDCM(6mL)中溶液をゆっくり加えた。混合物を-78℃で1時間攪拌し、Et₃N(1.0mL)を加え、混合物を昇温させて室温とした。水を加え、混合物をDCM/MeOHで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および濃縮後、残留物をBiota(SNAPシリカ25g、MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(69mg、20%)。

【0886】

(4E)-5-[(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]ペンタ-4-エン酸

【化234】



【0887】

(3-カルボキシプロピル)(トリフェニル)ホスホニウムブロマイド(790mg、1.84mmol)のTHF(12mL)中溶液に、0℃でKO^tBu(413mg、3.68mmol)を加え、混合物を0℃から室温で0.5時間攪拌した。N-{4-[(6RS)-3-アニリノ-6-ホルミル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-

1 H-インドール-2-イル} ピリジン-2-イル} アセトアミド (149-1; 143 mg、368 μmol) の THF (5 mL) 中溶液を 0℃ で加え、混合物を 2 時間攪拌した。水および EtOAc を加え、混合物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および濃縮後、残留物を Biotage (SNAP シリカ 25 g、MeOH : DCM) と、次に分取 TLC (MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (38 mg、20%)。

【0888】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.59 (1H)、2.06 (3H)、2.10–2.39 (6H)、2.69 (1H)、2.92 (1H)、5.34–5.44 (2H)、6.57 (2H)、6.60 (1H)、7.01 (2H)、7.17 (1H)、7.35 (1H)、8.08 (1H)、8.22 (1H)、10.33 (1H)、12.02 (1H)。

10

【0889】

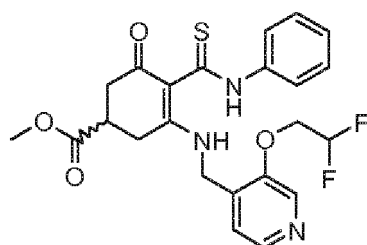
実施例 150

メチル (6RS) - 2 - [3 - (2, 2-ジフルオロエトキシ) ピリジン-4-イル] - 4-オキソ-3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート

150-1: メチル (1RS) - 3 - ({ [3 - (2, 2-ジフルオロエトキシ) ピリジン-4-イル] メチル } アミノ) - 5-オキソ-4 - (フェニルカルバモチオイル) シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート

20

【化235】



【0890】

メチル (1RS) - 5-オキソ-4 - (フェニルカルバモチオイル) - 3 - [(ピリジン-4-イルメチル) アミノ] シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (8-2; 863 mg、2.83 mmol) および 1 - [3 - (2, 2-ジフルオロエトキシ) ピリジン-4-イル] メタンアミン (638 mg、3.39 mmol; 例えば Ukr Org Synthesis Ltd. から市販) の DMA (12 mL) 中溶液を 130℃ で 1 時間加熱した。混合物を濃縮し、Biotage (SNAP シリカ 50 g、EtOAc : ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た (660 mg、49%)。

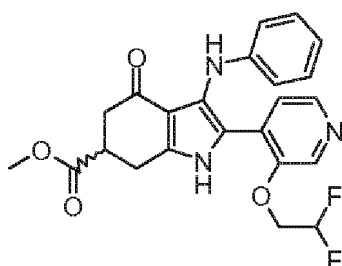
30

【0891】

メチル (6RS) - 2 - [3 - (2, 2-ジフルオロエトキシ) ピリジン-4-イル] - 4-オキソ-3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート

40

【化236】



【0892】

50

メチル (1RS) - 3 - ({ [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ピリジン - 4 - イル] メチル } アミノ) - 5 - オキソ - 4 - (フェニルカルバモチオイル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (150 - 1 ; 510 mg 、 1 . 07 mmol) 、 過酸化水素 (34 % 水溶液 、 193 μ L 、 2 . 15 mmol) の MeOH (7 . 9 mL) 中混合物を 80 $^{\circ}$ C で 1 時間加熱した。混合物を濃縮し、Biotage (SNAP シリカ 25 g 、 EtOAc : ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た (140 mg 、 30 %) 。

【 0893 】

^1H NMR (400 MHz 、 DMSO - d_6) δ ppm 2 . 57 - 2 . 66 (2H) 、 3 . 10 (1H) 、 3 . 18 (1H) 、 3 . 37 (1H) 、 3 . 65 (3H) 、 4 . 33 (2H) 、 6 . 33 (1H) 、 6 . 51 (2H) 、 6 . 57 (1H) 、 6 . 96 (2H) 、 7 . 29 (1H) 、 7 . 44 (1H) 、 8 . 13 (1H) 、 8 . 38 (1H) 、 11 . 40 (1H) 。

10

【 0894 】

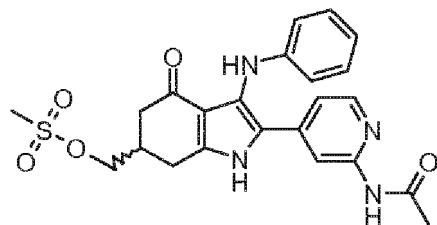
実施例 151

N - 4 - [(6RS) - 6 - (アジドメチル) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イルアセトアミド

151 - 1 : [(6RS) - 2 - (2 - アセトアミドピリジン - 4 - イル) - 3 - アニリノ - 4 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル] メチルメタンスルホネート

20

【 化 237 】



【 0895 】

30

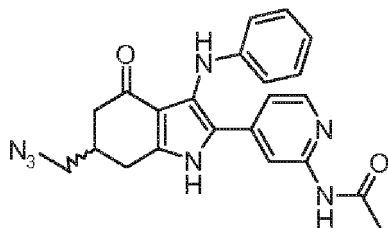
N - 4 - [(6RS) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イルアセトアミド (94 ; 1 . 18 g 、 3 . 01 mmol) 、 DMAP (37 mg 、 0 . 3 mmol) およびメタンスルホニルクロライド (280 μ L 、 3 . 61 mmol) のピリジン (16 mL) 中溶液を室温で 5 時間攪拌した。MeOHを加え、混合物を濃縮しMeOHからの結晶化、によって精製して、標題化合物を得た (1 . 26 g 、 90 %) 。

【 0896 】

N - 4 - [(6RS) - 6 - (アジドメチル) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イルアセトアミド

40

【 化 238 】



【 0897 】

[(6RS) - 2 - (2 - アセトアミドピリジン - 4 - イル) - 3 - アニリノ - 4 - オ

50

キソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル] メチルメタンスルホネート (151-1; 200 mg、427 μmol)、ナトリウムアジド (278 mg、4.27 mmol) のDMA (8 mL) 中混合物を60℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、Biotage (SNAPシリカ10 g、MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (164 mg、88%)。

【0898】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.07 (3H)、2.28 (1H)、2.35 (1H)、2.47 (1H)、2.69 (1H)、3.02 (1H)、3.50 (2H)、6.56 (2H)、6.60 (1H)、7.01 (2H)、7.15 (1H)、7.36 (1H)、8.08 (1H)、8.23 (1H)、10.35 (1H)、11.97 (1H)。

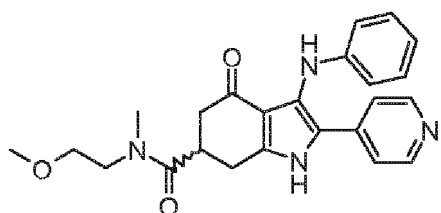
10

【0899】

実施例152

(6RS)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化239】



20

【0900】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 60 mg、173 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (89 μL 、518 μmol)、2-メトキシ-N-メチルエタンアミン (56 μL 、518 μmol) およびT3P (156 μL 、50% DMF中溶液) を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (45 mg、59%)。

30

【0901】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.27-2.35 (1H)、2.47-2.57 (1H)、2.86+3.09 (3H)、2.91-3.06 (2H)、3.25+3.27 (3H)、3.39-3.51 (3H)、3.56-3.70 (2H)、6.59 (2H)、6.64 (1H)、7.05 (2H)、7.42-7.48 (3H)、8.41 (2H)、11.95 (1H)。

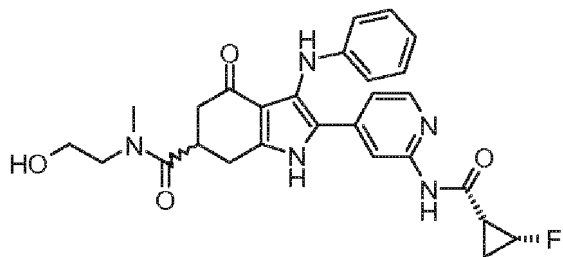
【0902】

実施例153

(6RS)-2-[2-(1R, 2R)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニルアミノ]ピリジン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

40

【化 2 4 0】



【0903】

10

(6R,5S)-2-([2-([1-(1R,2R)-2-fluorocyclopropyl)carbamoyl]pyridin-4-yl)-4-oxo-3-phenylamino-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-6-carboxylic acid (140; 60 mg, 134 μmol), DMF (2 mL), DIPEA (70 μL, 401 μmol), 2-(methylamino)ethanol (32 μL, 401 μmol) および T3P (120 μL, 50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (38 mg, 56%)。

【0904】

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (1H), 1.64 (1H), 2.20 (1H), 2.32 (1H), 2.46-2.57 (1H), 2.85+3.10 (3H), 2.92-3.03 (2H), 3.28-3.55 (4H), 3.61+3.70 (1H), 4.55-4.95 (1H), 4.85+5.02 (1H), 6.58 (2H), 6.61 (1H), 7.02 (2H), 7.16 (1H), 7.36+7.37 (1H), 8.08 (1H), 8.26 (1H), 10.73 (1H), 11.98 (1H)。

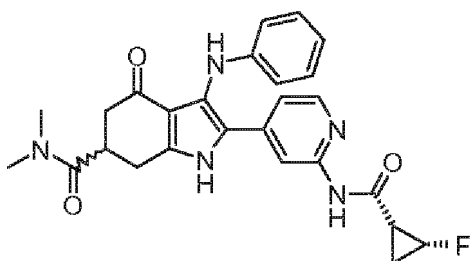
【0905】

実施例 154

30

(6R,5S)-2-([2-([1-(1R,2R)-2-fluorocyclopropyl)carbamoyl]pyridin-4-yl)-N,N-dimethyl-4-oxo-3-phenylamino-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-6-carboxamide

【化 2 4 1】



【0906】

40

(6R,5S)-2-([2-([1-(1R,2R)-2-fluorocyclopropyl)carbamoyl]pyridin-4-yl)-N,N-dimethyl-4-oxo-3-phenylamino-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-6-carboxylic acid (140; 60 mg, 134 μmol), DMF (2 mL), DIPEA (70 μL, 401 μmol), N-methylmethanamine (201 μL, 2 M THF 中溶液) および T3P (124 μL, 50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (37 mg, 58%)。

【0907】

50

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (1H), 1.64 (1H), 2.20 (1H), 2.31 (1H), 2.49 (1H), 2.85 (3H), 2.92-3.03 (2H), 3.06 (3H), 3.64 (1H), 4.93 (1H)

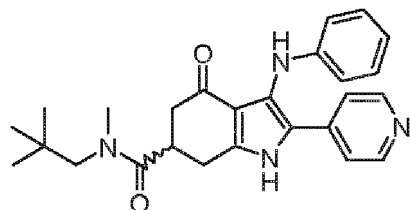
)、6.58 (2H)、6.61 (1H)、7.02 (2H)、7.15 (1H)、7.37 (1H)、8.08 (1H)、8.26 (1H)、10.73 (1H)、11.98 (1H)。

【0908】

実施例155

(6RS)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化242】



10

【0909】

4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 60 mg、173 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (180 μL、1.04 mmol)、N,2,2-トリメチルプロパン-1-アミン塩酸塩 (71 mg、518 μmol) および T3P (156 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (59 mg、79%)。

20

【0910】

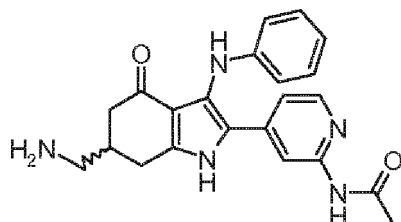
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.88+0.92 (9H)、2.24+2.36 (1H)、2.42-2.61 (1H)、2.91+3.14 (3H)、2.95-3.07 (2H)、3.13-3.30 (2H)、3.68 (1H)、6.59 (2H)、6.63 (1H)、7.5 (2H)、7.44 (1H)、7.46 (2H)、8.41 (2H)、11.95 (1H)。

【0911】

実施例156

N-4-[(6RS)-6-(アミノメチル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド

【化243】



40

【0912】

N-4-[(6RS)-6-(アジドメチル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド (151; 155 mg、373 μmol)、トリフェニルホスフィン (218 mg、832 μmol) アンモニア (798 μL、25% 水溶液) の THF (5.5 mL) 中混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、Biotage (SNAP シリカ 28 g、MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (129 mg、86%)。

50

【0913】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.07 (3H)、2.16–2.26 (2H)、2.36 (1H)、2.58–2.67 (3H)、2.97 (1H)、6.56 (2H)、6.60 (1H)、7.01 (2H)、7.15 (1H)、7.35 (1H)、8.07 (1H)、8.22 (1H)、10.34 (1H)、11.91 (1H)。

【0914】

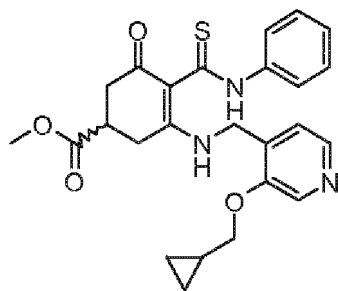
実施例 157

メチル (6RS) - 3 - アニリノ - 2 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボキシレート

10

157-1: メチル 3 - ({ [3 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 4 - イル] メチル } アミノ) - 5 - オキソ - 4 - (フェニルカルバモチオイル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート

【化244】



20

【0915】

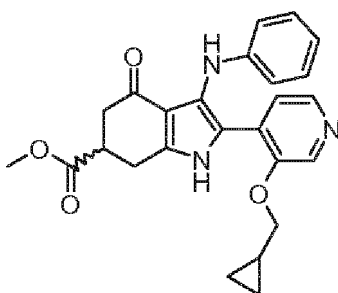
メチル (1RS) - 3 - ヒドロキシ - 5 - オキソ - 4 - (フェニルカルバモチオイル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (8-2; 50 mg、164 μmol) および 1 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 4 - イル] メタンアミン (157-2; 25 mg、196 μmol ; 例えば Ukr Org Synthesis Ltd. から市販) の DMA (0.7 mL) 中溶液を 130 °C で 1 時間加熱した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (75 mg、98%)

30

【0916】

メチル (6RS) - 3 - アニリノ - 2 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボキシレート

【化245】



40

【0917】

メチル 3 - ({ [3 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 4 - イル] メチル } アミノ) - 5 - オキソ - 4 - (フェニルカルバモチオイル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (157-1; 450 mg、967 μmol)、過酸化水素 (34% 水溶液、174 μL 、1.93 mmol) の MeOH (7.1 mL) 中混合物を加熱し 90 °C で 5.5 時間、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液を加え、混合物を濃縮し、Biotage (

50

S N A P シリカ 25 g、MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (110 mg、26%)。

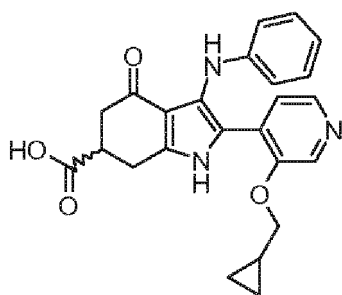
【0918】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.34 (2H)、0.56 (2H)、1.29 (1H)、2.54–2.65 (2H)、3.07–3.21 (2H)、3.36 (1H)、3.65 (3H)、3.94 (2H)、6.52 (2H)、6.57 (1H)、6.97 (2H)、7.27 (1H)、7.36 (1H)、8.04 (1H)、8.33 (1H)、11.37 (1H)。

【0919】

実施例 158

(6RS)–3–アニリノ–2–[3–(シクロプロピルメトキシ)ピリジン–4–イル]–4–オキソ–4, 5, 6, 7–テトラヒドロ–1H–インドール–6–カルボン酸
【化246】



【0920】

メチル (6RS)–3–アニリノ–2–[3–(シクロプロピルメトキシ)ピリジン–4–イル]–4–オキソ–4, 5, 6, 7–テトラヒドロ–1H–インドール–6–カルボキシレート (157; 104 mg、241 μmol)、水酸化カリウム (964 μL 、4 M 水溶液)、THF (1 mL) および MeOH (1 mL) の混合物を室温で 10 分間攪拌した。塩酸 (1.26 mL、3 M) を加え、混合物を濃縮した。沈殿を水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を得た (45 mg、45%)。

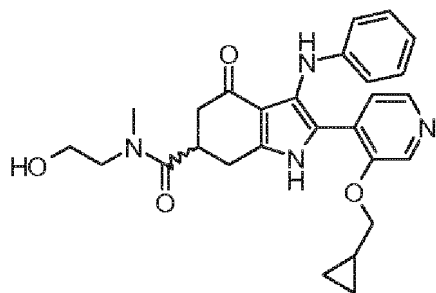
【0921】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.34 (2H)、0.56 (2H)、1.29 (1H)、2.49–2.63 (2H)、3.06–3.18 (2H)、3.24 (1H)、3.93 (2H)、6.52 (2H)、6.57 (1H)、6.97 (2H)、7.28 (1H)、7.39 (1H)、8.05 (1H)、8.32 (1H)、11.35 (1H)、12.58 (1H)。

【0922】

実施例 159

(6RS)–2–[3–(シクロプロピルメトキシ)ピリジン–4–イル]–N–(2–ヒドロキシエチル)–N–メチル–4–オキソ–3–(フェニルアミノ)–4, 5, 6, 7–テトラヒドロ–1H–インドール–6–カルボキサミド
【化247】



【0923】

(6RS)–3–アニリノ–2–[3–(シクロプロピルメトキシ)ピリジン–4–イ

10

20

30

40

50

ル] - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 (158; 30 mg、72 μmol)、DMF (0.8 mL)、DIPEA (38 μL 、216 μmol)、2 - (メチルアミノ) エタノール (17 μL 、216 μmol) および T3P (65 μL 、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (32 mg、94%)。

【0924】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.35 (2H)、0.56 (2H)、1.29 (1H)、2.30 - 2.37 (1H)、2.48 - 2.58 (1H)、2.86 + 3.11 (3H)、2.92 - 3.04 (2H)、3.31 - 3.56 (4H)、3.65 + 3.73 (1H)、3.88 - 3.97 (2H)、4.68 + 4.85 (1H)、6.54 (2H)、6.57 (1H)、6.98 (2H)、7.27 (1H)、7.36 + 7.37 (1H)、8.04 (1H)、8.31 (1H)、11.31 (1H)。

10

【0925】

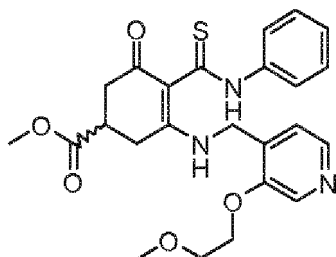
実施例 160

メチル (6RS) - 2 - [3 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート

160-1: メチル (1RS) - 3 - ({ [3 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 4 - イル] メチル } アミノ) - 5 - オキソ - 4 - (フェニルカルバモチオイル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート

20

【化248】



30

【0926】

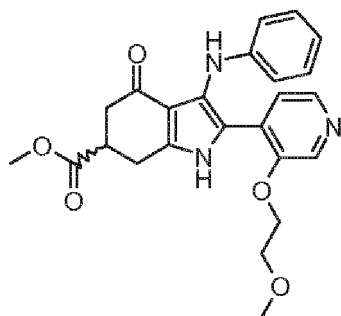
メチル (1RS) - 3 - ヒドロキシ - 5 - オキソ - 4 - (フェニルカルバモチオイル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (8-2; 700 mg、2.29 mmol) および 1 - [3 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 4 - イル] メタンアミン (160-2; 584 mg、3.21 mmol; 例えばから市販 UkrOrgSynthesis Ltd.) の DMA (10 mL) 中溶液を 130 °C で 1 時間加熱した。混合物を濃縮し、Biotage (SNAP シリカ 50 g、MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (515 mg、48%)。

【0927】

40

メチル (6RS) - 2 - [3 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート

【化 2 4 9】



10

【0 9 2 8】

メチル (1 R S) - 3 - ({ [3 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 4 - イル] メチル } アミノ) - 5 - オキソ - 4 - (フェニルカルバモチオイル) シクロヘキサー 3 - エン - 1 - カルボキシレート (1 6 0 - 1 ; 4 6 0 m g 、 9 8 0 μ m o l) 、 過酸化水素 (3 4 % 水溶液 、 1 7 7 μ L 、 1 . 9 6 m m o l) の MeOH (7 . 2 m L) 中混合物を 9 0 ° C で 5 . 5 時間加熱した。飽和チオ硫酸ナトリウム溶液を加え、混合物を濃縮し、B i o t a g e (S N A P シリカ 2 5 g 、 MeOH : D C M) によって精製して、標題化合物を得た (1 6 5 m g 、 3 9 %) 。

【0 9 2 9】

¹ H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) δ p p m 2 . 5 4 - 2 . 6 6 (2 H) 、 3 . 0 7 - 3 . 2 0 (2 H) 、 3 . 3 6 (1 H) 、 3 . 3 8 (3 H) 、 3 . 6 5 (3 H) 、 3 . 7 5 (2 H) 、 4 . 2 8 (2 H) 、 6 . 5 3 (2 H) 、 6 . 5 8 (1 H) 、 6 . 9 8 (2 H) 、 7 . 3 0 (1 H) 、 7 . 3 9 (1 H) 、 8 . 0 5 (1 H) 、 8 . 3 9 (1 H) 、 1 1 . 2 8 (1 H) 。

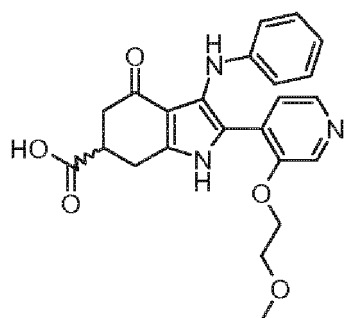
20

【0 9 3 0】

実施例 1 6 1

(6 R S) - 3 - アニリノ - 2 - [3 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸

【化 2 5 0】



30

【0 9 3 1】

メチル (6 R S) - 2 - [3 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート (1 6 0 ; 1 2 1 m g 、 2 7 8 μ m o l) 、 水酸化カリウム (1 . 1 1 m L 、 4 M 水溶液) 、 T H F (1 . 1 m L) および MeOH (1 . 1 m L) の混合物を室温で 1 0 分間攪拌した。塩酸 (1 . 5 m L 、 3 M) を加え、混合物を濃縮した。沈殿を水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を得た (1 0 0 m g 、 8 5 %) 。

40

【0 9 3 2】

¹ H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) δ p p m 2 . 5 1 - 2 . 6 3 (2 H) 、 3 . 0 6 - 3 . 1 7 (2 H) 、 3 . 2 4 (1 H) 、 3 . 3 9 (3 H) 、 3 . 7 5 (2 H) 、 4 . 2 9 (2 H) 、 6 . 5 3 (2 H) 、 6 . 5 8 (1 H) 、 6 . 9 8 (2 H) 、 7 . 3 0 (1 H) 、 7 . 4 0 (1 H) 、 8 . 0 4 (1 H) 、 8 . 3 9 (1 H) 、 1 1 . 2 5 (

50

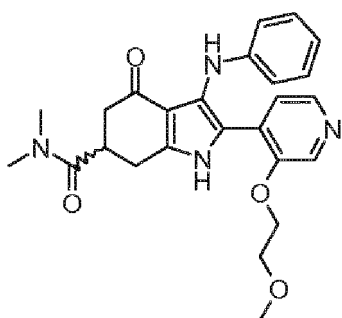
1 H)、12.60 (1 H)。

【0933】

実施例162

(6RS)-2-[3-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル]-N,N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化251】



10

【0934】

(6RS)-3-アニリノ-2-[3-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (161; 30 mg、71 μmol)、DMF (1.1 mL)、DIPEA (37 μL、213 μmol)、N-メチルメタンアミン (107 μL、2 M THF中溶液) および T3P (64 μL、50% DMF中溶液) を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (30 mg、94%)。

20

【0935】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.33 (1 H)、2.51 (1 H)、2.85 (3 H)、2.91-3.05 (2 H)、3.07 (3 H)、3.38 (3 H)、3.68 (1 H)、3.75 (2 H)、4.29 (2 H)、6.56 (2 H)、6.59 (1 H)、6.99 (2 H)、7.30 (1 H)、7.39 (1 H)、8.04 (1 H)、8.39 (1 H)、11.20 (1 H)。

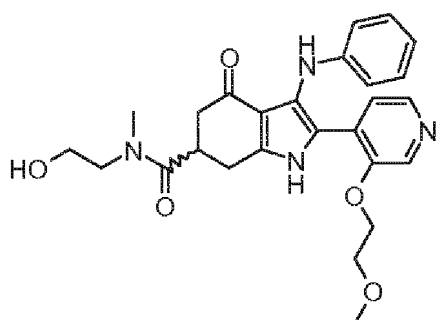
30

【0936】

実施例163

(6RS)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-[3-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル]-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化252】



40

【0937】

(6RS)-3-アニリノ-2-[3-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (161; 30 mg、71 μmol)、DMF (0.8 mL)、DIPEA (37 μL、213 μmol)、2-(メチルアミノ)エタノール (16 mg、214 μmol) および

50

T 3 P (64 μ L、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (30 mg、88%)。

【0938】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.30–2.38 (1H)、2.48–2.59 (1H)、2.86+3.11 (3H)、2.91–3.06 (2H)、3.31–3.56 (4H)、3.38 (3H)、3.61–3.77 (3H)、4.28 (2H)、4.68+4.86 (1H)、6.55 (2H)、6.59 (1H)、6.99 (2H)、7.29–7.33 (1H)、7.39 (1H)、8.04 (1H)、8.39 (1H)、11.21 (1H)。

10

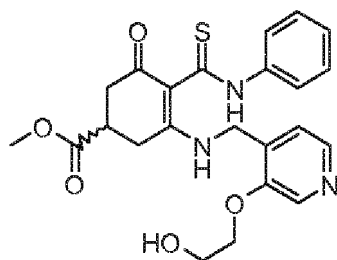
【0939】

実施例 164

メチル (6RS) - 3-アニリノ-2- [3- (2-ヒドロキシエトキシ) ピリジン-4-イル] - 4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート

164-1: メチル (1RS) - 3- ({ [3- (2-ヒドロキシエトキシ) ピリジン-4-イル] メチル } アミノ) - 5-オキソ-4- (フェニルカルバモチオイル) シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート

【化253】



20

【0940】

メチル (1RS) - 3-ヒドロキシ-5-オキソ-4- (フェニルカルバモチオイル) シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (8-2; 1.51 g、4.95 mmol) および 2- { [4- (アミノメチル) ピリジン-3-イル] オキシ } エタノール (164-2; 1.00 g、5.95 mmol; 例えばから市販 Ukr Org Synthesis Ltd.) の DMA (2 mL) 中溶液を 130 °C で5時間加熱した。混合物を濃縮し、Biotage (SNAPシリカ 340 g、MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (352 mg、16%)。

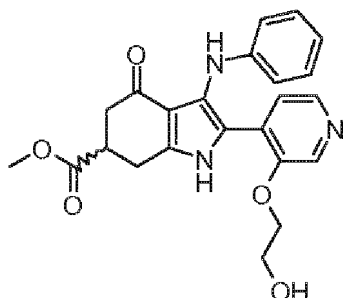
30

【0941】

メチル (6RS) - 3-アニリノ-2- [3- (2-ヒドロキシエトキシ) ピリジン-4-イル] - 4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート

【化254】

40



【0942】

50

メチル (1 R S) - 3 - ({ [3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ピリジン - 4 - イル]
メチル } アミノ) - 5 - オキソ - 4 - (フェニルカルバモチオイル) シクロヘキサ - 3 -
エン - 1 - カルボキシレート (1 6 4 - 1 ; 3 8 7 m g 、 8 5 0 μ m o l) 、 過酸化水素
(3 4 % 水溶液、 1 5 3 μ L 、 1 . 7 0 m m o l) の Me O H (5 m L) 中混合物を 9 0
℃で 2 4 時間加熱した。混合物を濃縮し、B i o t a g e (S N A P シリカ 5 0 g 、 Me
O H : D C M) によって精製して、標題化合物を得た (1 3 3 m g 、 3 7 %) 。

【 0 9 4 3 】

^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) δ p p m 2 . 5 3 - 2 . 6 5 (2 H)
、 3 . 0 4 - 3 . 1 9 (2 H) 、 3 . 3 7 (1 H) 、 3 . 6 5 (3 H) 、 3 . 8 4 (2 H)
、 4 . 2 5 (2 H) 、 5 . 6 1 (1 H) 、 6 . 5 5 (2 H) 、 6 . 5 8 (1 H) 、 6 .
9 9 (2 H) 、 7 . 3 1 (1 H) 、 7 . 4 4 (1 H) 、 8 . 0 2 (1 H) 、 8 . 4 2 (1
H) 、 1 1 . 5 9 (1 H) 。

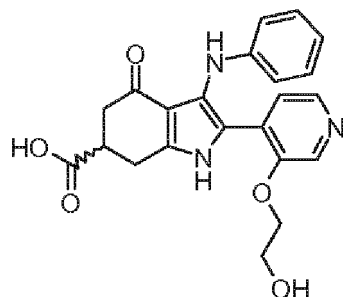
10

【 0 9 4 4 】

実施例 1 6 5

(6 R S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキ
ソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 -
カルボン酸

【 化 2 5 5 】



20

【 0 9 4 5 】

メチルメチル (6 R S) - 3 - アニリノ - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ピリ
ジン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6
- カルボキシレート (1 6 4 ; 2 5 5 m g 、 6 0 5 μ m o l) 、 水酸化カリウム (2 . 4
2 m L 、 4 M 水溶液) 、 T H F (2 . 4 m L) および Me O H (2 . 4 m L) の混合物を
室温で 1 0 分間攪拌した。塩酸 (3 . 2 m L 、 3 M) を加え、混合物を濃縮した。沈殿を
水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を得た (1 4 9 m g 、 5 8 %) 。

30

【 0 9 4 6 】

^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) δ p p m 2 . 4 8 - 2 . 6 3 (2 H)
、 3 . 0 3 - 3 . 1 6 (2 H) 、 3 . 2 3 (1 H) 、 3 . 8 5 (2 H) 、 4 . 2 5 (2 H)
、 5 . 6 1 (1 H) 、 6 . 5 6 (2 H) 、 6 . 5 9 (1 H) 、 6 . 9 9 (2 H) 、 7 .
3 1 (1 H) 、 7 . 4 4 (1 H) 、 8 . 0 2 (1 H) 、 8 . 4 2 (1 H) 、 1 1 . 5 7 (1
H) 、 1 2 . 6 2 (1 H) 。

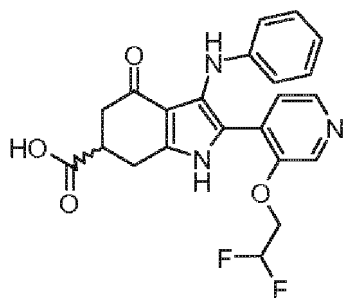
40

【 0 9 4 7 】

実施例 1 6 6

(6 R S) - 2 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 4 -
オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール -
6 - カルボン酸

【化 2 5 6】



10

【 0 9 4 8 】

メチル(6RS)-2-[3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリジシ-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート(150; 510mg、1.07mmol)、過酸化水素(34%水溶液、193μL、2.15mmol)のMeOH(7.9mL)中混合物を90℃で1時間加熱した。混合物を濃縮し、Biota(SNAPシリカ25g、MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(290mg、61%)。

【 0 9 4 9 】

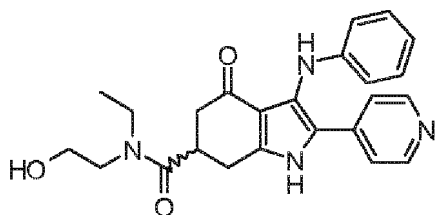
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.53–2.66 (2H), 3.06–3.21 (2H), 3.37 (1H), 3.65 (3H), 4.33 (2H), 6.33 (1H), 6.51 (2H), 6.57 (1H), 6.96 (2H), 7.29 (1H), 7.44 (1H), 8.13 (1H), 8.38 (1H), 11.40 (1H)。

【 0 9 5 0 】

实施例 167

(6RS)-N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化 2 5 7】



30

【 0 9 5 1 】

(6R S) - 3 - アニリノ - 4 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 (9; 60 mg、173 μ mol)、DMF (2 mL)、DIP EA (90 μ L、518 μ mol)、2 - (エチルアミノ) エタノール (51 μ L、518 μ mol) および T3P (156 μ L、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (51 mg、67%)。

【 0 9 5 2 】

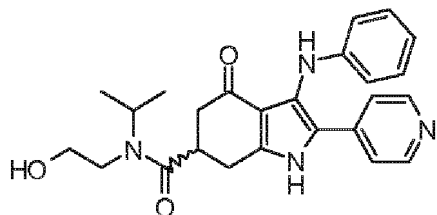
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.03 + 1.12 (3H)、1.47 + 1.75 (1H)、2.27 + 2.32 (1H)、2.48 - 2.60 (1H)、2.89 - 3.53 (7H)、3.57 + 3.68 (1H)、4.70 + 4.85 (1H)、6.59 (2H)、6.64 (1H)、7.05 (2H)、7.43 (1H)、7.46 (2H)、8.41 (2H)、11.96 (1H)。

【 0 9 5 3 】

实施例 168

50

(6RS)-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-N-(プロパン-2-イル)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド
【化258】



10

【0954】

(6RS)-3-アニリノ-4-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(9; 60mg、173 μmol)、DMF(2mL)、DIPEA(90 μL、518 μmol)、2-(イソプロピルアミノ)エタノール(83 μL、518 μmol)およびT3P(156 μL、50% DMF中溶液)を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(13mg、16%)。

【0955】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.91-1.17(6H)、1.41-1.56(2H)、2.26+2.30(1H)、2.46-2.59(2H)、2.89-3.70(5H)、4.21+4.46(1H)、6.56-6.66(3H)、7.05(2H)、7.43-7.49(3H)、8.42(2H)、11.96+11.99(1H)。

20

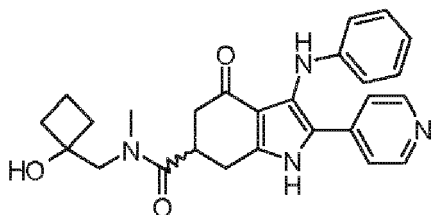
【0956】

実施例169

(6RS)-N-[(1-ヒドロキシシクロブチル)メチル]-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化259】

30



【0957】

(6RS)-3-アニリノ-4-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(9; 60mg、173 μmol)、DMF(2mL)、DIPEA(90 μL、518 μmol)、1-[(メチルアミノ)メチル]シクロブタノール(60mg、518 μmol)およびT3P(156 μL、50% DMF中溶液)を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(52mg、61%)。

40

【0958】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.42-2.06(6H)、2.27-2.37(1H)、2.45-2.59(1H)、2.90-3.08(2H)、2.93+3.16(3H)、3.45-3.54(2H)、3.65-3.81(1H)、5.18+5.32(1H)、6.59(2H)、6.63(1H)、7.04(2H)、7.43+7.44(1H)、7.46(2H)、8.41(2H)、11

50

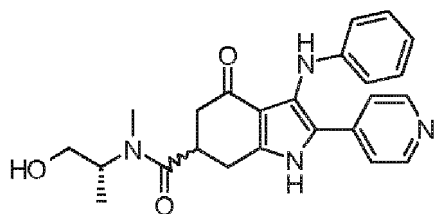
. 95 (1H)。

【0959】

実施例170

(6RS)-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化260】



10

【0960】

(6RS)-3-アニリノ-4-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 60 mg、173 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (90 μL、518 μmol)、(2R)-2-(メチルアミノ)プロパン-1-オール (65 mg、518 μmol) および T3P (156 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (22 mg、27%)。

20

【0961】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.97+1.08 (3H)、2.23-2.62 (4H)、2.68+2.90 (3H)、2.92-3.09 (2H)、3.37-3.47 (1H)、3.57-3.74 (1H)、4.07+4.54 (1H)、6.56-6.66 (3H)、7.05 (2H)、7.41-7.50 (3H)、8.39-8.43 (2H)、11.96+12.03 (1H)。

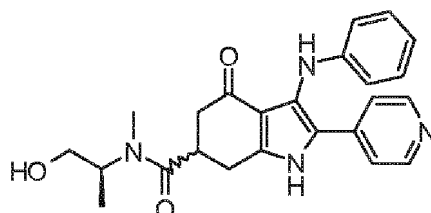
【0962】

実施例171

(6RS)-N-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

30

【化261】



40

【0963】

(6RS)-3-アニリノ-4-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 60 mg、115 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (60 μL、345 μmol)、(2S)-2-(メチルアミノ)プロパン-1-オール (65 mg、345 μmol) および T3P (104 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (22 mg、41%)。

【0964】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.97+1.08 (3H)、2.23-2.59 (4H)、2.68+2.90 (3H)、2.92-3.11 (2H)

50

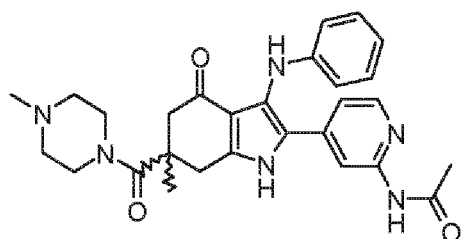
H)、3.36-3.45 (1H)、3.58-3.75 (1H)、4.08+4.54 (1H)、6.55-6.66 (3H)、7.05 (2H)、7.41-7.49 (3H)、8.39-8.43 (2H)、11.95+12.00 (1H)。

【0965】

実施例172

N-(4-{(6RS)-3-アニリノ-6-メチル-6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル}ピリジン-2-イル)アセトアミド

【化262】



10

【0966】

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (141; 50 mg、119 μmol)、EtOAc (4 mL)、DIP EA (62 μL、358 μmol)、1-メチルピペラジン (80 μL、717 μmol) および T3P (142 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を 40℃ で 16 時間攪拌した。水を加え、混合物を EtOAc で抽出し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および濃縮後、残留物を Biotage (SNAP シリカ 11 g、MeOH:DCM) によって精製し、エーテルで温浸させて、標題化合物を得た (26 mg、41%)。

20

【0967】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.40 (3H)、2.07 (3H)、2.16 (3H)、2.25 (4H)、2.44 (1H)、2.73 (1H)、2.93 (1H)、3.43 (1H)、3.51 (4H)、6.53 (2H)、6.59 (1H)、7.00 (2H)、7.14 (1H)、7.35 (1H)、8.07 (1H)、8.21 (1H)、10.35 (1H)、11.87 (1H)。

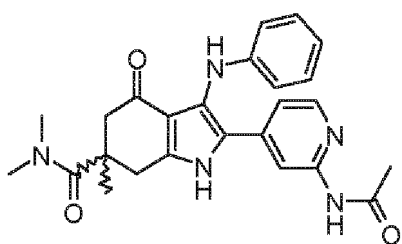
30

【0968】

実施例173

(6RS)-2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-3-アニリノ-N,N,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化263】



40

【0969】

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (141; 50 mg、119 μmol)、EtOAc (4 mL)、DIP EA (62 μL、358 μmol)、1-メチルピペラジン (80 μL、717 μmol) および T3P (142 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を 40℃ で 16 時間攪拌した。水を加え、混合物を EtOAc で抽出し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および濃縮後、残留物を Biotage (SNAP シリカ 11 g、MeOH:DCM) によって精製し、エーテルで温浸させて、標題化合物を得た (26 mg、41%)。

50

E A (62 μ L、358 μ mol)、N-メチルメタンアミン (358 μ L、2 M THF中溶液) および T3P (142 μ L、50% DMF中溶液) を含む混合物を 40℃で16時間攪拌した。水を加え、混合物を EtOAc で抽出し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および濃縮後、残留物を Biotage (SNAPシリカ 11 g、MeOH:DCM) および分取 TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (24 mg、43%)。

【0970】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.40 (3H)、2.07 (3H)、2.45 (1H)、2.78 (1H)、2.91 (1H)、2.94 (6H)、3.51 (1H)、6.53 (2H)、6.59 (1H)、7.00 (2H)、7.13 (1H)、7.36 (1H)、8.07 (1H)、8.21 (1H)、10.35 (1H)、11.87 (1H)。

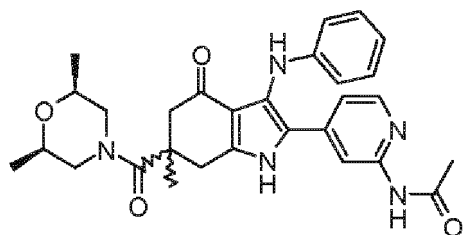
10

【0971】

実施例 174

N- {4- [(6RS) -3-アニリノ-6- { [(2R, 6S) -2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] カルボニル} -6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド

【化264】



20

【0972】

(6RS) -2- [2- (アセチルアミノ) ピリジン-4-イル] -6-メチル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (141; 50 mg、119 μ mol)、EtOAc (4 mL)、DIP EA (62 μ L、358 μ mol)、(2R, 6S) -2, 6-ジメチルモルホリン (44 μ L、358 μ mol) および T3P (142 μ L、50% DMF中溶液) を含む混合物を 40℃で16時間攪拌した。水を加え、混合物を EtOAc で抽出し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および濃縮後、残留物を Biotage (SNAPシリカ 11 g、MeOH:DCM) および分取 TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (18 mg、28%)。

30

【0973】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (6H)、1.41 (3H)、2.07 (3H)、2.46 (1H)、2.73 (1H)、2.95 (1H)、3.28-3.47 (5H)、4.12 (2H)、6.53 (2H)、6.59 (1H)、7.00 (2H)、7.15 (1H)、7.34 (1H)、8.08 (1H)、8.20 (1H)、10.35 (1H)、11.87 (1H)。

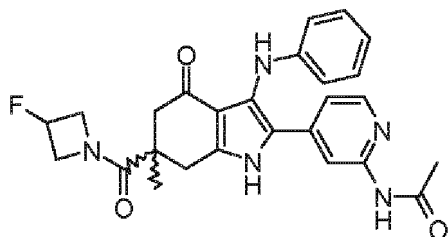
40

【0974】

実施例 175

N- (4- { (6RS) -3-アニリノ-6- [(3-フルオロアゼチジン-1-イル) カルボニル] -6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル} ピリジン-2-イル) アセトアミド

【化 2 6 5】



【0 9 7 5】

(6RS) - 2 - [2 - (アセチルアミノ)ピリジン-4-イル] - 6 - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボン酸 (141; 50 mg、119 μmol)、EtOAc (4 mL)、DIP EA (62 μL 、358 μmol)、3 - フルオロアゼチジン (40 mg、358 μmol) および T3P (142 μL 、50% DMF 中溶液) を含む混合物を 40 °C で 16 時間攪拌した。水を加え、混合物を EtOAc で抽出し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および濃縮後、残留物を Biotage (SNAP シリカ 11 g、MeOH : DCM) およびエーテルによる温浸によって精製して、標題化合物を得た (25 mg、42%)。

10

【0 9 7 6】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.30 (3H)、2.07 (3H)、2.47 (1H)、2.64 (1H)、2.81 (1H)、3.39 (1H)、3.84 (1H)、4.13 (1H)、4.44 (1H)、4.71 (1H)、5.36 (1H)、6.54 (2H)、6.59 (1H)、7.01 (2H)、7.15 (1H)、7.39 (1H)、8.09 (1H)、8.21 (1H)、10.36 (1H)、11.92 (1H)。

20

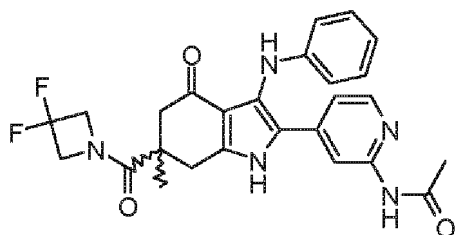
【0 9 7 7】

実施例 176

N - (4 - { (6RS) - 3 - アニリノ - 6 - [(3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) カルボニル] - 6 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 2 - イル } ピリジン - 2 - イル) アセトアミド

【化 2 6 6】

30



【0 9 7 8】

(6RS) - 2 - [2 - (アセチルアミノ)ピリジン-4-イル] - 6 - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - カルボン酸 (141; 50 mg、119 μmol)、EtOAc (4 mL)、DIP EA (62 μL 、358 μmol)、3, 3 - ジフルオロアゼチジン (46 mg、358 μmol) および T3P (142 μL 、50% DMF 中溶液) を含む混合物を 40 °C で 16 時間攪拌した。水を加え、混合物を EtOAc で抽出し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および濃縮後、残留物を Biotage (SNAP シリカ 11 g、MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (22 mg、36%)。

40

【0 9 7 9】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.33 (3H)、2.07 (3H)、2.54 (1H)、2.64 (1H)、2.85 (1H)、3.39 (1H)、4.32 (2H)、4.76 (2H)、6.53 (2H)、6.59 (1H)、7.0

50

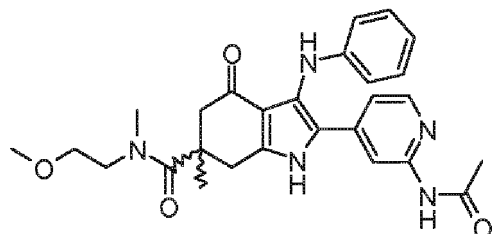
0 (2H)、7.15 (1H)、7.39 (1H)、8.09 (1H)、8.21 (1H)、10.37 (1H)、11.92 (1H)。

【0980】

実施例177

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-N-(2-メトキシエチル)-N,6-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化267】



10

【0981】

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (141; 50mg、119 μmol) および HATU (68mg、179 μmol) の DMA (1mL) 中溶液を、2-メトキシ-N-メチルエタンアミン (16 μL、143 μmol) および DIPEA (25 μL、143 μmol) の DMA (1mL) 中混合物に加え、反応液を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) および分取 TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (26mg、41%)。

20

【0982】

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.40 (3H)、2.07 (3H)、2.42 (1H)、2.75 (1H)、2.92 (1H)、3.08 (2H)、3.12 (3H)、3.22-3.41 (4H)、3.44-3.55 (2H)、6.54 (2H)、6.59 (1H)、7.00 (2H)、7.13 (1H)、7.34 (1H)、8.07 (1H)、8.21 (1H)、10.34 (1H)、11.86 (1H)。

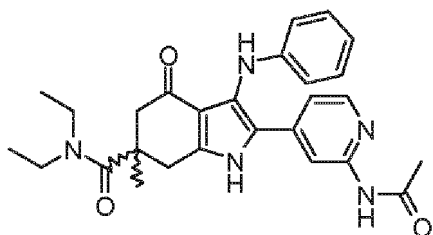
30

【0983】

実施例178

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-N,N-ジエチル-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化268】



40

【0984】

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (141; 50mg、119 μmol) および HATU (91mg、239 μmol) の DMA (1mL) 中溶液を、N-エチルエタンアミニウムクロライド (39mg、358 μmol) および DIPEA (125 μL、717 μmol) の DMA (

50

1 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法) および分取TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (23 mg、39%)。

【0985】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.01 (6H)、1.39 (3H)、2.07 (3H)、2.45 (1H)、2.72 (1H)、2.91 (1H)、3.30 (4H)、3.42 (1H)、6.53 (2H)、6.58 (1H)、6.99 (2H)、7.14 (1H)、7.33 (1H)、8.07 (1H)、8.20 (1H)、10.34 (1H)、11.87 (1H)。

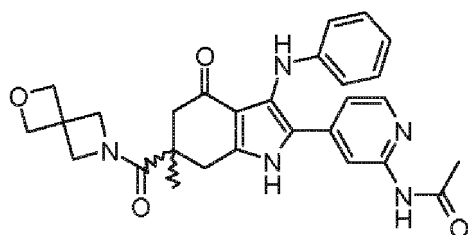
【0986】

10

実施例 179

N-4-[(6RS)-6-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イルカルボニル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド

【化269】



20

【0987】

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (141; 50 mg、119 μmol) および HATU (91 mg、239 μmol) の DMA (0.9 mL) 中溶液を、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン (52 mg、358 μmol) および DIPEA (167 μL 、956 μmol) の DMA (0.9 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法) および分取TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (14 mg、23%)。

30

【0988】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.27 (3H)、2.07 (3H)、2.45 (1H)、2.62 (1H)、2.78 (1H)、3.37 (1H)、3.97 (2H)、4.56 (2H)、4.64 (4H)、6.53 (2H)、6.59 (1H)、7.00 (2H)、7.14 (1H)、7.37 (1H)、8.08 (1H)、8.21 (1H)、10.35 (1H)、11.90 (1H)。

【0989】

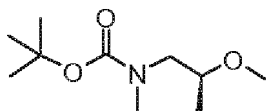
実施例 180

40

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-N-[(2S)-2-メトキシプロピル]-N,6-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

180-2: tert-ブチル [(2S)-2-メトキシプロピル] メチルカーバメート

【化270】



50

【0990】

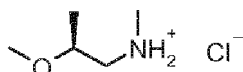
水素化ナトリウム（60%）1.83 gから、鉱油を除去しおよびTHF（60 mL）、次にTHF（10 mL）に溶かしたヨードメタン（2.84 mL、45.7 mmol）およびtert-ブチル〔（2R）-2-ヒドロキシプロピル〕カーバメート（CAS番号119768-44-4；2.00 g、11.4 mmol）を加えた。混合物を室温で4時間攪拌し、メタノールを加え、溶媒を除去した。ジクロロメタンを加え、懸濁液をシリカゲルで濾過し、濃縮して、標題化合物960 mg（34%）を得た。

【0991】

180-1：（2S）-2-メトキシ-N-メチルプロパン-1-アミニウムクロライド

10

【化271】



【0992】

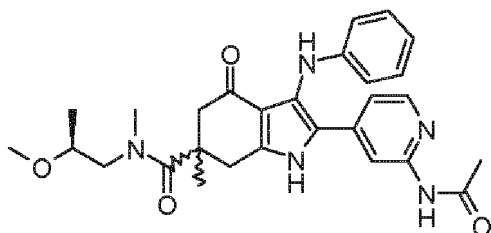
tert-ブチル〔（2S）-2-メトキシプロピル〕メチルカーバメート（180-2；960 mg、4.72 mmol）および塩酸（14 mL、4 Mジオキサン中溶液）を含む混合物を50℃で16時間加熱した。溶媒を除去し、残留物をジエチルエーテルで温浸させ、沈殿を乾燥させて、標題化合物425 mg（61%）を得た。

20

【0993】

（6RS）-2-〔2-（アセチルアミノ）ピリジン-4-イル〕-N-〔（2S）-2-メトキシプロピル〕-N, 6-ジメチル-4-オキソ-3-（フェニルアミノ）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化272】



30

【0994】

（6RS）-2-〔2-（アセチルアミノ）ピリジン-4-イル〕-6-メチル-4-オキソ-3-（フェニルアミノ）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸（141；50 mg、119 μmol）およびHATU（91 mg、239 μmol）のDMA（0.9 mL）中溶液を、（2S）-2-メトキシ-N-メチルプロパン-1-アミニウムクロライド（180-1；50 mg、358 μmol）およびDIPEA（125 μL、717 μmol）のDMA（0.9 mL）中混合物に加え、反応液を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC（塩基性法）および分取TLC（MeOH：DCM）によって精製して、標題化合物を得た（20 mg、31%）。

40

【0995】

¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ ppm 0.80+0.83（3H）、1.41（3H）、2.07（3H）、2.38（1H）、2.76（1H）、2.94（1H）、3.03+3.08（3H）、3.10-3.32（5H）、3.37+3.46（1H）、3.54+3.58（1H）、6.54（2H）、6.59（1H）、7.00（2H）、7.12（1H）、7.31+7.32（1H）、8.06（1H）、8.19（1H）、10.34（1H）、11.85+11.86（1H）。

【0996】

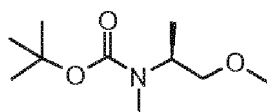
実施例181

50

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-N-[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]-N, 6-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

181-2: tert-ブチル[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]メチルカーバメート

【化273】



10

【0997】

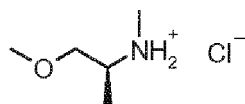
水素化ナトリウム(60%) 1.83 gから鉱油を除去し、THF(60 mL)、次にTHF(10 mL)に溶かしたヨードメタン(2.84 mL、45.7 mmol)およびtert-ブチル[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]メチルカーバメート(CAS番号: 167938-56-9; 2.00 g、11.4 mmol)を加えた。混合物を室温で4時間攪拌し、メタノールを加え、溶媒を除去した。ジクロロメタンを加え、懸濁液をシリカゲルで濾過し、濃縮して、標題化合物1.00 g(38%)を得た。

【0998】

181-1: (2S)-1-メトキシ-N-メチルプロパン-2-アミニウムクロライド

20

【化274】



【0999】

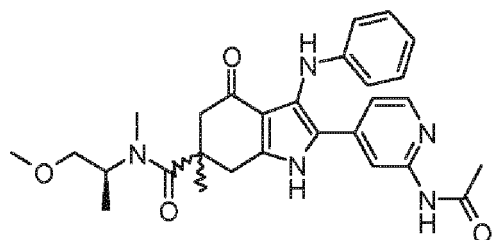
tert-ブチル[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]メチルカーバメート(180-2; 1.00 g、4.92 mmol)および塩酸(12.3 mL、4 Mジオキサン中溶液)を含む混合物を50℃で16時間加熱した。溶媒を除去し、残留物をジエチルエーテルで温浸させ、沈殿を乾燥させて、標題化合物446 mg(62%)を得た。

30

【1000】

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-N-[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]-N, 6-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化275】



40

【1001】

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(141; 50 mg、119 μmol)およびHATU(91 mg、239 μmol)のDMA(0.9 mL)中溶液を、(2S)-1-メトキシ-N-メチルプロパン-2-アミニウムクロライド(181-1; 50 mg、358 μmol)およびD

50

IPEA (125 μ L、717 μ mol) のDMA (0.9 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法) および分取TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (22 mg、34%)。

【1002】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.01 (3H)、1.41 (3H)、2.07 (3H)、2.39+2.47 (1H)、2.63–3.55 (1H)、4.39+4.45 (1H)、6.53 (2H)、6.58 (1H)、6.99 (2H)、7.13 (1H)、7.33 (1H)、8.07 (1H)、8.20 (1H)、10.34 (1H)、11.85 (1H)。

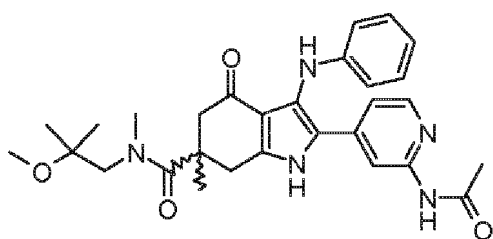
【1003】

10

実施例182

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-N,6-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化276】



20

【1004】

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (141; 50 mg、119 μ mol) およびHATU (91 mg、239 μ mol) のDMA (1 mL) 中溶液を、2-メトキシ-N,2-ジメチルプロパン-1-アミニウムクロライド (30 mg、195 μ mol) およびDIPEA (83 μ L、479 μ mol) のDMA (1 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で6時間および50℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法) および分取TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (10 mg、16%)。

30

【1005】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.69 (3H)、0.85 (3H)、1.43 (3H)、2.07 (3H)、2.38 (1H)、2.77 (1H)、2.95 (1H)、3.03 (4H)、3.22 (3H)、3.54–3.62 (2H)、6.53 (2H)、6.60 (1H)、6.99 (2H)、7.09 (1H)、7.29 (1H)、8.05 (1H)、8.18 (1H)、10.34 (1H)、11.84 (1H)。

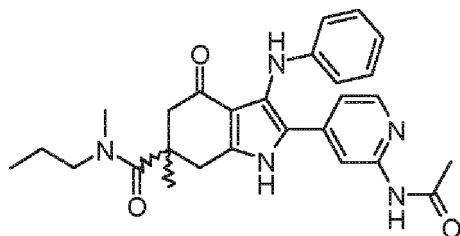
【1006】

実施例183

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-N,6-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-N-プロピル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

40

【化 2 7 7】



【1007】

(6R, S)-2-[[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (141; 50 mg, 119 μmol) および HATU (91 mg, 239 μmol) の DMA (1 mL) 中溶液を、N-メチルプロパン-1-アミン (18 μL , 179 μmol) および DIPEA (62 μL , 358 μmol) の DMA (1 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法) および分取TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (19 mg, 32%)。

【1008】

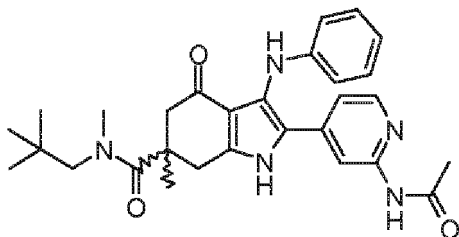
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.69 (3H), 1.37 (2H), 1.40 (3H), 2.07 (3H), 2.42 (1H), 2.76 (1H), 2.91 (1H), 2.99 (3H), 3.11 (1H), 3.29 (1H), 3.51 (1H), 6.53 (2H), 6.59 (1H), 6.99 (2H), 7.13 (1H), 7.32 (1H), 8.07 (1H), 8.20 (1H), 10.35 (1H), 11.85 (1H)。

【1009】

実施例 184

(6R, S)-2-[[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-N-(2, 2-ジメチルプロピル)-N, 6-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化 2 7 8】



【1010】

(6R, S)-2-[[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (141; 45 mg, 108 μmol) および HATU (82 mg, 215 μmol) の DMA (1 mL) 中溶液を、N, 2, 2-トリメチルプロパン-1-アミニウムクロライド (44 mg, 323 μmol) および DIPEA (112 μL , 645 μmol) の DMA (1 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法) および分取TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (23 mg, 40%)。

【1011】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.63 (9H), 1.42 (3H), 2.07 (3H), 2.39 (1H), 2.79 (2H), 2.92 (1H), 3.22 (3H), 3.39 (1H), 3.60 (1H), 6.54 (2H), 6.5

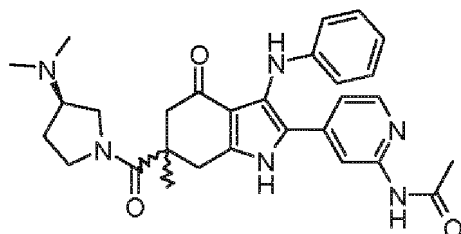
9 (1H)、6.99 (2H)、7.06 (1H)、7.28 (1H)、8.05 (1H)、8.18 (1H)、10.33 (1H)、11.83 (1H)。

【1012】

実施例185

N-4-[(6RS)-6-{[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]カルボニル-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル}ピリジン-2-イル]アセトアミド

【化279】



10

【1013】

(6RS)-2-{2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル}-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (141; 45 mg、108 μmol) および HATU (82 mg、215 μmol) の DMA (1 mL) 中溶液を、(3R)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン (41 μL、323 μmol) および DIPEA (56 μL、323 μmol) の DMA (1 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) および分取 TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (15 mg、26%)。

20

【1014】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.34 (3H)、1.85-3.55 (10H) 2.07 (3H)、2.15 (6H)、3.85 (1H)、6.52 (2H)、6.59 (1H)、7.00 (2H)、7.14 (1H)、7.36 (1H)、8.08 (1H)、8.21 (1H)、10.34+10.35 (1H)、11.87 (1H)。

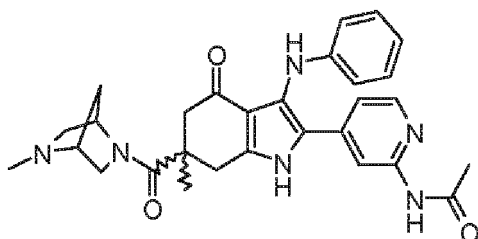
30

【1015】

実施例186

N-4-[(6RS)-6-メチル-6-{[(1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]カルボニル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル}ピリジン-2-イル]アセトアミド

【化280】



40

【1016】

(6RS)-2-{2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル}-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (141; 45 mg、108 μmol) および HATU (82 mg、215 μmol) の DMA (1 mL) 中溶液を、(1R,4R)-2-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタンジヒドロクロライド (60 mg、323 μmol) お

50

よびD I P E A (169 μ L、968 μ mol)のDMA (1 mL)中混合物に加え、反応液を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取H P L C (塩基性法)および分取T L C (MeOH : DCM)によって精製して、標題化合物を得た (11 mg、19%)。

【1017】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.34 (3H)、1.41–1.86 (2H)、2.07 (3H)、2.23+2.25 (3H)、2.35–2.61 (2H)、2.69–3.86 (7H)、4.36–4.83 (1H)、6.53 (2H)、6.59 (1H)、7.00 (2H)、7.14 (1H)、7.34 (1H)、8.08 (1H)、8.21 (1H)、10.34+10.35 (1H)、11.88+11.90 (1H)。

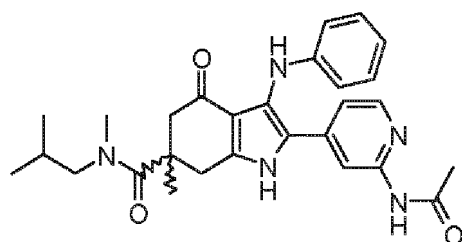
10

【1018】

実施例187

(6RS)–2–[2–(アセチルアミノ)ピリジン–4–イル]–N, 6–ジメチル–N–(2–メチルプロピル)–4–オキソ–3–(フェニルアミノ)–4, 5, 6, 7–テトラヒドロ–1H–インドール–6–カルボキサミド

【化281】



20

【1019】

(6RS)–2–[2–(アセチルアミノ)ピリジン–4–イル]–6–メチル–4–オキソ–3–(フェニルアミノ)–4, 5, 6, 7–テトラヒドロ–1H–インドール–6–カルボン酸 (141; 45 mg、108 μ mol) およびH A T U (82 mg、215 μ mol)のDMA (1 mL)中溶液を、N, 2–ジメチルプロパン–1–アミン (39 μ L、323 μ mol) およびD I P E A (56 μ L、323 μ mol)のDMA (1 mL)中混合物に加え、反応液を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取H P L C (塩基性法)および分取T L C (MeOH : DCM)によって精製して、標題化合物を得た (16 mg、29%)。

30

【1020】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.55 (3H)、0.67 (3H)、1.41 (3H)、1.72 (1H)、2.07 (3H)、2.38 (1H)、2.77 (1H)、2.81 (1H)、2.92 (1H)、3.10 (3H)、3.25 (1H)、3.56 (1H)、6.53 (2H)、6.59 (1H)、6.99 (2H)、7.11 (1H)、7.29 (1H)、8.06 (1H)、8.19 (1H)、10.34 (1H)、11.84 (1H)。

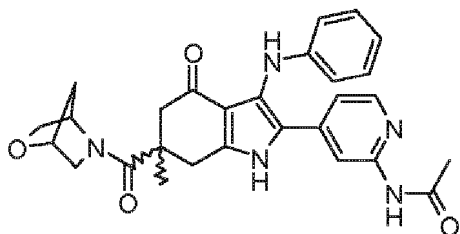
【1021】

40

実施例188

N–4–[(6RS)–6–メチル–6–[(1R, 4R)–2–オキサ–5–アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ–5–イルカルボニル]–4–オキソ–3–(フェニルアミノ)–4, 5, 6, 7–テトラヒドロ–1H–インドール–2–イル]ピリジン–2–イルアセトアミド

【化 2 8 2】



【1 0 2 2】

(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(141; 45mg、108 μ mol)およびHATU(82mg、215 μ mol)のDMA(1mL)中溶液を、(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩(44mg、323 μ mol)およびDIPA(112 μ L、645 μ mol)のDMA(1mL)中混合物に加え、反応液を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC(塩基性法)および分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(24mg、42%)。

10

【1 0 2 3】

^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.37(3H)、1.53-1.87(2H)、2.07(3H)、2.38-2.59(2H)、2.74(1H)、2.89-3.85(5H)、4.49-5.12(2H)、6.50-6.61(3H)、7.00(2H)、7.15(1H)、7.36(1H)、8.08(1H)、8.21+8.22(1H)、10.35+10.36(1H)、11.89+11.91(1H)。

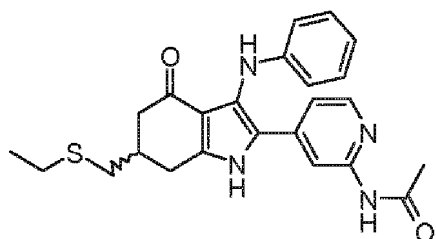
20

【1 0 2 4】

実施例 189

N-4-[(6RS)-6-[(エチルスルファニル)メチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド

【化 2 8 3】



30

【1 0 2 5】

[(6RS)-2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-3-アニリノ-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルメタンスルホネート(151-1; 75mg、160 μ mol)およびナトリウムエタンチオレート(81mg、960 μ mol)のDMA(2.3mL)中混合物を100℃で5時間攪拌した。水を加え、混合物を濃縮し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(44mg、60%)。

40

【1 0 2 6】

^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.19(3H)、2.07(3H)、2.26(1H)、2.35-2.47(2H)、2.54(2H)、2.59-2.70(3H)、3.11(1H)、6.56(2H)、6.60(1H)、7.01(2H)、7.14(1H)、7.34(1H)、8.06(1H)、8.24(1

50

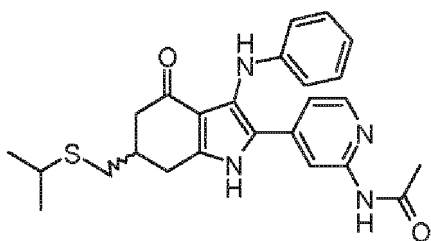
H)、10.32 (1H)、11.95 (1H)。

【1027】

実施例190

N-(4-(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル)アセトアミド

【化284】



10

【1028】

[(6RS)-2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-3-アニリノ-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルメタンスルホネート(151-1; 75mg、160 μmol)およびナトリウムプロパン-2-チオレート(94mg、960 μmol)のDMA(2.3mL)中混合物を100℃で5時間攪拌した。水を加え、混合物を濃縮し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(43mg、57%)。

20

【1029】

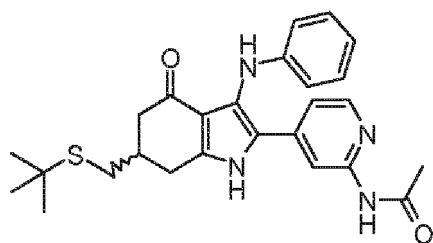
¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.22(6H)、2.07(3H)、2.25-2.39(2H)、2.44(1H)、2.60-2.72(3H)、2.95(1H)、3.13(1H)、6.55(2H)、6.60(1H)、7.01(2H)、7.15(1H)、7.35(1H)、8.08(1H)、8.23(1H)、10.34(1H)、11.95(1H)。

【1030】

実施例191

N-4-[(6RS)-6-[(tert-ブチルスルファニル)メチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド

【化285】



40

【1031】

[(6RS)-2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-3-アニリノ-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルメタンスルホネート(151-1; 75mg、160 μmol)およびナトリウム2-メチルプロパン-2-チオレート(108mg、960 μmol)のDMA(3mL)中混合物を100℃で5時間攪拌した。水を加え、混合物を濃縮し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(45mg、58%)。

【1032】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.29(9H)、2.07

50

(3H)、2.25-2.36 (2H)、2.40-2.48 (1H)、2.61-2.71 (3H)、3.11 (1H)、6.55 (2H)、6.60 (1H)、7.01 (2H)、7.15 (1H)、7.35 (1H)、8.07 (1H)、8.23 (1H)、10.33 (1H)、11.94 (1H)。

【1033】

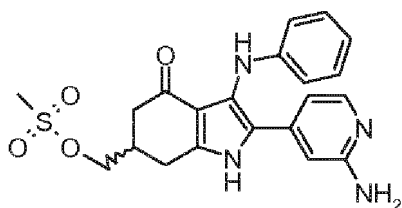
実施例192

(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

192-1: [(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-アニリノ-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルメタンスルホネート

10

【化286】



20

【1034】

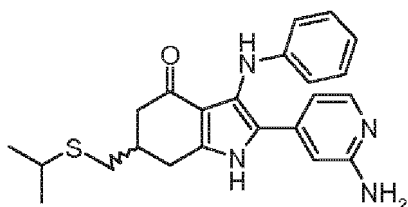
(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-3-(フェニルアミノ)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (87; 1.17g、3.34mmol)、DMAP (41mg、334μmol) およびメタンスルホニルクロライド (311μL、4.01mmol) のピリジン (18mL) 中溶液を室温で4時間攪拌した。MeOHを加え、混合物を濃縮し、Biotage (SNAPシリカ110g、MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (1.27g、89%)。

【1035】

(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

30

【化287】



40

【1036】

[(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-アニリノ-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルメタンスルホネート (192-1; 512mg、1.20mmol) およびナトリウムプロパン-2-チオレート (707mg、7.20mmol) のDMA (17mL) 中混合物を100℃で5時間攪拌した。水を加え、混合物を濃縮し、Biotage (SNAPシリカ55g、MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (411mg、84%)。

【1037】

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.22 (6H)、2.26 (1H)、2.35 (1H)、2.42 (1H)、2.59-2.71 (3H)、2.9

50

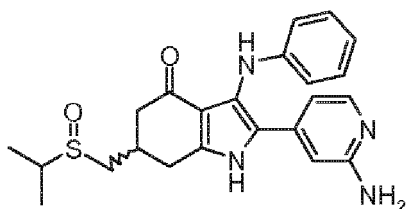
4 (1H)、3.09 (1H)、5.74 (2H)、6.55 (2H)、6.58 (1H)、6.60 (1H)、6.69 (1H)、7.02 (2H)、7.22 (1H)、7.76 (1H)、11.71 (1H)。

【1038】

実施例193

(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-[(S)-プロパン-2-イルスルフィニル]メチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

【化288】



10

【1039】

(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (192; 714mg、1.76mmol)、mCPBA (741mg、75%) およびDMA (50mL) を含む混合物を室温で16時間攪拌した。TEA (1mL) を加え、混合物を濃縮し、Biotage (SNAPシリカ55g、MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (246mg、32%)。

20

【1040】

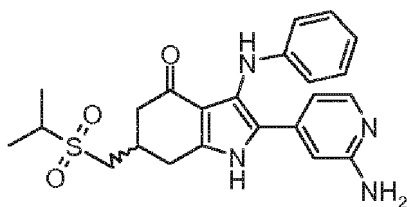
¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (6H)、2.39 (1H)、2.46 (1H)、2.63-2.90 (5H)、3.15 (1H)、5.84 (2H)、6.54-6.63 (4H)、6.71 (1H)、7.03 (2H)、7.26 (1H)、7.76 (1H)、11.78+11.81 (1H)。

【1041】

実施例194

(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルホニル)メチル]-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

【化289】



40

【1042】

(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (192; 714mg、1.76mmol)、mCPBA (741mg、75%) およびDMA (50mL) を含む混合物を室温で16時間攪拌した。TEA (1mL) を加え、混合物を濃縮し、Biotage (SNAPシリカ55g、MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (173mg、21%)。

【1043】

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.26 (6H)、2.39

50

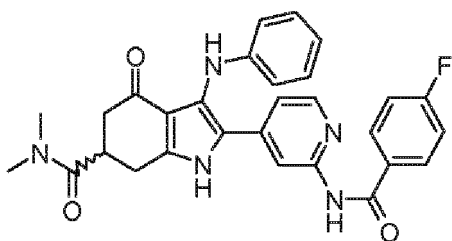
(1H)、2.48 (1H)、2.76–2.88 (2H)、3.20–3.33 (4H)、5.81 (2H)、6.54–6.63 (4H)、6.71 (1H)、7.03 (2H)、7.25 (1H)、7.76 (1H)、11.81 (1H)。

【1044】

実施例195

(6RS)–2–2–[(4–フルオロベンゾイル)アミノ]ピリジン–4–イル–N–ジメチル–4–オキソ–3–(フェニルアミノ)–4,5,6,7–テトラヒドロ–1H–インドール–6–カルボキサミド

【化290】



【1045】

(6RS)–2–2–[(4–フルオロベンゾイル)アミノ]ピリジン–4–イル–4–オキソ–3–(フェニルアミノ)–4,5,6,7–テトラヒドロ–1H–インドール–6–カルボン酸 (145; 60mg、123 μmol)、DMF (2mL)、DIPEA (65 μL、372 μmol)、N–メチルメタンアミン (186 μL、2M THF中溶液) および T3P (112 μL、50% DMF中溶液) を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (36mg、54%)。

【1046】

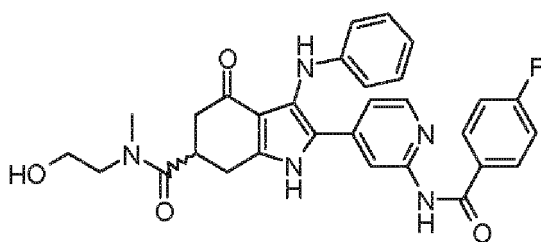
¹H NMR (400MHz、DMSO–d₆) δ ppm 2.33 (1H)、2.53 (1H)、2.86 (3H)、2.94–3.03 (2H)、3.07 (3H)、3.65 (1H)、6.59–6.64 (3H)、7.03 (2H)、7.24 (1H)、7.36 (2H)、7.41 (1H)、8.10 (2H)、8.18 (1H)、8.34 (1H)、10.74 (1H)、12.02 (1H)。

【1047】

実施例196

(6RS)–2–2–[(4–フルオロベンゾイル)アミノ]ピリジン–4–イル–N–(2–ヒドロキシエチル)–N–メチル–4–オキソ–3–(フェニルアミノ)–4,5,6,7–テトラヒドロ–1H–インドール–6–カルボキサミド

【化291】



【1048】

(6RS)–2–2–[(4–フルオロベンゾイル)アミノ]ピリジン–4–イル–4–オキソ–3–(フェニルアミノ)–4,5,6,7–テトラヒドロ–1H–インドール–6–カルボン酸 (145; 60mg、123 μmol)、DMF (2mL)、DIPEA (65 μL、372 μmol)、2–(メチルアミノ)エタノール (30 μL、372 μmol) および T3P (112 μL、50% DMF中溶液) を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物

を得た (49 mg、69%)。

【1049】

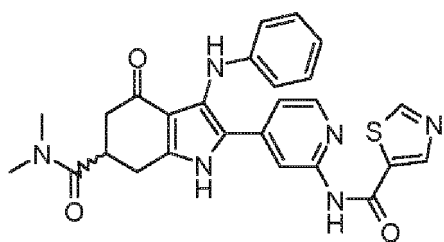
^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.30–2.38 (1H)、2.46–2.58 (1H)、2.86+3.11 (3H)、2.93–3.07 (2H)、3.29–3.56 (4H)、3.60–3.76 (1H)、4.69+4.86 (1H)、6.59–6.64 (3H)、7.03 (2H)、7.24 (1H)、7.35 (2H)、7.41+7.42 (1H)、8.10 (2H)、8.18 (1H)、8.34 (1H)、10.74 (1H)、12.02 (1H)。

【1050】

実施例 197

(6RS)-N,N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-2-[(1,3-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化292】



【1051】

(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-2-[(1,3-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (146; 60 mg、127 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (66 μL 、380 μmol)、N-メチルメタンアミン (190 μL 、2 M THF中溶液) および T3P (114 μL 、50% DMF中溶液) を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (43 mg、64%)。

【1052】

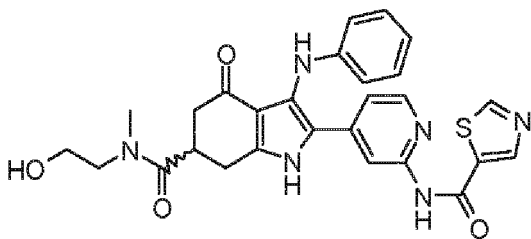
^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.33 (1H)、2.53 (1H)、2.86 (3H)、2.93–3.03 (2H)、3.07 (3H)、3.66 (1H)、6.56–6.64 (3H)、7.03 (2H)、7.25 (1H)、7.42 (1H)、8.20 (1H)、8.29 (1H)、8.88 (1H)、9.33 (1H)、11.11 (1H)、12.02 (1H)。

【1053】

実施例 198

(6RS)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-2-[(1,3-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化293】



【1054】

(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-2-[(1,3-チアゾール

ー5-イルカルボニル) アミノ] ピリジン-4-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (146; 60 mg、127 μmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (66 μL 、380 μmol)、2-(メチルアミノ) エタノール (31 μL 、380 μmol) および T3P (114 μL 、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (49 mg、69%)。

【1055】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.34 (1H)、2.47-2.56 (1H)、2.86+3.11 (3H)、2.89-3.05 (3H)、3.19-3.76 (4H)、3.89 (1H)、6.57-6.64 (3H)、7.03 (2H)、7.25 (1H)、7.41+7.42 (1H)、8.19 (1H)、8.29 (1H)、8.88 (1H)、9.33 (1H)、11.12 (1H)、12.05 (1H)。

10

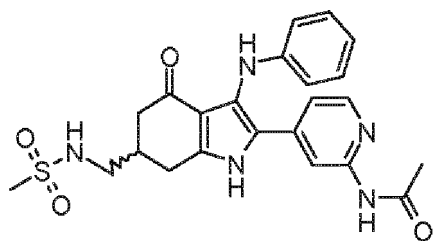
【1056】

実施例199

N-{4-[(6RS) -3-アニリノ-6-{ [(メチルスルホニル) アミノ] メチル}-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド

【化294】

20



【1057】

N-4-[(6RS) -6-(アミノメチル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イルアセトアミド (156; 40 mg、103 μmol)、メタンスルホニルクロライド (16 μL 、205 μmol) のピリジン (1.2 mL) 中混合物を室温で16時間攪拌した。MeOHを加え、混合物を濃縮し、分取TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (36 mg、70%)。

30

【1058】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.07 (3H)、2.25 (1H)、2.31-2.40 (2H)、2.65 (1H)、2.92 (3H)、2.99-3.07 (3H)、6.56 (2H)、6.60 (1H)、7.01 (2H)、7.16 (1H)、7.21 (1H)、7.36 (1H)、8.08 (1H)、8.23 (1H)、10.35 (1H)、11.97 (1H)。

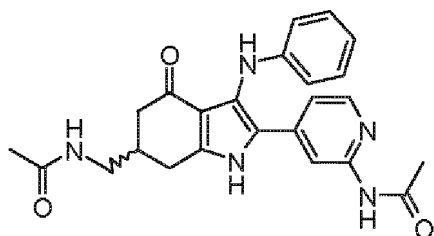
【1059】

40

実施例200

N-{4-[(6RS) -6-(アセトアミドメチル)-3-アニリノ-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド

【化 2 9 5】



【1060】

N-4-[(6RS)-6-(アミノメチル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド(156; 40 mg、103 μmol)、塩化アセチル(15 μL、205 μmol)のピリジン(1.2 mL)中混合物を室温で16時間攪拌した。MeOHを加え、混合物を濃縮し、分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(28 mg、59%)。

10

【1061】

¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.85(3H)、2.07(3H)、2.22(1H)、2.27-2.36(2H)、2.59(1H)、2.93(1H)、3.10(1H)、3.18(1H)、6.55(2H)、6.60(1H)、7.01(2H)、7.15(1H)、7.35(1H)、8.00(1H)、8.08(1H)、8.22(1H)、10.34(1H)、11.95(1H)。

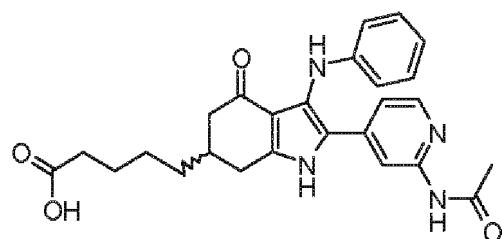
20

【1062】

実施例 202

5-[(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]ペンタン酸

【化 2 9 6】



30

【1063】

(4E)-5-[(6RS)-2-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]ペンタ-4-エン酸(149; 27 mg、59 μmol)、Pd/C(6.3 mg、10%)、THF(1 mL)およびEtOH(1.3 mL)を含む混合物を水素雰囲気下に室温で16時間攪拌した。濾過後、混合物を濃縮し、分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(9 mg、32%)。

40

【1064】

¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.29-1.45(4H)、1.50(2H)、2.06(3H)、2.18(4H)、2.31(1H)、2.54(1H)、2.97(1H)、6.55(2H)、6.60(1H)、7.01(2H)、7.15(1H)、7.35(1H)、8.07(1H)、8.22(1H)、10.34(1H)、11.93(1H)。

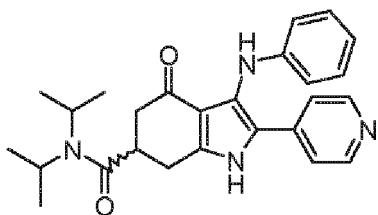
【1065】

実施例 203

(6RS)-3-アニリノ-N,N-ジイソプロピル-4-オキソ-2-(ピリジン-

50

4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド
【化297】



【1066】

10

(6R, S)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (9; 60 mg、173 μmol) および HATU (66 mg、173 μmol) の DMA (1 mL) 中溶液を、N-イソプロピルプロパン-2-アミン (73 μL、518 μmol) および DIPEA (30 μL、173 μmol) の DMA (1 mL) 中混合物に加え、反応液を 50 °C で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (16 mg、22%)。

【1067】

20

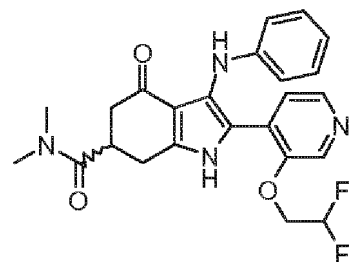
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.17 (6H)、1.30 (6H)、2.24 (1H)、2.57 (1H)、2.90 (1H)、3.03 (1H)、3.42-3.61 (2H)、4.14 (1H)、6.59 (2H)、6.64 (1H)、7.08 (2H)、7.43 (1H)、7.46 (2H)、8.42 (2H)、11.93 (1H)。

【1068】

実施例 204

(6R, S)-3-アニリノ-2-[3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-4-イル]-N,N-ジメチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化298】



30

【1069】

40

(6R, S)-2-[3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (166; 30 mg、70 μmol)、DMF (1.1 mL)、DIPEA (55 μL、316 μmol)、N-メチルメタンアミン (158 μL、2 M THF 中溶液) および T3P (95 μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (5 mg、16%)。

【1070】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.32 (1H)、2.47-2.52 (1H)、2.84 (3H)、2.93 (1H)、2.99 (1H)、3.06 (3H)、3.66 (1H)、4.30 (2H)、6.30 (1H)、6.52 (2H)、6.55 (1H)、6.94 (2H)、7.28 (1H)、7.42 (1H)、8.

50

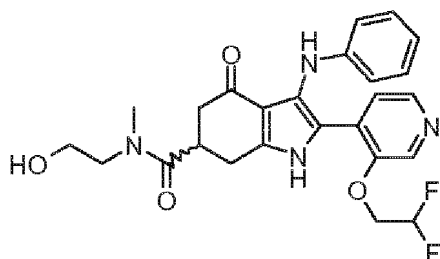
11 (1H)、8.35 (1H)、11.34 (1H)。

【1071】

実施例205

(6RS)-3-アニリノ-2-[3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化299】



10

【1072】

(6RS)-2-[3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (166; 30mg、70μmol)、DMF (0.8mL)、DIPEA (37μL、211μmol)、2-(メチルアミノ)エタノール (17μL、211μmol) および T3P (63μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (10mg、29%)。

20

【1073】

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.32 (1H)、2.45-2.57 (1H)、2.84+3.10 (3H)、2.92 (1H)、3.00 (1H)、3.30-3.54 (4H)、3.64+3.72 (1H)、4.29 (2H)、4.67+4.83 (1H)、6.30 (1H)、6.51 (2H)、6.55 (1H)、6.95 (2H)、7.28 (1H)、7.42+7.43 (1H)、8.11 (1H)、8.35 (1H)、11.33+11.35 (1H)。

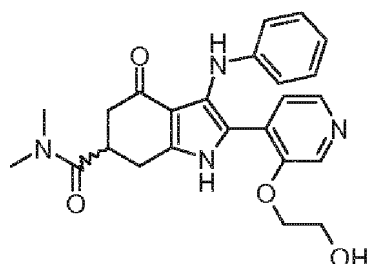
30

【1074】

実施例206

(6RS)-3-アニリノ-2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-4-イル]-N,N-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化300】



40

【1075】

(6RS)-2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (165; 50mg、123μmol)、DMF (1.8mL)、DIPEA (64μL、368μmol)、N-メチルメタンアミン (184μL、2M THF 中溶液) および T3P (114μL、50% DMF 中溶液) を含む混合物を室温で1時間攪

50

拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC（塩基性法）によって精製して、標題化合物を得た（8mg、14%）。

【1076】

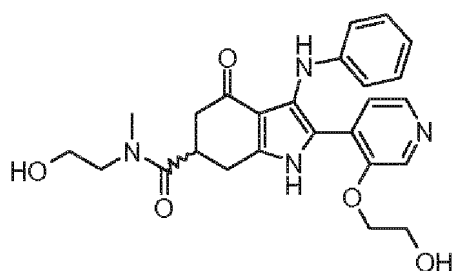
^1H NMR（400MHz、DMSO- d_6 ） δ ppm 2.34（1H）、2.52（1H）、2.87（3H）、2.94（1H）、3.00（1H）、3.08（3H）、3.68（1H）、3.86（2H）、4.26（2H）、5.59（1H）、6.59（2H）、6.61（1H）、7.01（2H）、7.32（1H）、7.43（1H）、8.02（1H）、8.42（1H）、11.55（1H）。

【1077】

実施例207

（6RS）-3-アニリノ-2-[3-（2-ヒドロキシエトキシ）ピリジン-4-イル]-N-（2-ヒドロキシエチル）-N-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化301】



【1078】

（6RS）-2-[3-（2-ヒドロキシエトキシ）ピリジン-4-イル]-4-オキソ-3-（フェニルアミノ）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸（165；50mg、123 μ mol）、DMF（1.8mL）、DIPEA（64 μ L、368 μ mol）、2-（メチルアミノ）エタノール（30 μ L、368 μ mol）およびT3P（111 μ L、50%DMF中溶液）を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC（塩基性法）によって精製して、標題化合物を得た（12mg、19%）。

【1079】

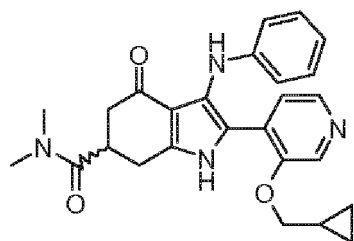
^1H NMR（400MHz、DMSO- d_6 ） δ ppm 2.32-2.38（1H）、2.49-2.59（1H）、2.87+3.12（3H）、2.93（1H）、3.01（1H）、3.29-3.55（4H）、3.66+3.73（1H）、3.85（2H）、4.21-4.30（2H）、4.67+4.83（1H）、5.57（1H）、6.56-6.63（3H）、7.01（2H）、7.33（1H）、7.42+7.44（1H）、8.02+8.03（1H）、8.42（1H）、11.55（1H）。

【1080】

実施例208

（6RS）-3-アニリノ-2-[3-（シクロプロピルメトキシ）ピリジン-4-イル]-N,N-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化302】



10

20

30

40

50

【1081】

(6RS)-3-アニリノ-2-[3-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(158; 30mg、72 μ mol)、DMF(1.1mL)、DIPEA(38 μ L、216 μ mol)、N-メチルメタンアミン(108 μ L、2M THF中溶液)およびT3P(65 μ L、50%DMF中溶液)を含む混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(15mg、47%)。

【1082】

^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.35(2H)、0.56(2H)、1.29(1H)、2.32(1H)、2.51(1H)、2.86(3H)、2.92-3.04(2H)、3.07(3H)、3.67(1H)、3.93(2H)、6.54(2H)、6.57(1H)、6.97(2H)、7.27(1H)、7.36(1H)、8.04(1H)、8.31(1H)、11.30(1H)。

10

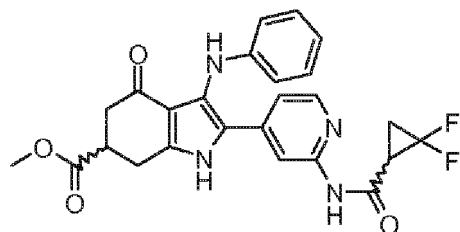
【1083】

実施例209

メチル(6RS)-3-アニリノ-2-[2-({[(1RS)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート

【化303】

20



【1084】

メチル(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート(31; 150mg、398 μ mol)およびHATU(348mg、917 μ mol)のDMF(1mL)中溶液を、(1RS)-2,2-ジフルオロシクロプロパンカルボン酸(112mg、917 μ mol)およびDIPEA(160 μ L、917 μ mol)のDMF(1mL)中混合物に加え、反応液を50℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、Biotage(SNAPシリカ10g、MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(154mg、72%)。

30

【1085】

^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.01(2H)、2.53(1H)、2.58(1H)、2.98(1H)、3.10(1H)、3.18(1H)、3.35(1H)、3.64(3H)、6.55(2H)、6.61(1H)、7.01(2H)、7.19(1H)、7.41(1H)、8.12(1H)、8.22(1H)、10.90(1H)、12.05(1H)。

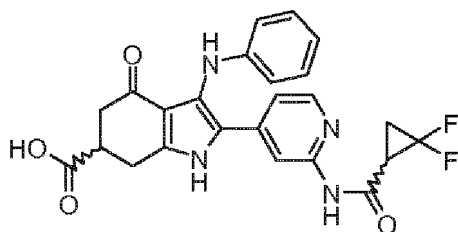
40

【1086】

実施例210

(6RS)-3-アニリノ-2-[2-({[(1RS)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸

【化 3 0 4】



【1 0 8 7】

メチル (6 R S) - 3 - アニリノ - 2 - [2 - ({ [(1 R S) - 2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル] カルボニル } アミノ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキシ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート (2 0 9 ; 1 5 0 m g 、 3 1 2 μ m o l) 、水酸化カリウム (1 . 2 5 m L 、 4 M 水溶液) 、 T H F (1 . 2 m L) および M e O H (1 . 2 m L) 中混合物を室温で 1 0 分間攪拌した。塩酸 (1 . 6 7 m L 、 3 M) を加え、混合物を濃縮した。沈殿を水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を得た (1 1 1 m g 、 7 7 %) 。

10

【1 0 8 8】

^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d_6) δ p p m 1 . 9 1 - 2 . 0 6 (2 H) 、 2 . 5 1 - 2 . 6 1 (2 H) 、 2 . 9 8 (1 H) 、 3 . 0 6 - 3 . 1 7 (2 H) 、 3 . 2 2 (1 H) 、 6 . 5 5 (2 H) 、 6 . 6 1 (1 H) 、 7 . 0 1 (2 H) 、 7 . 1 8 (1 H) 、 7 . 4 1 (1 H) 、 8 . 1 1 (1 H) 、 8 . 2 2 (1 H) 、 1 0 . 8 9 (1 H) 、 1 2 . 0 2 (1 H) 、 1 2 . 5 9 (1 H) 。

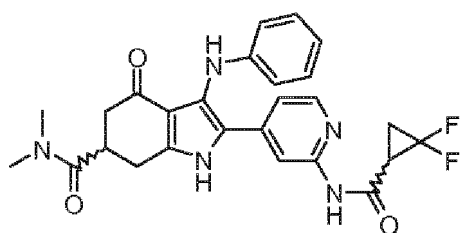
20

【1 0 8 9】

実施例 2 1 1

(6 R S) - 3 - アニリノ - 2 - [2 - ({ [(1 R S) - 2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル] カルボニル } アミノ) ピリジン - 4 - イル] - N , N - ジメチル - 4 - オキシ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド

【化 3 0 5】



30

【1 0 9 0】

(6 R S) - 3 - アニリノ - 2 - [2 - ({ [(1 R S) - 2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル] カルボニル } アミノ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - オキシ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 (2 1 0 ; 5 5 m g 、 1 1 8 μ m o l) 、 D M F (1 . 5 m L) 、 D I P E A (6 2 μ L 、 3 5 4 μ m o l) 、 N - メチルメタンアミン (1 7 7 μ L 、 2 M T H F 中溶液) および T 3 P (1 0 6 μ L 、 5 0 % D M F 中溶液) を含む混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 H P L C (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (2 4 m g 、 3 9 %) 。

40

【1 0 9 1】

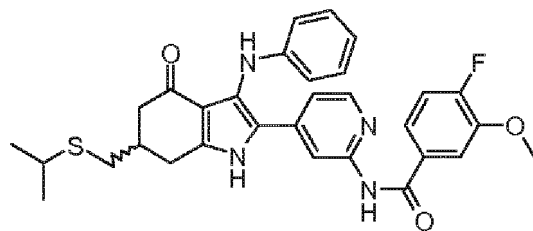
^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d_6) δ p p m 2 . 0 1 (2 H) 、 2 . 3 3 (1 H) 、 2 . 4 8 - 2 . 5 6 (1 H) 、 2 . 8 6 (3 H) 、 2 . 9 4 - 3 . 0 4 (2 H) 、 3 . 0 7 (3 H) 、 3 . 3 3 (1 H) 、 3 . 6 5 (1 H) 、 6 . 5 9 (2 H) 、 6 . 6 3 (1 H) 、 7 . 0 3 (2 H) 、 7 . 1 9 (1 H) 、 7 . 3 7 (1 H) 、 8 . 1 2 (1 H) 、 8 . 2 3 (1 H) 、 1 0 . 8 7 (1 H) 、 1 1 . 9 7 (1 H) 。

【1 0 9 2】

50

実施例 212

N-〔4-〔(6RS)-3-アニリノ-6-〔(イソプロピルスルファニル)メチル〕-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル〕ピリジン-2-イル〕-4-フルオロ-3-メトキシベンズアミド
【化306】



10

【1093】

4-フルオロ-3-メトキシ安息香酸 (42 mg、246 μmol) および HATU (94 mg、246 μmol) の DMA (1.2 mL) 中溶液を、(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-〔(プロパン-2-イルスルファニル)メチル〕-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (192; 50 mg、123 μmol) および DIPEA (43 μL、246 μmol) の DMA (1.2 mL) 中混合物に加え、反応液を 50℃ で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) および MeOH からの結晶化によって精製して、標題化合物を得た (18 mg、25%)。

20

【1094】

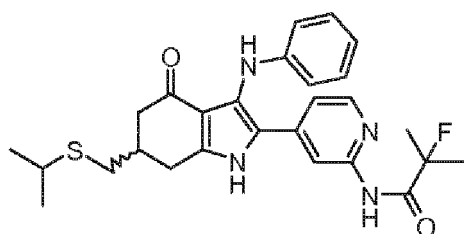
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.21 (6H)、2.29 (1H)、2.37 (1H)、2.44 (1H)、2.61-2.71 (3H)、2.94 (1H)、3.13 (1H)、3.93 (3H)、6.57 (2H)、6.60 (1H)、7.01 (2H)、7.23 (1H)、7.35 (1H)、7.39 (1H)、7.63 (1H)、7.84 (1H)、8.17 (1H)、8.34 (1H)、10.77 (1H)、12.00 (1H)。

【1095】

実施例 213

N-〔4-〔(6RS)-3-アニリノ-6-〔(イソプロピルスルファニル)メチル〕-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル〕ピリジン-2-イル〕-2-フルオロ-2-メチルプロパンアミド
【化307】

30



40

【1096】

2-フルオロ-2-メチルプロパン酸 (26 mg、246 μmol) および HATU (94 mg、246 μmol) の DMA (1.2 mL) 中溶液を、(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-〔(プロパン-2-イルスルファニル)メチル〕-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (192; 50 mg、123 μmol) および DIPEA (43 μL、246 μmol) の DMA (1.2 mL) 中混合物に加え、反応液を 50℃ で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) および MeOH からの結晶化によって精製して、標題化合物を得た (17 mg、27%)。

50

【1097】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.21 (6H)、1.54 (3H)、1.58 (3H)、2.28 (1H)、2.36 (1H)、2.44 (1H)、2.59–2.70 (3H)、2.93 (1H)、3.12 (1H)、6.55 (2H)、6.60 (1H)、7.01 (2H)、7.22 (1H)、7.40 (1H)、8.11–8.14 (2H)、9.70 (1H)、11.98 (1H)。

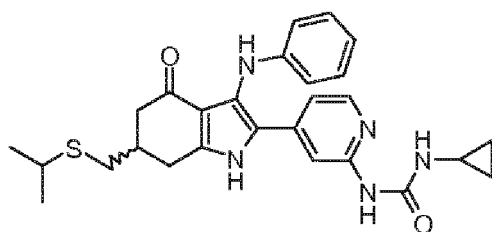
【1098】

実施例 214

1-(4-{(6RS)-3-アニリノ-6-[(イソプロピルスルファニル)メチル]-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル}ピリジン-2-イル)-3-シクロプロピル尿素

10

【化308】



【1099】

20

(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (192; 60 mg、148 μmol)、イソシアナトシクロプロパン (25 μL 、295 μmol) のピリジン (1.6 mL) 中混合物を室温で 2.5 日間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 TLC (MeOH:DCM) および MeOH からの結晶化によって精製して、標題化合物を得た (10 mg、13%)。

【1100】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.41 (2H)、0.64 (2H)、1.20 (6H)、2.27 (1H)、2.34 (1H)、2.43 (1H)、2.56 (1H)、2.60–2.69 (3H)、2.93 (1H)、3.10 (1H)、6.54 (2H)、6.59 (1H)、6.98–7.03 (3H)、7.31 (1H)、7.53 (1H)、7.95 (1H)、8.03 (1H)、8.98 (1H)、11.87 (1H)。

30

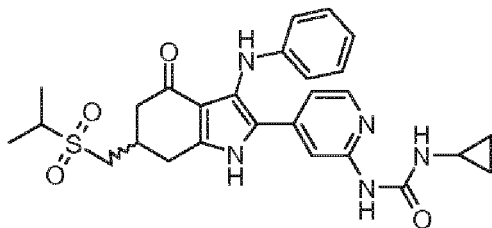
【1101】

実施例 215

1-(4-{(6RS)-3-アニリノ-6-[(イソプロピルスルホニル)メチル]-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル}ピリジン-2-イル)-3-シクロプロピル尿素

【化309】

40



【1102】

(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルホニル)メチル]-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (194; 30 mg、68 μmol)、イソシアナトシクロプロパ

50

ン (11 μ L、137 μ mol) のピリジン (0.8 mL) 中混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、MeOHからの結晶化によって精製して、標題化合物を得た (21 mg、55%)。

【1103】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.41 (2H)、0.64 (2H)、1.25 (6H)、2.39 (1H)、2.50 (1H)、2.56 (1H)、2.76–2.86 (2H)、3.22–3.31 (4H)、6.54 (2H)、6.59 (1H)、7.00 (2H)、7.02 (1H)、7.32 (1H)、7.54 (1H)、7.96 (1H)、8.03 (1H)、8.99 (1H)、11.96 (1H)。

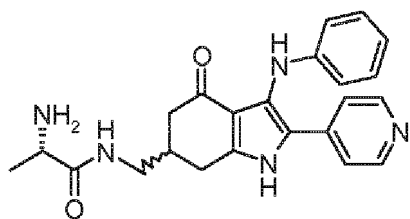
【1104】

10

実施例 216

N- { [(6RS) - 3-アニリノ-4-オキソ-2- (ピリジン-4-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル] メチル } -L-アラニンアミド

【化 310】



20

【1105】

tert-ブチル [(2S) - 1-オキソ-1- ([(6RS) - 4-オキソ-3- (フェニルアミノ) - 2- (ピリジン-4-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル] メチルアミノ) プロパン-2-イル] カルバメート (89; 54 mg、107 μ mol)、TFA (124 μ L、1.61 mmol) およびDCM (3.5 mL) を含む混合物を室温で16時間攪拌した。アンモニア (0.5 mL、25%水溶液) およびDMSO (3 mL) を加え、混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (36 mg、79%)。

30

【1106】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.17 (3H)、2.24 (1H)、2.31 (1H)、2.38 (1H)、2.62 (1H)、2.72 (1H)、2.92 (1H)、3.13–3.27 (2H)、3.32 (1H)、6.57 (2H)、6.63 (1H)、7.04 (2H)、7.43 (1H)、7.47 (2H)、8.02 (1H)、8.41 (2H)、11.93 (1H)。

【1107】

実施例 217

(6RS) - 3-アニリノ-2- [2- ({ [(1S, 2S) - 2-フルオロシクロプロピル] カルボニル } アミノ) ピリジン-4-イル] -N, N, 6-トリメチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

40

217-2: メチル (6RS) - 3-アニリノ-2- [2- ({ [(1S, 2S) - 2-フルオロシクロプロピル] カルボニル } アミノ) ピリジン-4-イル] -6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート

COC(=O)[C@H]1CC(=O)c2c(c1)c3c(c2)c[nH]3c4c[nH]c5ccccc45c6cc7c(cc6)nc(NC(=O)[C@H]8C[C@H]8F)cc7

(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボン酸 (373 mg、3.59 mmol) および HATU (1.36 g、3.59 mmol) の DMF (13 mL) 中溶液を、メチル (6 R S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 3 - アニリノ - 6 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート (141 - 2; 700 mg、1.79 mmol) および DIPEA (625 μ L、3.59 mmol) の DMF (13 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で 2.5 日間攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAc を加えた。混合物を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および溶媒除去後、標題化合物 (578 mg、64%) をそれ以上精製せずに用いた。

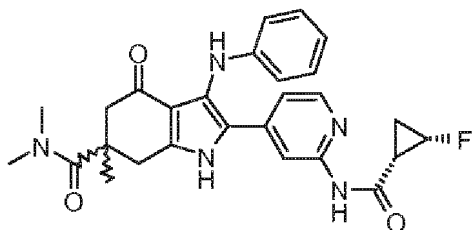
217-1: (6RS)-3-アニリノ-2-[2-({(1S, 2S)-2-フル
オロシクロプロピル}カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オ
キソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸

[illegible]

メチル(6RS)-3-アニリノ-2-[2-({(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル}カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート(217-2; 574 mg、1. 21 mmol)、水酸化リチウム(7. 2 mL、1 M水溶液)、THF(21 mL)およびMeOH(6. 7 mL)の混合物を室温で16時間および50℃で3時間攪拌した。クエン酸(486 mg)の水溶液(水10 mL)を加え、混合物を濃縮した。沈殿を水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を得た(425 mg、72%)。

(6RS)-3-アニリノ-2-[2-({(1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル}カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イル]-N,N,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化 3 1 3】



【1 1 1 2】

(6R, S)-3-anilino-2-[2-({[(1S, 2S)-2-fluorocyclopropyl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]-6-methyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-6-carboxylic acid (217-1; 47 mg, 102 μmol) および HATU (77 mg, 203 μmol) の DMA (0.9 mL) 中溶液を、N-メチルメタンアミン (152 μL , 2 M THF 中溶液) および DIPPEA (53 μL , 305 μmol) の DMA (0.9 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 TLC (MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (25 mg, 48%)。

10

【1 1 1 3】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.18 (1H), 1.40 (3H), 1.64 (1H), 2.20 (1H), 2.44 (1H), 2.77 (1H), 2.91 (1H), 2.94 (6H), 3.51 (1H), 4.93 (1H), 6.53 (2H), 6.59 (1H), 7.01 (2H), 7.14 (1H), 7.37 (1H), 8.07 (1H), 8.24 (1H), 10.72 (1H), 11.89 (1H)。

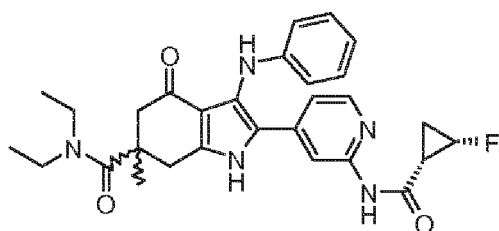
20

【1 1 1 4】

実施例 218

(6R, S)-3-anilino-N, N-ジエチル-2-[2-({[(1S, 2S)-2-fluorocyclopropyl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]-6-methyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-6-carboxamide

【化 3 1 4】



30

【1 1 1 5】

(6R, S)-3-anilino-2-[2-({[(1S, 2S)-2-fluorocyclopropyl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]-6-methyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-6-carboxylic acid (217-1; 47 mg, 102 μmol) および HATU (77 mg, 203 μmol) の DMA (0.9 mL) 中溶液を、N-エチルエタンアミニウムクロライド (33 mg, 305 μmol) および DIPPEA (106 μL , 610 μmol) の DMA (0.9 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 TLC (MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (22 mg, 40%)。

40

【1 1 1 6】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.01 (6H), 1.18 (1H), 1.39 (3H), 1.64 (1H), 2.20 (1H), 2.44 (1H), 2.72 (1H), 2.91 (1H), 3.30 (4H), 3.42 (1H), 4.93 (1H), 6.53 (2H), 6.59 (1H), 6.99 (2H), 7.15 (1H)

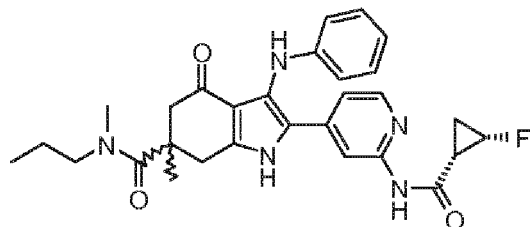
50

)、7.35 (1H)、8.07 (1H)、8.23 (1H)、10.72 (1H)、11.90 (1H)。

【1117】

実施例219

(6RS)-3-アニリノ-2-[2-({[(1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-N,6-ジメチル-4-オキソ-N-プロピル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド
【化315】



10

【1118】

(6RS)-3-アニリノ-2-[2-({[(1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (217-1; 47mg、102 μmol) および HATU (77mg、203 μmol) の DMA (0.9 mL) 中溶液を、N-メチルプロパン-1-アミン (31 μL、305 μmol) および DIPEA (53 μL、305 μmol) の DMA (0.9 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (16mg、29%)。

20

【1119】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.69 (3H)、1.18 (1H)、1.37 (2H)、1.40 (3H)、1.64 (1H)、2.20 (1H)、2.42 (1H)、2.75 (1H)、2.91 (1H)、2.95-3.17 (4H)、3.29 (1H)、3.51 (1H)、4.93 (1H)、6.53 (2H)、6.59 (1H)、7.00 (2H)、7.13 (1H)、7.34 (1H)、8.07 (1H)、8.23 (1H)、10.72 (1H)、11.88 (1H)。

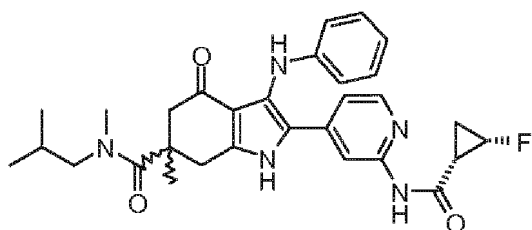
30

【1120】

実施例220

(6RS)-3-アニリノ-2-[2-({[(1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-N-イソブチル-N,6-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化316】



40

【1121】

(6RS)-3-アニリノ-2-[2-({[(1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (217-1; 47mg、102 μmol) および HATU (77mg、203 μmol) の DMA (0.9 mL)

50

中溶液を、N, 2-ジメチルプロパン-1-アミン (37 μ L、305 μ mol) および DIPEA (53 μ L、305 μ mol) のDMA (0.9 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (16 mg、27%)。

【1122】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.55 (3H)、0.67 (3H)、1.18 (1H)、1.41 (3H)、1.58–1.77 (2H)、2.20 (1H)、2.38 (1H)、2.76 (1H)、2.82 (1H)、2.93 (1H)、3.10 (3H)、3.26 (1H)、3.57 (1H)、4.93 (1H)、6.53 (2H)、6.59 (1H)、6.99 (2H)、7.11 (1H)、7.31 (1H)、8.06 (1H)、8.22 (1H)、10.71 (1H)、11.86 (1H)。

10

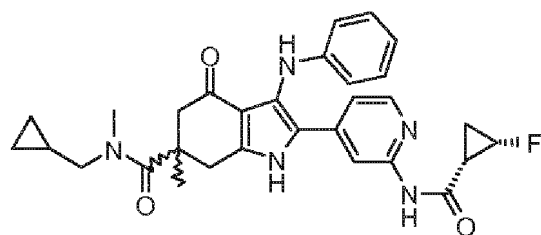
【1123】

実施例 221

(6RS)-3-アニリノ-N-(シクロプロピルメチル)-2-[2-({[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-N, 6-ジメチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化317】

20



【1124】

(6RS)-3-アニリノ-2-[2-({[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (217-1; 47 mg、102 μ mol) および HATU (77 mg、203 μ mol) のDMA (0.9 mL) 中溶液を、シクロプロピル-N-メチルメタンアミニウムクロライド (37 mg、305 μ mol) および DIPEA (106 μ L、610 μ mol) のDMA (0.9 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (12 mg、21%)。

30

【1125】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.05 (1H)、0.13 (1H)、0.30 (1H)、0.36 (1H)、0.81 (1H)、1.18 (1H)、1.41 (3H)、1.64 (1H)、2.20 (1H)、2.42 (1H)、2.77 (1H)、2.92 (1H)、3.01–3.12 (4H)、3.25 (1H)、3.53 (1H)、4.93 (1H)、6.53 (2H)、6.59 (1H)、6.99 (2H)、7.13 (1H)、7.35 (1H)、8.07 (1H)、8.23 (1H)、10.72 (1H)、11.89 (1H)。

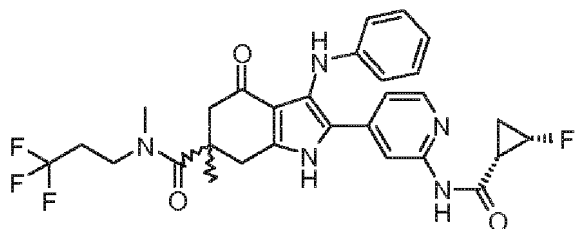
40

【1126】

実施例 222

(6RS)-3-アニリノ-2-[2-({[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-N, 6-ジメチル-4-オキソ-N-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化 3 1 8】



【1 1 2 7】

(6R, S)-3-アニリノ-2-[2-({ [(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニル} アミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (217-1; 47 mg、102 μmol) および HATU (77 mg、203 μmol) の DMA (0.9 mL) 中溶液を、3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパン-1-アミニウムクロライド (50 mg、305 μmol) および DIPEA (106 μL 、610 μmol) の DMA (0.9 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (30 mg、49%)。

10

【1 1 2 8】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.18 (1H)、1.39 (3H)、1.64 (1H)、2.20 (1H)、2.27-2.39 (2H)、2.43 (1H)、2.75 (1H)、2.94 (1H)、3.13 (3H)、3.32 (1H)、3.44-3.55 (2H)、4.93 (1H)、6.53 (2H)、6.59 (1H)、6.99 (2H)、7.15 (1H)、7.34 (1H)、8.07 (1H)、8.24 (1H)、10.72 (1H)、11.89 (1H)。

20

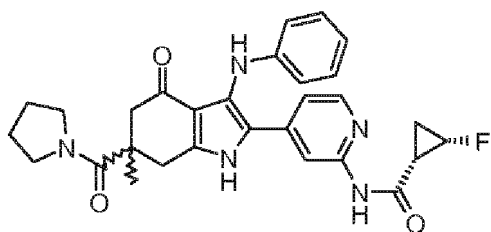
【1 1 2 9】

実施例 2 2 3

(1S, 2S)-N-{4-[(6R, S)-3-アニリノ-6-メチル-4-オキソ-6-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イル}-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド

30

【化 3 1 9】



【1 1 3 0】

(6R, S)-3-アニリノ-2-[2-({ [(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニル} アミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (217-1; 47 mg、102 μmol) および HATU (77 mg、203 μmol) の DMA (0.9 mL) 中溶液を、ピロリジン (25 μL 、305 μmol) および DIPEA (53 μL 、305 μmol) の DMA (0.9 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (26 mg、46%)。

40

【1 1 3 1】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.18 (1H)、1.33 (3H)、1.64 (1H)、1.78 (4H)、2.20 (1H)、2.47 (1H)

50

、2.80 (1H)、2.86 (1H)、3.10-3.81 (5H)、4.93 (1H)、6.53 (2H)、6.59 (1H)、7.00 (2H)、7.15 (1H)、7.38 (1H)、8.08 (1H)、8.24 (1H)、10.72 (1H)、11.90 (1H)。

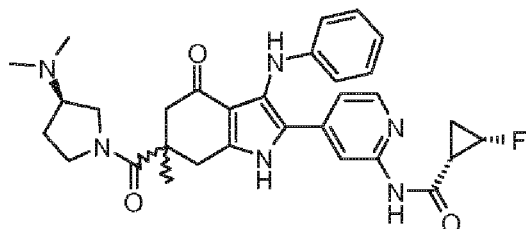
【1132】

実施例224

(1S, 2S)-N-{4-[(6RS)-3-アニリノ-6-{ [(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]カルボニル}-6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イル}-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド

10

【化320】



【1133】

(6RS)-3-アニリノ-2-[2-({ [(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニル} アミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (217-1; 47mg、102 μmol) および HATU (77mg、203 μmol) の DMA (0.9 mL) 中溶液を、(3R)-N, N-ジメチルピロリジン-3-アミン (39 μL、305 μmol) および DIPEA (53 μL、305 μmol) の DMA (0.9 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (18mg、30%)。

20

【1134】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (1H)、1.34 (3H)、1.46-1.80 (2H)、1.83-2.25 (2H)、2.15 (6H)、2.41 (1H)、2.77 (1H)、2.92 (1H)、2.98-3.99 (6H)、4.93 (1H)、6.54 (2H)、6.59 (1H)、7.00 (2H)、7.14 (1H)、7.38 (1H)、8.08 (1H)、8.24 (1H)、10.73 (1H)、11.89 (1H)。

30

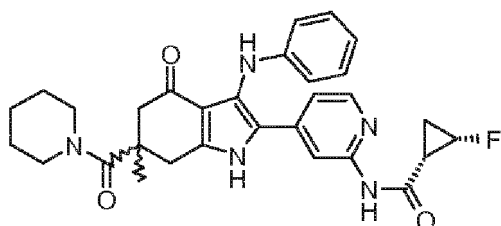
【1135】

実施例225

(1S, 2S)-N-{4-[(6RS)-3-アニリノ-6-メチル-4-オキソ-6-(ピペリジン-1-イルカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イル}-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド

【化321】

40



【1136】

(6RS)-3-アニリノ-2-[2-({ [(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルボニル} アミノ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-4, 5

50

、6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(217-1; 47 mg、102 μmol)およびHATU(77 mg、203 μmol)のDMA(0.9 mL)中溶液を、ピペリジン(30 μL 、305 μmol)およびDIPEA(53 μL 、305 μmol)のDMA(0.9 mL)中混合物に加え、反応液を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(31 mg、55%)。

【1137】

^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.18(1H)、1.40(3H)、1.44(4H)、1.53-1.70(3H)、2.20(1H)、2.44(1H)、2.73(1H)、2.93(1H)、3.39-3.53(5H)、4.93(1H)、6.53(2H)、6.59(1H)、7.00(2H)、7.14(1H)、7.36(1H)、8.07(1H)、8.24(1H)、10.72(1H)、11.90(1H)。

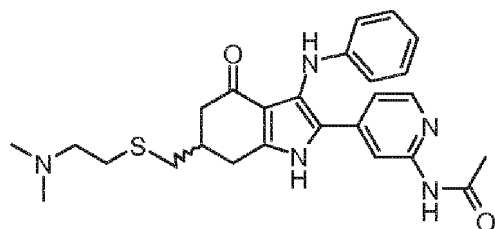
10

【1138】

実施例226

N-{4-[{(6RS)-3-アニリノ-6-({[2-(ジメチルアミノ)エチル]スルファニル}メチル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド

【化322】



20

【1139】

[(6RS)-2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-3-アニリノ-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルメタンスルホネート(151-1; 75 mg、160 μmol)およびナトリウム2-(ジメチルアミノ)エタンチオレート(122 mg、960 μmol)のDMA(3 mL)中混合物を100℃で5時間攪拌した。水を加え、混合物を濃縮し、分取HPLC(塩基性法)および分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(7 mg、9%)。

30

【1140】

^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.07(3H)、2.14(6H)、2.27(1H)、2.35-2.49(4H)、2.59-2.71(5H)、3.13(1H)、6.56(2H)、6.60(1H)、7.01(2H)、7.15(1H)、7.35(1H)、8.08(1H)、8.23(1H)、10.34(1H)、11.95(1H)。

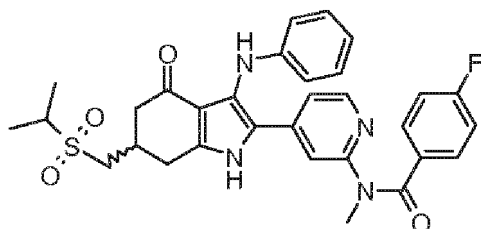
40

【1141】

実施例227

N-(4-{(6RS)-3-アニリノ-6-[(イソプロピルスルホニル)メチル]-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル}ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド

【化 3 2 3】



【1142】

(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルホニル) メチル] -1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (194; 30 mg、68 μmol) および (4-フルオロフェニル) メチルカルバミン酸クロライド (26 mg、137 μmol) にピリジン (0.8 mL) 中混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (9 mg、21%)。

10

【1143】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.26 (6H)、2.41 (1H)、2.53 (1H)、2.75-2.89 (2H)、3.23-3.32 (4H)、3.26 (3H)、6.57 (2H)、6.62 (1H)、7.03 (2H)、7.10 (1H)、7.29 (2H)、7.36 (1H)、7.41 (2H)、7.92 (1H)、7.95 (1H)、8.04 (1H)、12.03 (1H)。

20

【1144】

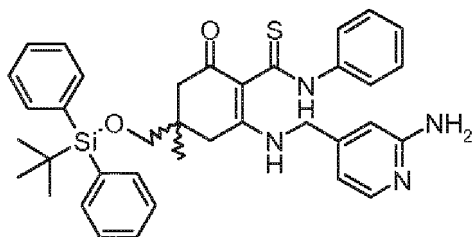
実施例 228

(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-3-(フェニルアミノ)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

228-2: (4RS)-2-{ [(2-アミノピリジン-4-イル) メチル] アミノ } -4-({ [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル) -4-メチル-6-オキソ-N-フェニルシクロヘキサ-1-エン-1-カルボチオアミド

【化 3 2 4】

30



【1145】

(4RS)-4-({ [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル) -4-メチル-6-オキソ-N-フェニル-2-[(ピリジン-4-イルメチル) アミノ] シクロヘキサ-1-エン-1-カルボチオアミド (30-3; 9.9 g、18.7 mmol) および 4-(アミノメチル) ピリジン-2-アミン (4.14 g、33.6 mmol) のDMA (52 mL) 中溶液を90℃から100℃で10時間加熱した。混合物を水に投入し、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過後、混合物を濃縮し、Biotage (SNAPシリカ340 g、EtOAc:ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た (6.07 g、51%)。

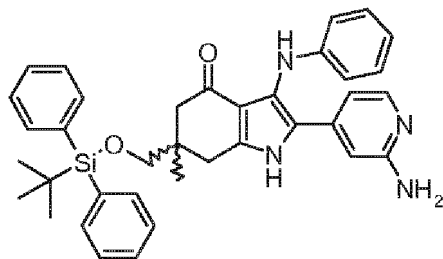
40

【1146】

228-1: (6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-アニリノ-6-({ [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル) -6-メチル-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

50

【化 3 2 5】



【1 1 4 7】

10

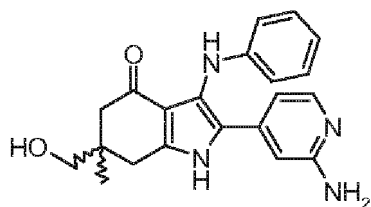
(4RS) - 4 - ({ [t e r t - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル) - 4 - メチル - 6 - オキソ - N - フェニル - 2 - [(ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ] シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - カルボチオアミド (228-2; 27.9 g、43.9 mmol)、過酸化水素 (30%水溶液、17.9 mL、176 mmol) の MeOH (836 mL) 中混合物を 50℃ で 16 時間加熱した。混合物を濃縮し、Biotage (SNAP シリカ 340 g、EtOAc : ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た (18.6 g、71%)。

【1 1 4 8】

(6RS) - 2 - (2-アミノピリジン - 4 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 1, 5, 6, 7-テトラヒドロ - 4H-インドール - 4-オン

20

【化 3 2 6】



【1 1 4 9】

30

(6RS) - 2 - (2-アミノピリジン - 4 - イル) - 3-アニリノ - 6 - ({ [t e r t - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル) - 6 - メチル - 1, 5, 6, 7-テトラヒドロ - 4H-インドール - 4-オン (228-1; 1.5 g、2.5 mmol) および TBAF (6.2 mL、1 M THF 中溶液) の THF (35 mL) 中混合物を 50℃ で 16 時間撹拌した。EtOAc (100 mL) を加え、混合物を水酸化ナトリウム (2.5%水溶液)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および溶媒除去後、残留物を Biotage (SNAP シリカ 340 g、MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (540 mg、57%)。

【1 1 5 0】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.98 (3H)、2.06 (1H)、2.37 (1H)、2.56 (1H)、2.93 (1H)、3.24 (1H)、3.29 (1H)、4.85 (1H)、5.73 (2H)、6.56 (2H)、6.60 (1H)、6.61 (1H)、6.71 (1H)、7.03 (2H)、7.22 (1H)、7.77 (1H)、11.65 (1H)。

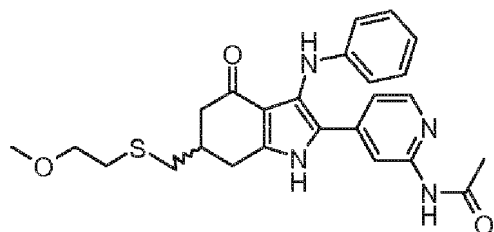
40

【1 1 5 1】

実施例 229

N - 4 - [(6RS) - 6 - [(2-メトキシエチル) スルファニル] メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ - 1H-インドール - 2-イル] ピリジン - 2-イルアセトアミド

【化 3 2 7】



【1 1 5 2】

〔(6RS) - 2 - (2 - アセトアミドピリジン - 4 - イル) - 3 - アニリノ - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル〕メチルメタンスルホネート (151-1; 75mg、160 μmol) およびナトリウム 2 - メトキシエタンチオレート (110mg、960 μmol) のDMA (3mL) 中混合物を100℃で5時間攪拌した。水を加え、混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (54mg、72%)。

10

【1 1 5 3】

^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.08 (3H)、2.28 (1H)、2.40 (1H)、2.45 (1H)、2.62 - 2.73 (5H)、3.14 (1H)、3.26 (3H)、3.50 (2H)、6.57 (2H)、6.61 (1H)、7.02 (2H)、7.16 (1H)、7.34 (1H)、8.09 (1H)、8.23 (1H)、10.32 (1H)、11.94 (1H)。

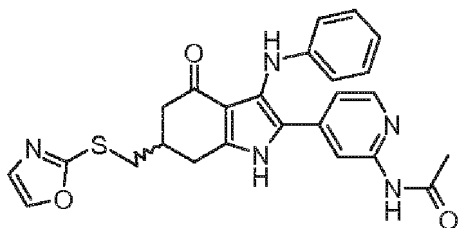
20

【1 1 5 4】

実施例 2 3 0

N - 4 - 〔(6RS) - 6 - 〔(1, 3 - オキサゾール - 2 - イルスルファニル) メチル〕 - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 2 - イル〕ピリジン - 2 - イルアセトアミド

【化 3 2 8】



30

【1 1 5 5】

〔(6RS) - 2 - (2 - アセトアミドピリジン - 4 - イル) - 3 - アニリノ - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル〕メチルメタンスルホネート (151-1; 75mg、160 μmol) およびナトリウム 1, 3 - オキサゾール - 2 - チオレート (118mg、960 μmol) のDMA (3mL) 中混合物を100℃で5時間攪拌した。水を加え、混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (54mg、68%)。

40

【1 1 5 6】

^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.08 (3H)、2.37 (1H)、2.45 (1H)、2.59 (1H)、2.74 (1H)、3.13 (1H)、3.29 - 3.41 (2H)、6.56 (2H)、6.61 (1H)、7.02 (2H)、7.16 (1H)、7.27 (1H)、7.33 (1H)、8.09 (1H)、8.17 (1H)、8.23 (1H)、10.32 (1H)、11.96 (1H)。

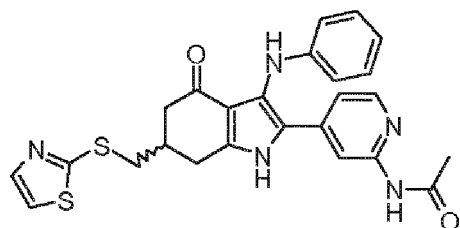
【1 1 5 7】

実施例 2 3 1

N - (4 - (6RS) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 6 - 〔(1, 3 - チア

50

ゾール-2-イルスルファニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イン
ドール-2-イルピリジン-2-イル)アセトアミド
【化329】



10

【 1 1 5 8 】

[(6 R S) - 2 - (2 - アセトアミドピリジン - 4 - イル) - 3 - アニリノ - 4 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルメタンスルホネート (1 5 1 - 1 ; 7 5 m g 、 1 6 0 μ m o l) およびナトリウム 1 , 3 - チアゾール - 2 - チオレート (1 3 4 m g 、 9 6 0 μ m o l) の D M A (3 m L) 中混合物を 1 0 0 ° C で 5 時間攪拌した。水を加え、混合物を濃縮し、分取 H P L C (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (5 3 m g 、 6 4 %) 。

【 1 1 5 9 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.08 (3H)、2.39 (1H)、2.47 (1H)、2.60 (1H)、2.77 (1H)、3.15 (1H)、3.42 (2H)、6.57 (2H)、6.61 (1H)、7.02 (2H)、7.16 (1H)、7.33 (1H)、7.68 (1H)、7.75 (1H)、8.09 (1H)、8.23 (1H)、10.32 (1H)、11.95 (1H)。

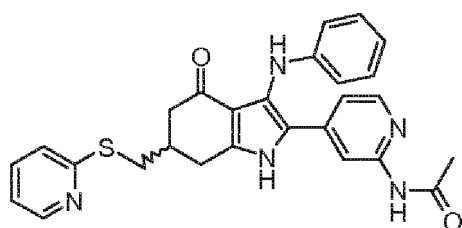
20

【 1 1 6 0 】

实施例 232

N-（4-（6RS）-4-オキソ-3-（フェニルアミノ）-6-〔（ピリジン-2-イルスルファニル）メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル）アセトアミド

【化 3 3 0】



30

【 1 1 6 1 】

[(6 R S) - 2 - (2 - アセトアミドピリジン - 4 - イル) - 3 - アニリノ - 4 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルメタンスルホネート (1 5 1 - 1 ; 7 5 m g 、 1 6 0 μ m o l) およびナトリウムピリジン - 2 - チオレート (1 2 8 m g 、 9 6 0 μ m o l) の D M A (3 m L) 中混合物を 1 0 0 ° C で 5 時間攪拌した。水を加え、混合物を濃縮し、分取 H P L C (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (5 4 m g 、 6 6 %) 。

40

【 1 1 6 2 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.07 (3H), 2.36 (1H), 2.47 (1H), 2.50 (1H), 2.73 (1H), 3.12 (1H), 3.28–3.40 (2H), 6.56 (2H), 6.60 (1H), 7.01 (2H), 7.09–7.18 (2H), 7.32 (1H), 7.36 (1H), 7.65 (1H), 8.06 (1H), 8.23 (1H), 8.44 (1H), 10.29 (1H), 11.92 (1H)。

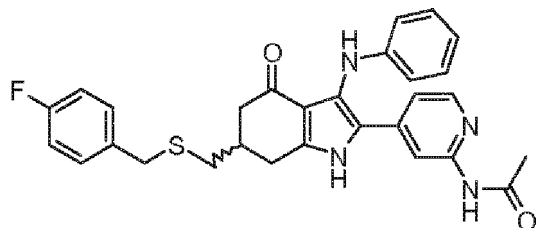
50

【1163】

実施例233

N-4-[(6RS)-6-[(4-フルオロベンジル)スルファニル]メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド

【化331】



10

【1164】

[(6RS)-2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-3-アニリノ-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルメタンスルホネート(151-1; 75mg、160μmol)およびナトリウム(4-フルオロフェニル)メタンチオレート(158mg、960μmol)のDMA(3mL)中混合物を100℃で5時間攪拌した。水を加え、混合物を濃縮し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(64mg、74%)。

20

【1165】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.08(3H)、2.23(1H)、2.36-2.44(2H)、2.56(1H)、2.63(1H)、3.09(1H)、3.35(1H)、3.78(2H)、6.57(2H)、6.61(1H)、7.02(2H)、7.12-7.17(3H)、7.33(1H)、7.38(2H)、8.06(1H)、8.25(1H)、10.29(1H)、11.93(1H)。

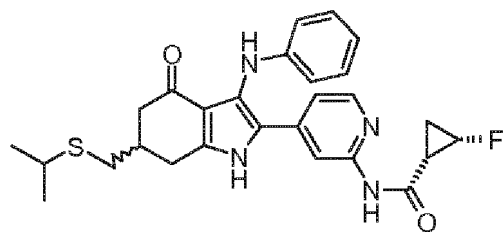
【1166】

実施例234

(1S,2S)-2-フルオロ-N-(4-(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

30

【化332】



40

【1167】

(1S,2S)-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸(26mg、246μmol)およびHATU(94mg、246μmol)のDMA(1.2mL)中溶液を、(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン(192; 50mg、123μmol)およびDIPEA(43μL、246μmol)のDMA(1.2mL)中混合物に加え、反応液を50℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC(塩基性法)および分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(24mg、38%)。

50

【1168】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.16 (1H)、1.20 (6H)、1.62 (1H)、2.18 (1H)、2.27 (1H)、2.34 (1H)、2.43 (1H)、2.58–2.70 (3H)、2.93 (1H)、3.12 (1H)、4.90 (1H)、6.54 (2H)、6.59 (1H)、7.00 (2H)、7.14 (1H)、7.35 (1H)、8.07 (1H)、8.24 (1H)、10.70 (1H)、11.97 (1H)。

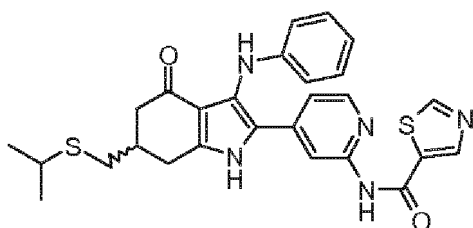
【1169】

実施例235

N-(4-(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

10

【化333】



20

【1170】

1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (32 mg、246 μmol) および HATU (94 mg、246 μmol) の DMA (1.2 mL) 中溶液を、(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (192; 50 mg、123 μmol) および DIPEA (43 μL 、246 μmol) の DMA (1.2 mL) 中混合物に加え、反応液を 50 °C で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) および分取 TLC (MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (30 mg、45%)。

【1171】

30

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.21 (6H)、2.29 (1H)、2.36 (1H)、2.44 (1H)、2.60–2.71 (3H)、2.93 (1H)、3.13 (1H)、6.57 (2H)、6.60 (1H)、7.01 (2H)、7.24 (1H)、7.40 (1H)、8.18 (1H)、8.28 (1H)、8.86 (1H)、9.31 (1H)、11.08 (1H)、12.00 (1H)。

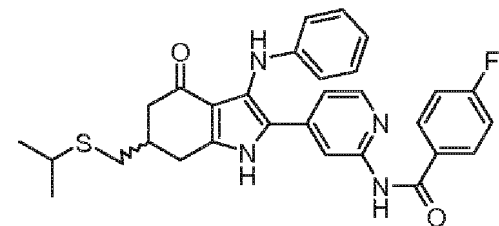
【1172】

実施例236

4-フルオロ-N-(4-(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル)ベンズアミド

40

【化334】



【1173】

4-フルオロ安息香酸 (34 mg、246 μmol) および HATU (94 mg、24

50

6 μmol) の DMA (1.2 mL) 中溶液を、(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (192; 50 mg、123 μmol) および DIPEA (43 μL 、246 μmol) の DMA (1.2 mL) 中混合物に加え、反応液を 50 °C で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) および分取 TLC (MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (24 mg、34%)。

【1174】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.21 (6H)、2.29 (1H)、2.37 (1H)、2.45 (1H)、2.60-2.71 (3H)、2.94 (1H)、3.13 (1H)、6.57 (2H)、6.59 (1H)、7.01 (2H)、7.23 (1H)、7.34 (2H)、7.39 (1H)、8.08 (2H)、8.16 (1H)、8.32 (1H)、10.72 (1H)、11.99 (1H)。

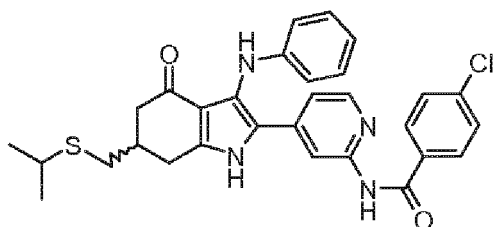
10

【1175】

実施例 237

4-クロロ-N-(4-(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル)ベンズアミド

【化335】



20

【1176】

4-クロロ安息香酸 (39 mg、246 μmol) および HATU (94 mg、246 μmol) の DMA (1.2 mL) 中溶液を、(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (192; 50 mg、123 μmol) および DIPEA (43 μL 、246 μmol) の DMA (1.2 mL) 中混合物に加え、反応液を 50 °C で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) および分取 TLC (MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (26 mg、37%)。

30

【1177】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.21 (6H)、2.29 (1H)、2.36 (1H)、2.44 (1H)、2.60-2.71 (3H)、2.94 (1H)、3.13 (1H)、6.57 (2H)、6.59 (1H)、7.01 (2H)、7.23 (1H)、7.40 (1H)、7.58 (2H)、8.02 (2H)、8.16 (1H)、8.32 (1H)、10.78 (1H)、12.00 (1H)。

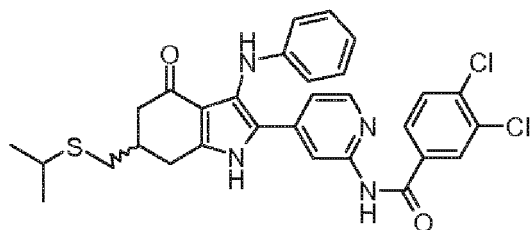
40

【1178】

実施例 238

3,4-ジクロロ-N-(4-(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル)ベンズアミド

【化 3 3 6】



【1179】

3, 4-ジクロロ安息香酸 (39 mg、246 μmol) および HATU (94 mg、246 μmol) の DMA (1.2 mL) 中溶液を、(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (192; 50 mg、123 μmol) および DIPEA (43 μL 、246 μmol) の DMA (1.2 mL) 中混合物に加え、反応液を 50℃ で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) および分取 TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (26 mg、37%)。

【1180】

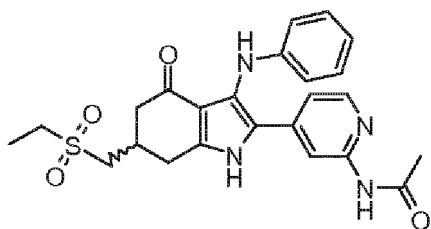
^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.21 (6H)、2.29 (1H)、2.37 (1H)、2.44 (1H)、2.59-2.71 (3H)、2.94 (1H)、3.13 (1H)、6.57 (2H)、6.60 (1H)、7.01 (2H)、7.24 (1H)、7.40 (1H)、7.79 (1H)、7.96 (1H)、8.18 (1H)、8.25 (1H)、8.31 (1H)、10.91 (1H)、12.00 (1H)。

【1181】

実施例 239

N-4-[(6RS)-6-[(エチルスルホニル)メチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド

【化 3 3 7】



【1182】

N-4-[(6RS)-6-[(エチルスルファニル)メチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド (189; 37 mg、85 μmol)、mCPBA (36 mg、75%) および DMA (2.5 mL) を含む混合物を室温で攪拌した。16 時間後、2 回目の mCPBA (9 mg、75%) を加え、混合物を室温で 4 時間攪拌し、DMSO (750 μL) を加え、混合物を濃縮し、分取 HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (23 mg、58%)。

【1183】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.25 (3H)、2.08 (3H)、2.41 (1H)、2.48-2.57 (2H)、2.81-2.89 (2H)、3.16 (2H)、3.25-3.31 (2H)、6.58 (2H)、6.62 (1H)、7.03 (2H)、7.18 (1H)、7.35 (1H)、8.09 (1H)、8

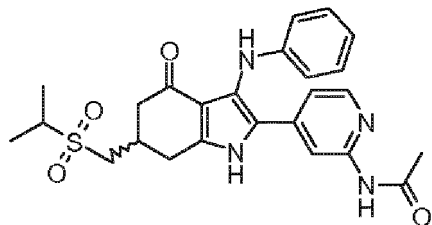
. 24 (1H)、10.32 (1H)、12.01 (1H)。

【1184】

実施例240

N-(4-(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルホニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル)アセトアミド

【化338】



10

【1185】

N-(4-(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルファニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル)アセトアミド (190; 36 mg、80 μ mol)、mCPBA (34 mg、75%) およびDMA (2.5 mL)を含む混合物を室温で攪拌した。16時間後、2回目のmCPBA (8 mg、75%)を加えた。混合物を室温で4時間攪拌し、DMSO (750 μ L)を加え、混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た (23 mg、57%)。

20

【1186】

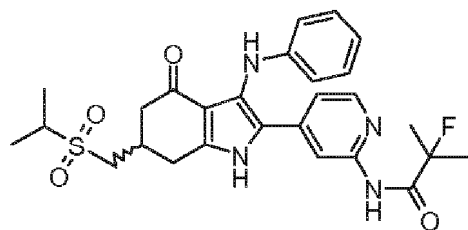
^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.25 (6H)、2.05 (3H)、2.39 (1H)、2.51 (1H)、2.77-2.86 (2H)、3.23-3.31 (4H)、6.55 (2H)、6.59 (1H)、7.00 (2H)、7.15 (1H)、7.34 (1H)、8.07 (1H)、8.22 (1H)、10.33 (1H)、12.01 (1H)。

【1187】

実施例241

2-フルオロ-2-メチル-N-(4-(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルホニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イルピリジン-2-イル)プロパンアミド

【化339】



40

【1188】

N-(4-{(6RS)-3-アニリノ-6-[(イソプロピルスルファニル)メチル]-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル}ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-2-メチルプロパンアミド (213; 28 mg、57 μ mol)、mCPBA (30 mg、75%) およびDMA (2 mL)を含む混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た (18 mg、58%)。

【1189】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.28 (6H)、1.57

50

(3H)、1.61(3H)、2.44(1H)、2.49-2.57(2H)、2.81-2.90(2H)、3.26-3.38(3H)、6.59(2H)、6.63(1H)、7.04(2H)、7.27(1H)、7.41(1H)、8.15(1H)、8.17(1H)、9.68(1H)、12.07(1H)。

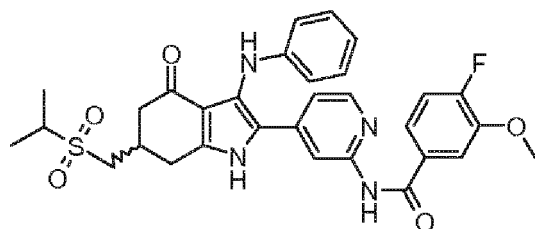
【1190】

実施例242

4-フルオロ-3-メトキシ-N-(4-(6RS)-4-オキシ-3-(フェニルアミノ)-6-[(プロパン-2-イルスルホニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド

【化340】

10



【1191】

N-(4-{(6RS)-3-アニリノ-6-[(イソプロピルスルファニル)メチル]-4-オキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル}ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-3-メトキシベンズアミド(212; 32mg、57μmol)、mCPBA(30mg、75%)およびDMA(2mL)を含む混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC(塩基性法)によって精製して、標題化合物を得た(16mg、44%)。

20

【1192】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.28(6H)、2.44(1H)、2.48-2.58(2H)、2.81-2.92(2H)、3.27-3.35(3H)、3.96(3H)、6.61(2H)、6.63(1H)、7.04(2H)、7.27(1H)、7.37(1H)、7.41(1H)、7.66(1H)、7.86(1H)、8.20(1H)、8.37(1H)、10.76(1H)、12.09(1H)。

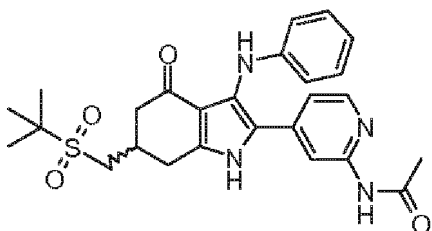
30

【1193】

実施例243

N-4-[(6RS)-6-[(tert-ブチルスルホニル)メチル]-4-オキシ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド

【化341】



40

【1194】

N-4-[(6RS)-6-[(tert-ブチルスルファニル)メチル]-4-オキシ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド(191; 39mg、84μmol)、mCPBA(36mg、75%)およびDMA(2.5mL)を含む混合物を室温で攪拌した。16時間後、2回目のmCPBA(9mg、75%)を加えた。混合物を室温で4時間攪拌

50

し、DMSO (750 μ L) を加え、混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (25 mg、57%)。

【1195】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.35 (9H)、2.08 (3H)、2.44 (1H)、2.56 (1H)、2.78–2.91 (2H)、3.24–3.39 (3H)、6.57 (2H)、6.61 (1H)、7.03 (2H)、7.18 (1H)、7.35 (1H)、8.09 (1H)、8.24 (1H)、10.32 (1H)、12.02 (1H)。

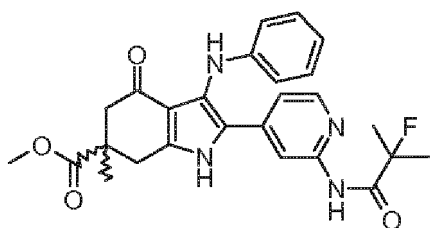
【1196】

実施例 244

(6RS)–2–2–[(2–フルオロ–2–メチルプロパノイル)アミノ]ピリジン–4–イル–N,N,6–トリメチル–4–オキソ–3–(フェニルアミノ)–4,5,6,7–テトラヒドロ–1H–インドール–6–カルボキサミド

244–2：メチル(6RS)–3–アニリノ–2–{2–[(2–フルオロ–2–メチルプロパノイル)アミノ]ピリジン–4–イル}–6–メチル–4–オキソ–4,5,6,7–テトラヒドロ–1H–インドール–6–カルボキシレート

【化342】



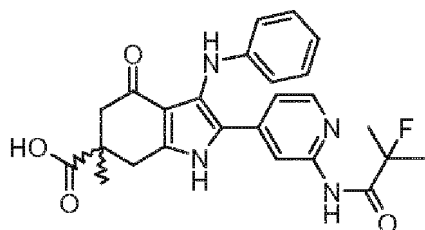
【1197】

2–フルオロ–2–メチルプロパン酸 (340 μ L、3.59 mmol) および HATU (1.36 g、3.59 mmol) の DMA (13 mL) 中溶液を、メチル(6RS)–2–(2–アミノピリジン–4–イル)–3–アニリノ–6–メチル–4–オキソ–4,5,6,7–テトラヒドロ–1H–インドール–6–カルボキシレート (141–2；700 mg、1.79 mmol) および DIPEA (625 μ L、3.59 mmol) の DMA (13 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAc を加え、混合物を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および溶媒除去後、混合物を Biota ge (SNAPNH28 g、EtOAc：ヘキサン) で精製して、標題化合物を得た (603 mg、67%)。

【1198】

244–1：(6RS)–3–アニリノ–2–{2–[(2–フルオロ–2–メチルプロパノイル)アミノ]ピリジン–4–イル}–6–メチル–4–オキソ–4,5,6,7–テトラヒドロ–1H–インドール–6–カルボン酸

【化343】



【1199】

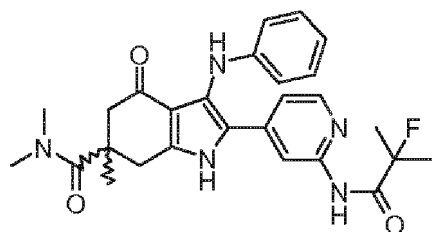
メチル(6RS)–3–アニリノ–2–{2–[(2–フルオロ–2–メチルプロパノイル)アミノ]ピリジン–4–イル}–6–メチル–4–オキソ–4,5,6,7–テトラヒドロ–1H–インドール–6–カルボキシレート (244–2；1.600 mg、1

． 25 mmol)、水酸化リチウム (7.5 mL、1 M 水溶液)、THF (22 mL) および MeOH (7 mL) の混合物を室温で 16 時間撹拌した。クエン酸 (506 mg) の水溶液 (水 10 mL) を加え、混合物を濃縮した。沈殿を水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を得た (304 mg、50%)。

【1200】

(6RS)-2-2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-4-イル-N, 6-トリメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化344】



10

【1201】

(6RS)-3-アニリノ-2-{2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-4-イル}-6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (244-1; 43 mg、92 μmol) および HATU (70 mg、185 μmol) の DMA (1 mL) 中溶液を、N-メチルメタンアミン (139 μL、2 M THF 中溶液) および DIPEA (48 μL、277 μmol) の DMA (1 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で 1 時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取 TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (19 mg、40%)。

20

【1202】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.39 (3H)、1.54 (3H)、1.59 (3H)、2.44 (1H)、2.77 (1H)、2.90 (1H)、2.93 (6H)、3.49 (1H)、6.52 (2H)、6.59 (1H)、6.99 (2H)、7.20 (1H)、7.40 (1H)、8.11 (1H)、8.12 (1H)、9.70 (1H)、11.90 (1H)。

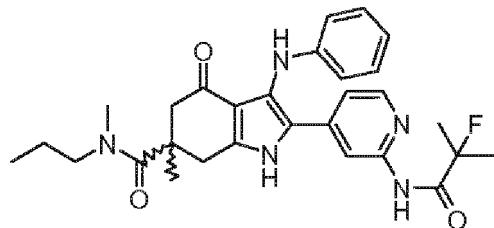
30

【1203】

実施例 245

(6RS)-2-2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-4-イル-N, 6-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-N-プロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化345】



40

【1204】

(6RS)-3-アニリノ-2-{2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-4-イル}-6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (244-1; 43 mg、92 μmol) および HATU (70 mg、185 μmol) の DMA (1 mL) 中溶液を、N-メチルプロパン-1-アミン (28 μL、277 μmol) および DIPEA (48 μL、277 μmol)

50

o 1) の DMA (1 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 TLC (MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (19 mg、37%)。

【1205】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.70 (3H)、1.39 (2H)、1.43 (3H)、1.57 (3H)、1.61 (3H)、2.45 (1H)、2.78 (1H)、2.94 (2H)、3.01 (3H)、3.13 (1H)、3.52 (1H)、6.55 (2H)、6.61 (1H)、7.01 (2H)、7.22 (1H)、7.38 (1H)、8.11–8.16 (2H)、9.68 (1H)、11.89 (1H)。

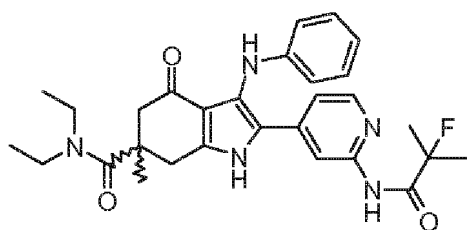
10

【1206】

実施例 246

(6RS)-N, N-ジエチル-2-2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-4-イル-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化346】



20

【1207】

(6RS)-3-アニリノ-2-{2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-4-イル}-6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (244-1; 43 mg、92 μmol) および HATU (70 mg、185 μmol) の DMA (1 mL) 中溶液を、N-エチルエタンアミニウムクロライド (30 mg、277 μmol) および DIPEA (97 μL 、554 μmol) の DMA (1 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 TLC (MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (21 mg、41%)。

30

【1208】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.03 (6H)、1.41 (3H)、1.57 (3H)、1.61 (3H)、2.47 (1H)、2.75 (1H)、2.93 (1H)、3.18–3.43 (4H)、3.44 (1H)、6.55 (2H)、6.61 (1H)、7.01 (2H)、7.23 (1H)、7.38 (1H)、8.11–8.16 (2H)、9.67 (1H)、11.91 (1H)。

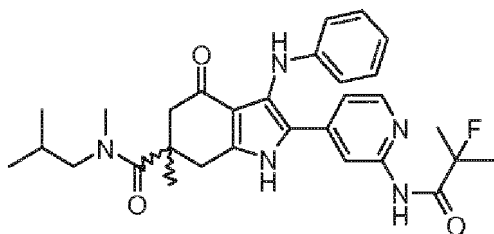
【1209】

実施例 247

(6RS)-2-2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-4-イル-N, 6-ジメチル-N-(2-メチルプロピル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

40

【化 3 4 7】



【1 2 1 0】

(6RS)-3-アニリノ-2-〔2-〔(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)アミノ〕ピリジン-4-イル〕-6-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(244-1; 43mg、92 μ mol)およびHATU(70mg、185 μ mol)のDMA(1mL)中溶液を、N,2-ジメチルプロパン-1-アミン(33 μ L、277 μ mol)およびDIPEA(48 μ L、277 μ mol)のDMA(1mL)中混合物に加え、反応液を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(18mg、35%)。

10

【1 2 1 1】

^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.57(3H)、0.68(3H)、1.43(3H)、1.57(3H)、1.61(3H)、1.74(1H)、2.41(1H)、2.79(1H)、2.84(1H)、2.95(1H)、3.11(3H)、3.26(1H)、3.57(1H)、6.55(2H)、6.62(1H)、7.01(2H)、7.20(1H)、7.35(1H)、8.10-8.15(2H)、9.67(1H)、11.88(1H)。

20

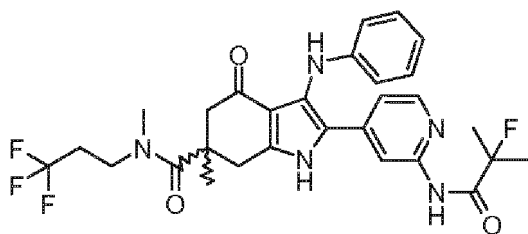
【1 2 1 2】

実施例 2 4 8

(6RS)-2-2-〔(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)アミノ〕ピリジン-4-イル-N,6-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

30

【化 3 4 8】



【1 2 1 3】

(6RS)-3-アニリノ-2-〔2-〔(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)アミノ〕ピリジン-4-イル〕-6-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(244-1; 43mg、92 μ mol)およびHATU(70mg、185 μ mol)のDMA(1mL)中溶液を、3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパン-1-アミニウムクロライド(45mg、277 μ mol)およびDIPEA(97 μ L、554 μ mol)のDMA(1mL)中混合物に加え、反応液を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(24mg、43%)。

40

【1 2 1 4】

^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.41(3H)、1.57(3H)、1.61(3H)、2.35(2H)、2.47(1H)、2.77(1H)

50

、2.96 (1H)、3.15 (3H)、3.36 (1H)、3.52 (2H)、6.55 (2H)、6.61 (1H)、7.01 (2H)、7.23 (1H)、7.37 (1H)、8.11–8.17 (2H)、9.68 (1H)、11.91 (1H)。

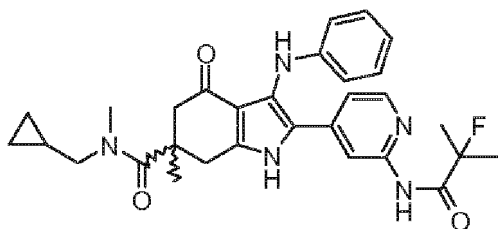
【1215】

実施例249

(6RS)-N-(シクロプロピルメチル)-2-2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-4-イル-N,6-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化349】

10



【1216】

(6RS)-3-アニリノ-2-{2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-4-イル}-6-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(244-1; 43mg、92 μmol)およびHATU(70mg、185 μmol)のDMA(1mL)中溶液を、シクロプロピル-N-メチルメタンアミニウムクロライド(34mg、277 μmol)およびDIPEA(97 μL、554 μmol)のDMA(1mL)中混合物に加え、反応液を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(10mg、19%)。

20

【1217】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.06 (1H)、0.14 (1H)、0.31 (1H)、0.37 (1H)、0.83 (1H)、1.43 (3H)、1.57 (3H)、1.61 (3H)、2.45 (1H)、2.80 (1H)、2.95 (1H)、3.07 (1H)、3.09 (3H)、3.27 (1H)、3.54 (1H)、6.55 (2H)、6.61 (1H)、7.01 (2H)、7.22 (1H)、7.39 (1H)、8.10–8.15 (2H)、9.68 (1H)、11.90 (1H)。

30

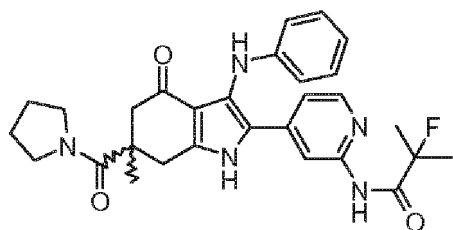
【1218】

実施例250

2-フルオロ-2-メチル-N-4-[(6RS)-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルプロパンアミド

【化350】

40



【1219】

(6RS)-3-アニリノ-2-{2-[(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-4-イル}-6-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸(244-1; 43mg、92 μmol)および

50

HATU (70 mg、185 μmol) のDMA (1 mL) 中溶液を、ピロリジン (23 μL 、277 μmol) およびDIPEA (48 μL 、277 μmol) のDMA (1 mL) 中混合物に加え、反応液を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC (MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (20 mg、41%)。

【1220】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.36 (3H)、1.58 (3H)、1.61 (3H)、1.79 (4H)、2.49 (1H)、2.83 (1H)、2.88 (1H)、3.14–3.79 (5H)、6.55 (2H)、6.61 (1H)、7.02 (2H)、7.24 (1H)、7.42 (1H)、8.10–8.17 (2H)、9.68 (1H)、11.92 (1H)。

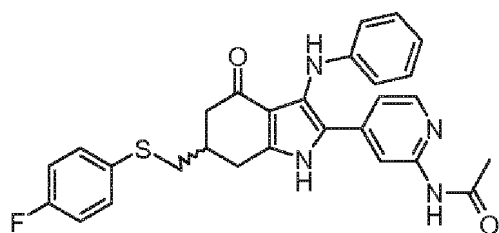
10

【1221】

実施例251

N- {4- [(6RS) -3-アニリノ-6- { [(4-フルオロフェニル) スルファニル] メチル} -4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド

【化351】



20

【1222】

[(6RS) -2- (2-アセトアミドピリジン-4-イル) -3-アニリノ-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル] メチルメタンスルホネート (151-1; 75 mg、160 μmol) およびナトリウム4-フルオロベンゼンチオレート (156 mg、960 μmol) のDMA (3 mL) 中混合物を100 °Cで5時間攪拌した。水を加え、混合物を濃縮し、分取HPLC (塩基性法) および分取TLC (MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (40 mg、47%)。

30

【1223】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.07 (3H)、2.30–2.39 (2H)、2.46 (1H)、2.71 (1H)、3.06–3.18 (3H)、6.54 (2H)、6.59 (1H)、7.00 (2H)、7.14 (1H)、7.18 (2H)、7.33 (1H)、7.46 (2H)、8.08 (1H)、8.22 (1H)、10.35 (1H)、11.95 (1H)。

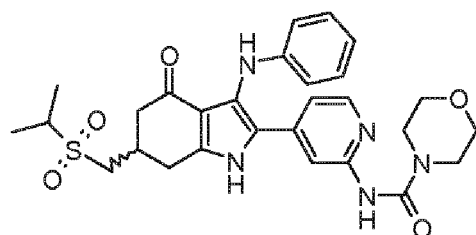
【1224】

実施例252

N- (4- { (6RS) -3-アニリノ-6- [(イソプロピルスルホニル) メチル] -4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル} ピリジン-2-イル) モルホリン-4-カルボキサミド

40

【化352】



【1225】

50

(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(フェニルアミノ)-6-[[(プロパン-2-イルスルホニル)メチル]-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン(194; 30mg、68 μ mol)およびモルホリン-4-カルボニルクロライド(24 μ L、205 μ mol)のピリジン(0.8mL)中混合物を室温で2日間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(12mg、31%)。

【1226】

^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.26(6H)、2.41(1H)、2.76-2.89(2H)、3.14(1H)、3.23-3.33(3H)、3.45(4H)、3.54-3.62(5H)、6.57(2H)、6.61(1H)、7.02(2H)、7.11(1H)、7.35(1H)、7.91(1H)、8.02(1H)、9.11(1H)、11.99(1H)。

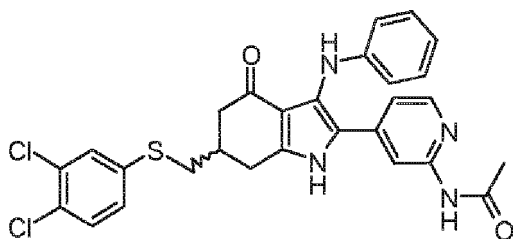
10

【1227】

実施例253

N-{4-[(6RS)-3-アニリノ-6-{[(3,4-ジクロロフェニル)スルファニル]メチル}-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド

【化353】



20

【1228】

[(6RS)-2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-3-アニリノ-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルメタンスルホネート(151-1; 75mg、160 μ mol)、ナトリウム3,4-ジクロロベンゼンチオレート(193mg、960 μ mol)のDMA(3mL)中混合物を100℃で5時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(59mg、66%)。

30

【1229】

^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.07(3H)、2.37(1H)、2.41-2.49(2H)、2.72(1H)、3.13(1H)、3.18(1H)、3.26(1H)、6.55(2H)、6.60(1H)、7.01(2H)、7.15(1H)、7.34(1H)、7.38(1H)、7.56(1H)、7.65(1H)、8.08(1H)、8.22(1H)、10.35(1H)、11.95(1H)。

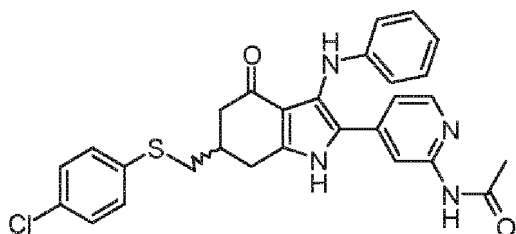
【1230】

実施例254

N-{4-[(6RS)-3-アニリノ-6-{[(4-クロロフェニル)スルファニル]メチル}-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド

40

【化 3 5 4】



【1 2 3 1】

10

〔(6RS)-2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-3-アニリノ-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル〕メチルメタンスルホネート(151-1; 75mg、160 μ mol)、ナトリウム4-クロロベンゼンチオレート(160mg、960 μ mol)のDMA(3mL)中混合物を100℃で5時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(50mg、60%)。

【1 2 3 2】

^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.07(3H)、2.32-2.48(3H)、2.72(1H)、3.09-3.17(2H)、3.20(1H)、6.54(2H)、6.59(1H)、7.01(2H)、7.15(1H)、7.32-7.43(5H)、8.08(1H)、8.22(1H)、10.34(1H)、11.95(1H)。

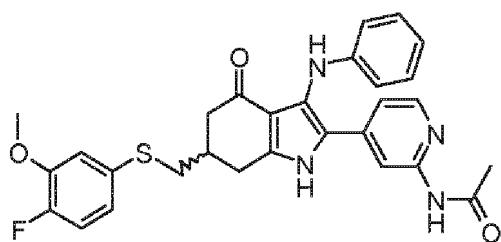
20

【1 2 3 3】

実施例 2 5 5

N-4-〔(6RS)-6-〔(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)スルファニル〕メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル〕ピリジン-2-イルアセトアミド

【化 3 5 5】



30

【1 2 3 4】

〔(6RS)-2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-3-アニリノ-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル〕メチルメタンスルホネート(151-1; 75mg、160 μ mol)、ナトリウム4-フルオロ-3-メトキシベンゼンチオレート(173mg、960 μ mol)のDMA(3mL)中混合物を100℃で5時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(34mg、38%)。

40

【1 2 3 5】

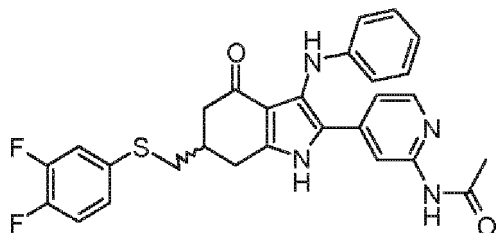
^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.07(3H)、2.29-2.48(3H)、2.70(1H)、3.05(1H)、3.09-3.16(2H)、3.81(3H)、6.54(2H)、6.59(1H)、7.00(2H)、7.10-7.16(2H)、7.20(1H)、7.33(1H)、7.35(1H)、8.08(1H)、8.22(1H)、10.35(1H)、11.94(1H)。

【1 2 3 6】

実施例 2 5 6

50

N-4-[(6RS)-6-[(3,4-ジフルオロフェニル)スルファニル]メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド
【化356】



10

【1237】

[(6RS)-2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-3-アニリノ-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルメタンスルホネート(151-1; 75mg、160μmol)、ナトリウム3,4-ジフルオロベンゼンチオレート(161mg、960μmol)のDMA(3mL)中混合物を100℃で5時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(41mg、46%)。

【1238】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δppm 2.07(3H)、2.31-2.47(3H)、2.71(1H)、3.10-3.17(2H)、3.21(1H)、6.55(2H)、6.60(1H)、7.01(2H)、7.15(1H)、7.23(1H)、7.34(1H)、7.40(1H)、7.55(1H)、8.08(1H)、8.22(1H)、10.35(1H)、11.94(1H)。

20

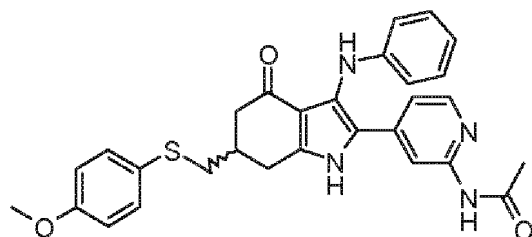
【1239】

実施例257

N-4-[(6RS)-6-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド

【化357】

30



【1240】

[(6RS)-2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-3-アニリノ-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル]メチルメタンスルホネート(151-1; 75mg、160μmol)、ナトリウム4-メトキシベンゼンチオレート(156mg、960μmol)のDMA(3mL)中混合物を100℃で5時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC(MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(54mg、60%)。

40

【1241】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δppm 2.07(3H)、2.26-2.37(2H)、2.38-2.47(1H)、2.70(1H)、2.98(1H)、3.06(1H)、3.13(1H)、3.73(3H)、6.54(2H)、6.59(1H)、6.92(2H)、7.00(2H)、7.14(1H)、7.33(1H)、7.38(2H)、8.08(1H)、8.22(1H)、10.35(1H)、

50

11.94 (1H)。

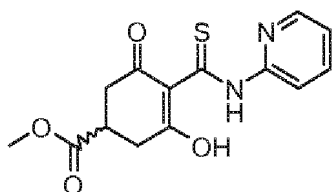
【1242】

実施例258

メチル(6RS)-4-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-3-(ピリジン-2-イルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート

258-2:メチル(1RS)-3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート

【化358】



10

【1243】

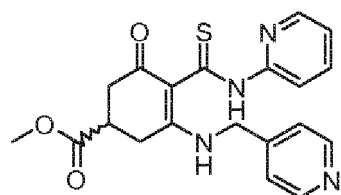
メチル(1RS)-3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(4.96g、29.2mmol; FCH Group Companyから市販)および2-イソチオシアナトピリジン(3.97g、29.2mmol)のMeCN(100mL)中溶液に、TEA(1.64mL、11.7mmol)を加え、混合物を16時間還流撹拌した。酢酸エチルを加え、混合物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および濃縮後、残留物をBiotage(SNAPシリカ100g、EtOAc:ヘキサン)によって精製して、標題化合物を得た(1.35g、14%)。

20

【1244】

258-1:メチル(1RS)-5-オキソ-4-(ピリジン-2-イルカルバモチオイル)-3-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート

【化359】



30

【1245】

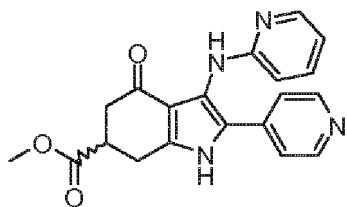
メチル(1RS)-3-ヒドロキシ-5-オキソ-4-(ピリジン-2-イルカルバモチオイル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(258-2; 1.35g、4.41mmol)および1-(ピリジン-4-イル)メタンアミン(895μL、8.81mmol)のDMA(5mL)中溶液を120℃で1.5時間加熱した。混合物を濃縮し、Biotage(SNAPシリカ100g、MeOH:DCM)によって精製して、標題化合物を得た(280mg、14%)。

40

【1246】

メチル(6RS)-4-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-3-(ピリジン-2-イルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート

【化 3 6 0】



【1 2 4 7】

メチル (1 R S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - オキソ - 4 - (ピリジン - 2 - イルカルバモチオイル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (2 5 8 - 1 ; 2 7 5 m g 、 6 9 3 μ m o l) 、過酸化水素 (3 4 % 水溶液、1 2 1 μ L 、1 . 3 9 m m o l) の M e O H (2 5 m L) 中混合物を 9 0 $^{\circ}$ C で 2 4 時間加熱した。混合物を濃縮し、B i o t a g e (S N A P シリカ 5 0 g 、M e O H : D C M) によって精製して、標題化合物を得た (3 5 m g 、1 4 %) 。

10

【1 2 4 8】

^{1} H N M R (4 0 0 M H z 、D M S O - d ₆) δ p p m 2 . 5 7 (2 H) 、3 . 1 2 (1 H) 、3 . 1 8 (1 H) 、3 . 3 7 (1 H) 、3 . 6 4 (3 H) 、6 . 3 7 (1 H) 、6 . 5 8 (1 H) 、7 . 3 8 (1 H) 、7 . 5 2 (2 H) 、7 . 9 4 (1 H) 、8 . 0 2 (1 H) 、8 . 4 5 (2 H) 、1 2 . 0 1 (1 H) 。

20

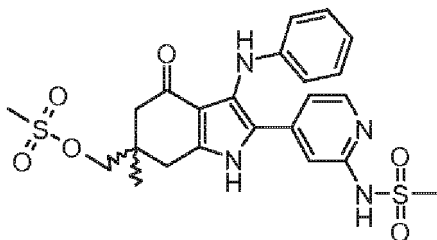
【1 2 4 9】

実施例 2 5 9

(6 R S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 3 - アニリノ - 6 - [(イソプロピルスルファニル) メチル] - 6 - メチル - 1 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン

2 5 9 - 1 : [(6 R S) - 3 - アニリノ - 6 - メチル - 2 - { 2 - [(メチルスルホニル) アミノ] ピリジン - 4 - イル} - 4 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] メチルメタンスルホネート

【化 3 6 1】



30

【1 2 5 0】

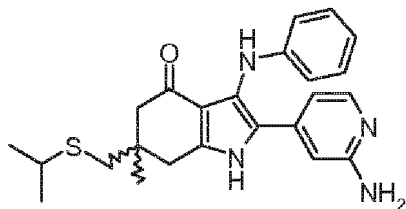
(6 R S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 1 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン (2 2 8 ; 6 . 7 0 g 、1 8 . 5 m m o l) 、D M A P (4 5 2 m g 、3 . 7 0 m m o l) およびメタンスルホニルクロライド (2 . 1 5 m L 、2 7 . 7 m m o l) のピリジン (1 0 0 m L) 中溶液を室温で 4 時間攪拌した。M e O H を加え、混合物を濃縮し、B i o t a g e (S N A P シリカ 3 4 0 g 、M e O H : D C M) および M e O H から結晶化によって精製して、標題化合物を得た (8 7 3 m g 、9 %) 。

40

【1 2 5 1】

(6 R S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 3 - アニリノ - 6 - [(イソプロピルスルファニル) メチル] - 6 - メチル - 1 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 4 H - インドール - 4 - オン

【化 3 6 2】



【1 2 5 2】

〔(6RS) - 3 - アニリノ - 6 - メチル - 2 - { 2 - [(メチルスルホニル) アミノ] ピリジン - 4 - イル } - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル〕メチルメタンスルホネート (259-1; 100mg、227 μ mol)、ナトリウムプロパン-2-チオレート (134mg、1.36mmol) のDMA (3.2mL) 中混合物を100℃で5時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC (MeOH : DCM) によって精製して、標題化合物を得た (8mg、8%)。

10

【1 2 5 3】

^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (3H)、1.17 (6H)、2.24 (1H)、2.39 (1H)、2.66 (2H)、2.74 (1H)、2.83 (1H)、2.95 (1H)、5.73 (2H)、6.52 - 6.61 (4H)、6.70 (1H)、7.01 (2H)、7.23 (1H)、7.76 (1H)、11.70 (1H)。

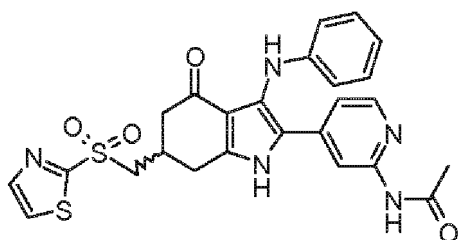
20

【1 2 5 4】

実施例 2 6 0

N - (4 - { (6 R S) - 3 - アニリノ - 4 - オキソ - 6 - [(1, 3 - チアゾール - 2 - イルスルホニル) メチル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル } ピリジン - 2 - イル) アセトアミド

【化 3 6 3】



30

【1 2 5 5】

N - (4 - (6 R S) - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 6 - [(1, 3 - チアゾール - 2 - イルスルファニル) メチル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イルピリジン - 2 - イル) アセトアミド (231; 45mg、92 μ mol)、mCPBA (48mg、75%) およびDMA (2.5mL) を含む混合物を室温で16時間攪拌し、DMSOを加え、混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (6mg、14%)。

40

【1 2 5 6】

^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.23 (3H)、2.44 (2H)、2.77 (1H)、2.87 (1H)、3.25 (1H)、3.81 (1H)、3.89 (1H)、6.57 (2H)、6.61 (1H)、7.03 (2H)、7.20 (1H)、7.36 (1H)、8.19 - 8.25 (2H)、8.35 (1H)、8.48 (1H)、10.41 (1H)、12.08 (1H)。

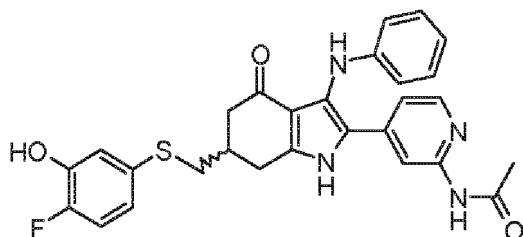
【1 2 5 7】

実施例 2 6 1

N - { 4 - [(6 R S) - 3 - アニリノ - 6 - { [(4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシフ

50

エニル) スルファニル] メチル} - 4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド
【化364】



10

【1258】

[(6RS)-2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-3-アニリノ-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル] メチルメタンスルホネート (151-1; 75 mg、160 μmol)、ナトリウム4-フルオロ-3-メトキシベンゼンチオレート (173 mg、960 μmol) のDMA (3 mL) 中混合物を100℃で5時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC (MeOH:DCM) によって精製して、標題化合物を得た (34 mg、38%)。

【1259】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.07 (3H)、2.27-2.37 (2H)、2.44 (1H)、2.69 (1H)、3.00 (1H)、3.07 (1H)、3.12 (1H)、6.54 (2H)、6.59 (1H)、6.91 (1H)、7.00 (2H)、7.07 (1H)、7.15 (1H)、7.26 (1H)、7.33 (1H)、8.08 (1H)、8.22 (1H)、10.04 (1H)、10.34 (1H)、11.94 (1H)。

20

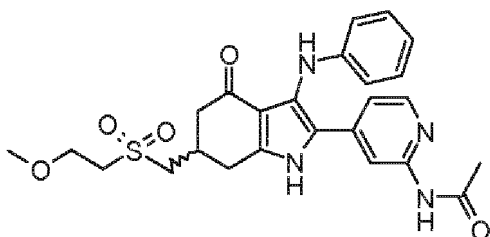
【1260】

実施例262

N-{4-[(6RS)-3-アニリノ-6-{[(2-メトキシエチル)スルホニル]メチル}-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド

【化365】

30



【1261】

N-4-[(6RS)-6-[(2-メトキシエチル)スルファニル]メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド (229; 46 mg、99 μmol)、mCPBA (52 mg、75%) およびDMA (2.5 mL) を含む混合物を室温で16時間攪拌し、DMSOを加え、混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (7 mg、13%)。

40

【1262】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.07 (3H)、2.39 (1H)、2.47 (1H)、2.79-2.90 (1H)、3.20-3.35 (4H)、3.28 (3H)、3.44 (2H)、3.71 (2H)、6.56 (2H)、6.60 (1H)、7.02 (2H)、7.17 (1H)、7.36 (1H)、8.08 (1H)、8.24 (1H)、10.35 (1H)、12.02 (1H)。

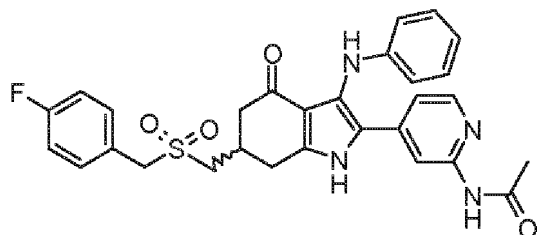
50

【1263】

実施例263

N- {4- [(6RS) -3-アニリノ-6- { [(4-フルオロベンジル) スルホニル] メチル} -4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド

【化366】



10

【1264】

N-4- [(6RS) -6- [(4-フルオロベンジル) スルファニル] メチル-4-オキソ-3- (フェニルアミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル] ピリジン-2-イルアセトアミド (233; 55mg、107 μmol)、mCPBA (56mg、75%) およびDMA (2.5mL) を含む混合物を室温で16時間攪拌し、DMSOを加え、混合物を濾過し、分取HPLC (塩基性法) によって精製して、標題化合物を得た (8mg、14%)。

20

【1265】

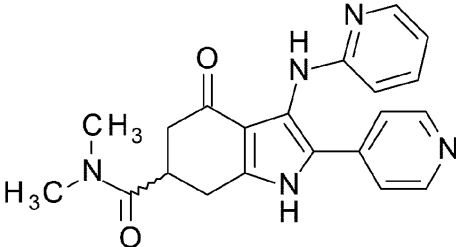
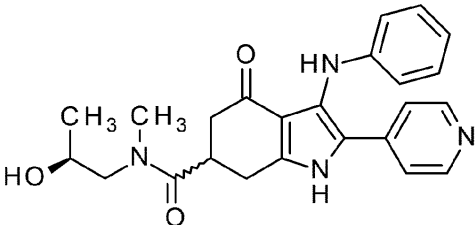
^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.07 (3H)、2.38 (1H)、2.47 (1H)、2.79-2.91 (2H)、3.21-3.31 (3H)、4.57 (2H)、6.56 (2H)、6.60 (1H)、7.02 (2H)、7.17 (1H)、7.26 (2H)、7.36 (1H)、7.46 (2H)、8.09 (1H)、8.24 (1H)、10.35 (1H)、12.03 (1H)。

【1266】

実施例264から311の化合物を、図式1から19に示した一般的手順に従い、実施例1から263に記載の実験と同様にして製造した。

【表 8】

実施例	構造
264	IUPAC 名 実測質量(M+1) ¹H-NMR (6RS)-4-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-3-(ピリジン-2-イルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 MS (ES+): m/z = 349 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.53-2.56 (2H), 3.10 (2H), 3.38-3.52 (1H), 6.36 (1H), 6.58 (1H), 7.37 (1H), 7.51 (2H), 7.94 (1H), 8.00 (1H), 8.44 (2H), 11.96 (1H)
265	tert-ブチル (6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート

	MS (ES⁺): m/z = 404 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (9H), 2.52–2.61 (2H), 3.08–3.18 (2H), 3.22 (1H), 6.57 (2H), 6.62 (1H), 7.03 (2H), 7.43–7.48 (3H), 8.42 (2H), 12.00 (1H)
266	 (6RS)-N, N-ジメチル-4-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-3-(ピリジン-2-イルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド MS (ES⁺): m/z = 376 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.31 (1H), 2.47 (1H), 2.85 (3H), 2.92–3.04 (2H), 3.07 (3H), 3.64 (1H), 6.38 (1H), 6.59 (1H), 7.38 (1H), 7.52 (2H), 7.96 (1H), 7.99 (1H), 8.45 (2H), 11.97 (1H)
267	 (6RS)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド MS (ES⁺): m/z = 419 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.00 + 1.06 (3H),

10

20

30

40

	2.24–2.40 (1H), 2.44–2.59 (1H), 2.87+3.11 (3H), 2.91–3.21 (3H), 3.27–3.47 (1H), 3.60–3.87 (2H), 4.68+4.90 (1H), 6.59 (2H), 6.64 (1H), 7.05 (2H), 7.42–7.48 (3H), 8.41 (2H), 11.93+11.95 (1H)
268	(6RS)-N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド MS (ES⁺): m/z = 419 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.00 + 1.06 (3H), 2.25–2.39 (1H), 2.45–2.59 (1H), 2.87+3.11 (3H), 2.92–3.20 (3H), 3.27–3.47 (1H), 3.60–3.86 (2H), 4.68+4.90 (1H), 6.59 (2H), 6.64 (1H), 7.05 (2H), 7.43–7.48 (3H), 8.41 (2H), 11.95 (1H)
269	(6RS)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-N-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド MS (ES⁺): m/z = 458 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.61–1.71 (4H), 2.29–2.36 (1H), 2.41–2.55 (6H), 2.58 (1H), 2.86 + 3.07 (3H),

	2.89–3.06 (2H), 3.38–3.58 (2H), 3.64 (1H), 6.59 (2H), 6.63 (1H), 7.04 (2H), 7.43–7.47 (3H), 8.41 (2H), 11.95 (1H)
270	(6RS)-N-メチル-N-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド MS (ES⁺): m/z = 474 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.29–2.59 (8H), 2.87 + 3.07 (3H), 2.91–3.05 (2H), 3.40–3.58 (6H), 3.65 (1H), 6.59 (2H), 6.64 (1H), 7.05 (2H), 7.43–7.48 (3H), 8.41 (2H), 11.95 (1H)
271	(6RS)-N-シクロブチル-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド MS (ES⁺): m/z = 415 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.55–1.67 (2H), 1.95–2.36 (5H), 2.41–2.57 (1H), 2.84 + 3.00 (3H), 2.91–3.06 (2H), 3.60 + 3.72 (1H), 4.62 + 4.84 (1H), 6.60 (2H), 6.64 (1H), 7.05

10

20

30

40

	(2H), 7.43 (1H), 7.46 (2H), 8.41 (2H), 11.95 (1H)
274	(6RS)-N-[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド MS (ES⁺): m/z = 433 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.00 + 1.10 (3H), 2.22-2.39 (1H), 2.54-2.60 (1H), 2.69+2.90 (3H), 2.91-3.08 (2H), 3.22+3.25+3.30 (3H), 3.24-3.31 (1H), 3.39 (1H), 3.64 (1H), 4.28 + 4.73 (1H), 6.60 (2H), 6.64 (1H), 7.05 (2H), 7.42-7.48 (3H), 8.41 (2H), 11.94 (1H)
275	(6RS)-N-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド MS (ES⁺): m/z = 447 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.31 (6H), 2.29+2.33 (1H), 2.39-2.47 (1H), 2.91-3.03 (2H), 2.97 (3H), 3.20 (3H), 3.49

10

20

30

40

	(1H), 3.58 (1H), 3.66 (1H), 6.58 (2H), 6.63 (1H), 7.04 (2H), 7.43 (1H), 7.44 (2H), 8.40 (2H), 11.91 (1H)
276	(-) メチル (6R または 6S)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート MS (ES+): m/z = 380.1 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.54-2.66 (2H), 3.11 (1H), 3.18 (1H), 3.36 (1H), 3.64 (3H), 6.54 (2H), 6.59 (1H), 6.98 (2H), 7.39 (1H), 7.54 (1H), 8.25 (1H), 8.50 (1H), 11.73 (1H)
277	(+) メチル (6S または 6R)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート MS (ES+): m/z = 380.1 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.54-2.66 (2H), 3.11 (1H), 3.18 (1H), 3.36 (1H), 3.64 (3H), 6.54 (2H), 6.59 (1H), 6.98 (2H), 7.39 (1H), 7.54 (1H), 8.25 (1H), 8.50 (1H), 11.73 (1H)

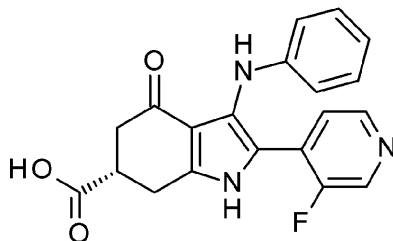
10

20

30

40

278



(+)-(6S または 6R)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-4-オキソ
-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール
-6-カルボン酸

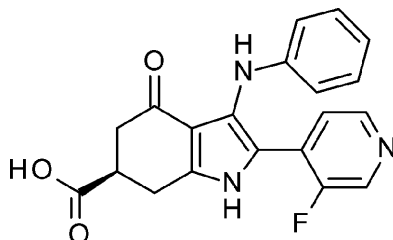
MS (ES+): $m/z = 366.1$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 2.53-2.63 (2H),
3.06-3.19 (2H), 3.24 (1H), 6.55 (2H), 6.59 (1H), 6.98 (2H), 7.39
(1H), 7.54 (1H), 8.24 (1H), 8.50 (1H), 11.70 (1H), 12.59 (1H)

10

20

279



(-)-(6R または 6S)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-4-オキソ
-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール
-6-カルボン酸

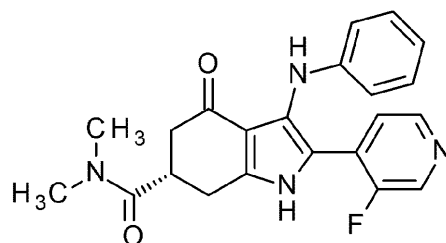
MS (ES+): $m/z = 366.1$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 2.53-2.63 (2H),
3.06-3.19 (2H), 3.24 (1H), 6.55 (2H), 6.59 (1H), 6.98 (2H), 7.39
(1H), 7.54 (1H), 8.24 (1H), 8.50 (1H), 11.70 (1H), 12.59 (1H)

30

40

280



(+)-(6S または 6R)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-N,N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

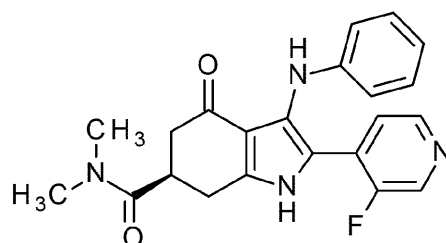
MS (ES+): $m/z = 393.2$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 2.34 (1H), 2.50 (1H), 2.85 (3H), 2.94–3.03 (2H), 3.06 (3H), 3.66 (1H), 6.57 (2H), 6.59 (1H), 6.99 (2H), 7.39 (1H), 7.53 (1H), 8.24 (1H), 8.49 (1H), 11.66 (1H)

10

20

281



(-)-(6R または 6S)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-N,N-ジメチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキサミド

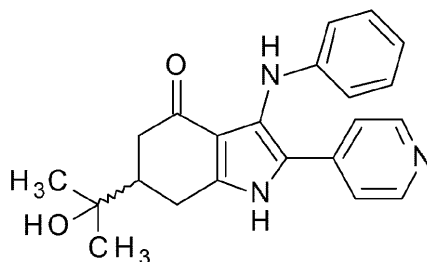
MS (ES+): $m/z = 393.2$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 2.34 (1H), 2.50 (1H), 2.85 (3H), 2.94–3.03 (2H), 3.06 (3H), 3.66 (1H), 6.57 (2H), 6.59 (1H), 6.99 (2H), 7.39 (1H), 7.53 (1H), 8.24 (1H), 8.49 (1H), 11.66 (1H)

30

40

282

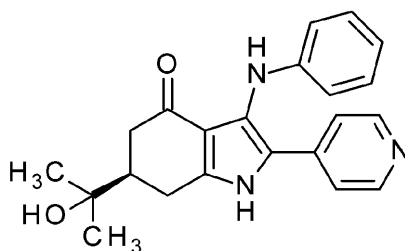


(6RS)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

MS (ES⁺): m/z = 362

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.14 (3H), 1.16 (3H), 2.15 (1H), 2.25-2.39 (2H), 2.71 (1H), 2.97 (1H), 4.44 (1H), 6.57 (2H), 6.63 (1H), 7.04 (2H), 7.42 (1H), 7.47 (2H), 8.41 (2H), 11.90 (1H)

283

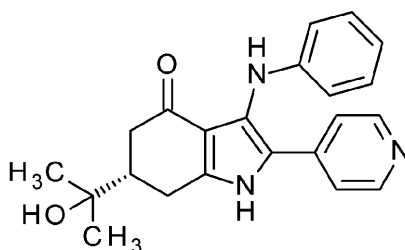


(6R または 6S)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

MS (ES⁺): m/z = 362

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.14 (3H), 1.16 (3H), 2.15 (1H), 2.25-2.39 (2H), 2.71 (1H), 2.97 (1H), 4.44 (1H), 6.57 (2H), 6.63 (1H), 7.04 (2H), 7.42 (1H), 7.47 (2H), 8.41 (2H), 11.90 (1H)

284

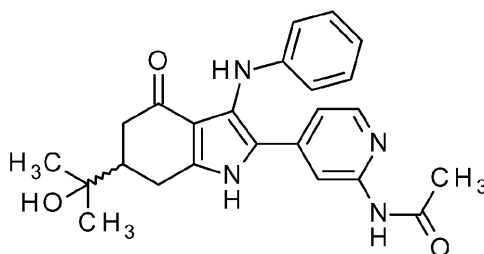


(6S または 6R)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

MS (ES+): m/z = 362

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.14 (3H), 1.16 (3H), 2.15 (1H), 2.25-2.39 (2H), 2.71 (1H), 2.97 (1H), 4.44 (1H), 6.57 (2H), 6.63 (1H), 7.04 (2H), 7.42 (1H), 7.47 (2H), 8.41 (2H), 11.90 (1H)

285

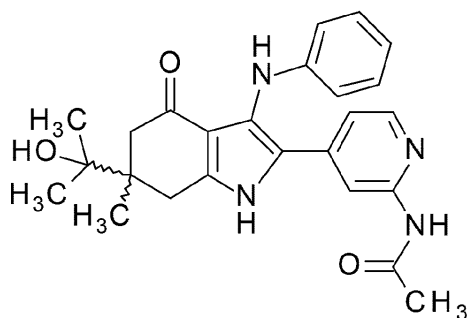


N-{4-[(6RS)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド

MS (ES+): m/z = 419.2

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.14 (3H), 1.15 (3H), 2.07 (3H), 2.13 (1H), 2.24-2.38 (2H), 2.67 (1H), 2.99 (1H), 4.42 (1H), 6.56 (2H), 6.60 (1H), 7.01 (2H), 7.16 (1H), 7.34 (1H), 8.08 (1H), 8.23 (1H), 10.34 (1H), 11.91 (1H)

286

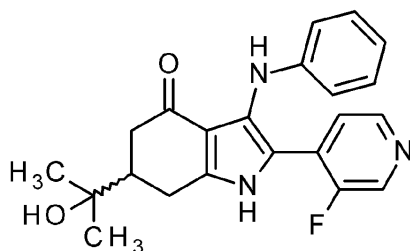


N-{4-[(6RS)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-メチル-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド

MS (ES⁺): m/z = 433

¹H-NMR (400 MHz, ジクロロメタン-d₂), δ [ppm]= 1.12 (3H), 1.32 (6H), 2.22 (3H), 2.29 (1H), 2.68 (1H), 2.84 (1H), 3.32 (1H), 6.72 (2H), 6.79 (1H), 7.00 (1H), 7.08-7.18 (3H), 7.97 (1H), 8.21 (1H), 8.37 (1H), 9.73 (1H)

287

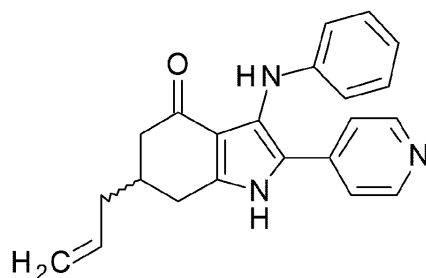


(6RS)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(フェニルアミノ)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

MS (ES⁺): m/z = 380.2

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.14 (3H), 1.15 (3H), 2.14 (1H), 2.25-2.40 (2H), 2.66 (1H), 2.99 (1H), 4.43 (1H), 6.54 (2H), 6.59 (1H), 6.98 (2H), 7.39 (1H), 7.50 (1H), 8.24 (1H), 8.49 (1H), 11.61 (1H)

288

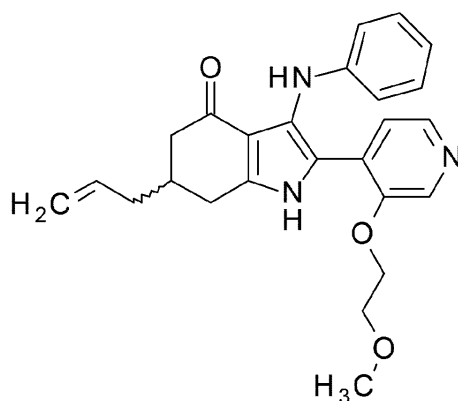


(6RS)-3-(フェニルアミノ)-6-(プロパ-2-エン-1-イル)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

MS (ES⁺): m/z = 344.3

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.17-2.37 (5H), 2.59 (1H), 2.95 (1H), 5.07 (1H), 5.10 (1H), 5.84 (1H), 6.57 (2H), 6.62 (1H), 7.03 (2H), 7.42-7.47 (3H), 8.40 (2H), 11.89 (1H)

290

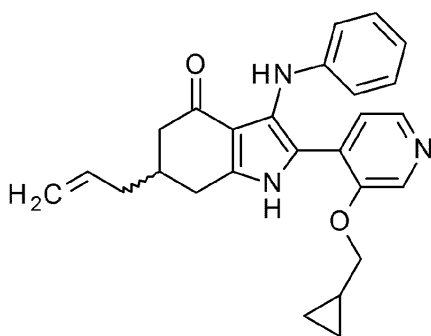


(6RS)-2-[3-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル]-3-(フェニルアミノ)-6-(プロパ-2-エン-1-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

MS (ES⁺): m/z = 418

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.15-2.37 (5H), 2.58 (1H), 2.93 (1H), 3.38 (3H), 3.75 (2H), 4.28 (2H), 5.07 (1H), 5.10 (1H), 5.84 (1H), 6.53 (2H), 6.58 (1H), 6.98 (2H), 7.30 (1H), 7.39 (1H), 8.03 (1H), 8.38 (1H), 11.15 (1H)

291

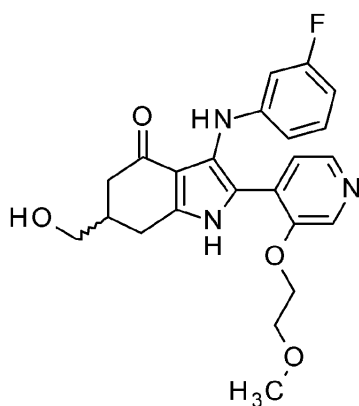


(6RS)-2-[3-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-4-イル]-3-(フェニルアミノ)-6-(プロパ-2-エン-1-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

MS (ES+): $m/z = 414$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 0.33 (2H), 0.55 (2H), 1.128 (1H), 2.17-2.36 (5H), 2.56 (1H), 2.95 (1H), 3.93 (2H), 5.07 (1H), 5.10 (1H), 5.84 (1H), 6.51 (2H), 6.56 (1H), 6.96 (2H), 7.26 (1H), 7.35 (1H), 8.02 (1H), 8.31 (1H), 11.24 (1H)

294



(6RS)-3-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-6-(ヒドロキシメチル)-2-[3-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル]-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

MS (ES+): $m/z = 426.2$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 2.23 (1H), 2.28-2.36 (2H), 2.66 (1H), 2.94 (1H), 3.37 (3H), 3.44 (2H), 3.72 (2H), 4.29

	(2H), 4.74 (1H), 6.20 (1H), 6.32 (1H), 6.37 (1H), 6.99 (1H), 7.33 (1H), 7.58 (1H), 8.09 (1H), 8.41 (1H), 11.27 (1H)
296	(6RS)-6-({[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ}メチル)-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン MS (ES⁺): m/z = 418.3 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.12-2.46 (18H), 2.60 (1H), 3.01 (1H), 6.58 (2H), 6.63 (1H), 7.04 (2H), 7.42-7.48 (3H), 8.40 (2H), 11.89 (1H)
297	(6RS)-6-{[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン MS (ES⁺): m/z = 444.3 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.36 (2H), 1.71 (2H), 1.83 (1H), 1.93 (1H), 2.01 (1H), 2.14-2.28 (2H), 2.16 (6H), 2.28-2.38 (2H), 2.40-2.49 (1H), 2.58 (1H), 2.83 (1H), 2.90 (1H), 3.03 (1H), 6.58 (2H), 6.63 (1H), 7.04 (2H), 7.42-7.48 (3H), 8.40

10

20

30

40

	(2H), 11.90 (1H)
298	(6RS)-6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン MS (ES⁺): m/z = 416.3 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.16 (3H), 2.18 (1H), 2.25-2.62 (13H), 3.03 (1H), 6.58 (2H), 6.63 (1H), 7.04 (2H), 7.43-7.47 (3H), 8.40 (2H), 11.91 (1H)
299	4-フルオロ-N-{4-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(RS)-プロパン-2-イルスルフィニル]メチル}-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル}ピリジン-2-イル}ベンズアミド MS (ES⁺): m/z = 545 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.19 (6H), 2.42 (1H),

10

20

30

40

	2.53-2.55 (1H), 2.68-2.91 (5H), 3.20 (1H), 6.58-6.63 (3H), 7.03 (2H), 7.25 (1H), 7.35 (2H), 7.43 (1H), 8.10 (2H), 8.18 (1H), 8.34 (1H), 10.74 (1H), 12.07 (1H)
300	N-{4-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(RS)-プロパン-2-イルスルフィニル]メチル}-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル}ピリジン-2-イル}-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド MS (ES⁺): m/z = 534 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.12-1.25 (6H), 2.42 (1H), 2.53-2.55 (1H), 2.67-2.91 (5H), 3.20 (1H), 6.57-6.64 (3H), 7.03 (2H), 7.27 (1H), 7.43 (1H), 8.20 (1H), 8.30 (1H), 8.88 (1H), 9.33 (1H), 11.11 (1H), 12.07 (1H)
301	(1S, 2S)-2-フルオロ-N-{4-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(RS)-プロパン-2-イルスルフィニル]メチル}-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル}ピリジン-2-イル}シクロ

10

20

30

40

	プロパンカルボキサミド MS (ES⁺): m/z = 509 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.12-1.24 (7H), 1.58-1.69 (1H), 2.20 (1H), 2.41 (1H), 2.46-2.55 (1H), 2.66-2.90 (5H), 3.19 (1H), 4.93 (1H), 6.57 (2H), 6.60 (1H), 7.02 (2H), 7.17 (1H), 7.38 (1H), 8.09 (1H), 8.26 (1H), 10.73 (1H), 12.03 (1H)
302	4-クロロ-N-{4-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-{[(RS)-プロパン-2-イルスルフィニル]メチル}-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イル}ベンズアミド MS (ES⁺): m/z = 561 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.19 (6H), 2.42 (1H), 2.53-2.56 (1H), 2.68-2.91 (5H), 3.20 (1H), 6.58-6.63 (3H), 7.03 (2H), 7.26 (1H), 7.43 (1H), 7.59 (2H), 8.03 (2H), 8.19 (1H), 8.34 (1H), 10.80 (1H), 12.07 (1H)

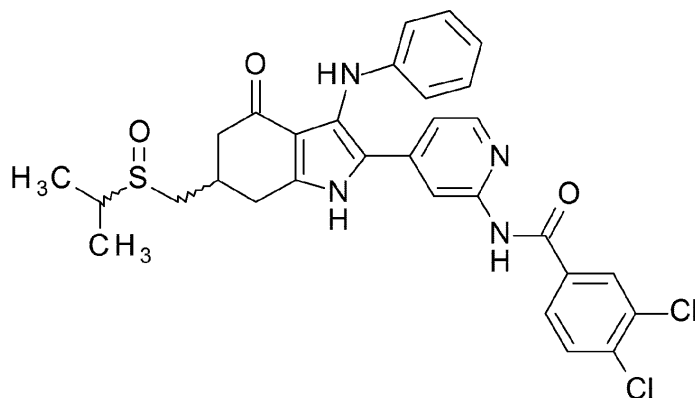
10

20

30

40

303

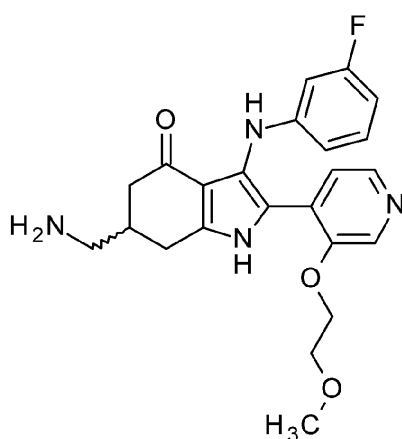


3,4-ジクロロ-N-{4-[(6RS)-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-6-[(RS)-プロパン-2-イルスルフィニル]メチル}-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]ピリジン-2-イル}ベンズアミド

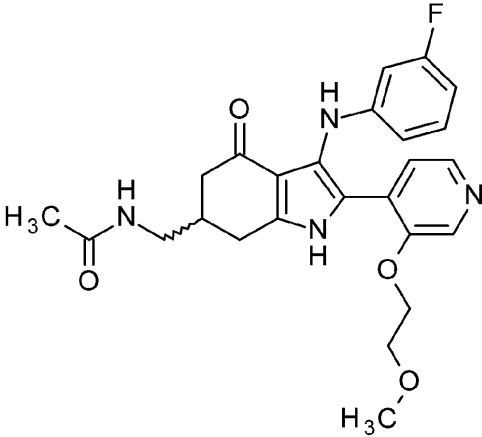
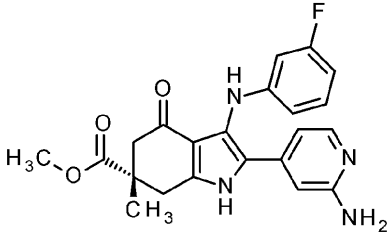
MS (ES⁺): m/z = 595

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.19 (6H), 2.42 (1H), 2.53-2.56 (1H), 2.67-2.91 (5H), 3.21 (1H), 6.57-6.64 (3H), 7.03 (2H), 7.27 (1H), 7.44 (1H), 7.81 (1H), 7.97 (1H), 8.20 (1H), 8.27 (1H), 8.33 (1H), 10.93 (1H), 12.07 (1H)

304



(6RS)-6-(アミノメチル)-3-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-[3-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル]-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

	MS (ES+): m/z = 425.2 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.68 (2H), 2.11–2.30 (2H), 2.36 (1H), 2.56–2.70 (3H), 2.94 (1H), 3.37 (3H), 3.72 (2H), 4.29 (2H), 6.20 (1H), 6.32 (1H), 6.37 (1H), 6.99 (1H), 7.33 (1H), 7.58 (1H), 8.09 (1H), 8.41 (1H), 11.25 (1H)	10
305	 (6RS)-N-({3-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-[3-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-イル}メチル)アセトアミド MS (ES+): m/z = 467.5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.84 (3H), 2.21–2.35 (2H), 2.43–2.55 (1H), 2.60 (1H), 2.90 (1H), 3.07–3.23 (2H), 3.37 (3H), 3.72 (2H), 4.29 (2H), 6.20 (1H), 6.32 (1H), 6.37 (1H), 6.99 (1H), 7.33 (1H), 7.57 (1H), 7.99 (1H), 8.10 (1H), 8.41 (1H), 11.29 (1H)	20 30 40
306		

	(+)-メチル (6S または 6R)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-6-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート MS (ES+): m/z = 409.2 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.32 (3H), 2.46 (1H), 2.64 (1H), 2.90 (1H), 3.30 (1H), 3.55 (3H), 5.80 (2H), 6.16 (1H), 6.29-6.37 (2H), 6.58 (1H), 6.69 (1H), 7.01 (1H), 7.57 (1H), 7.80 (1H), 11.81 (1H)	10
307	(-)-メチル (6R または 6S)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-6-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート MS (ES+): m/z = 409.2 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.32 (3H), 2.46 (1H), 2.64 (1H), 2.90 (1H), 3.30 (1H), 3.55 (3H), 5.80 (2H), 6.16 (1H), 6.29-6.37 (2H), 6.58 (1H), 6.69 (1H), 7.01 (1H), 7.57 (1H), 7.80 (1H), 11.81 (1H)	20 30
308	(6RS)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-6-メチル-4-オキソ-3-(フ	40

	エニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 MS (ES+): m/z = 377 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.31 (3H), 2.39 (1H), 2.62 (1H), 2.84 (1H), 3.28 (1H), 6.53 (2H), 6.55-6.61 (2H), 6.68 (1H), 7.01 (2H), 7.25 (1H), 7.76 (1H), 11.73 (1H)
309	(6S または 6R)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 塩酸塩 MS (ES+): m/z = 395.1 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.32 (3H), 2.43 (1H), 2.63 (1H), 2.90 (1H), 3.34 (1H), 6.32 (1H), 6.36-6.44 (2H), 6.95 (1H), 7.05 (1H), 7.12 (1H), 7.71 (2H), 7.85 (1H), 7.94 (1H), 12.60 (2H), 13.57 (1H)
310	(6R または 6S)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 塩酸塩

10

20

30

40

	MS (ES⁺): m/z = 395.1 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.32 (3H), 2.43 (1H), 2.63 (1H), 2.90 (1H), 3.34 (1H), 6.32 (1H), 6.36–6.44 (2H), 6.95 (1H), 7.05 (1H), 7.12 (1H), 7.71 (2H), 7.85 (1H), 7.94 (1H), 12.60 (2H), 13.57 (1H)	10
311	(6RS)-3-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-6-(ヒドロキシメチル)-2-[3-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン MS (ES⁺): m/z = 440.2 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.98 (3H), 2.07 (1H), 2.39 (1H), 2.57 (1H), 2.95 (1H), 3.20–3.32 (2H), 3.37 (3H), 3.73 (2H), 4.29 (2H), 4.87 (1H), 6.19 (1H), 6.32 (1H), 6.37 (1H), 7.00 (1H), 7.35 (1H), 7.58 (1H), 8.09 (1H), 8.41 (1H), 11.23 (1H)	20

30

40

50

【1267】

生物学的研究

下記のアッセイを用いて、本発明による化合物の商業的有用性を説明することができる。

【1268】

特定の生物アッセイで、実施例化合物を1回以上試験した。複数回試験する場合、データは平均値または中央値のいずれかとして報告する。

【1269】

・算術平均値とも称される平均値は、得られた値の合計値を試験回数で割ったものであり、

・中央値は、昇順または降順で順位付けしたときの数値群の中央の数値を表す。データ集合の値の数が奇数である場合、中央値は中央の値である。データ集合の値の数が偶数

である場合、中央値は2個の中央数値の算術平均である。

【1270】

実施例化合物を1回以上合成した。複数回合成した場合、生物アッセイからのデータは、1回以上の合成バッチの試験から得られたデータ集合を利用して計算した平均値を表す。

【1271】

生物アッセイ1.0:

Bub1キナーゼアッセイ

本発明で記載の化合物のBub1阻害活性を、N末端His6標識が付され、アフィニティ(Ni-NTA)クロマトグラフィーおよびサイズ排除クロマトグラフィーで精製されたHis5昆虫細胞で発現される、ヒトBub1の(組み換え)触媒ドメイン(アミノ酸704から1085)による、例えばBiosyntan(Berlin, Germany)から購入した合成ペプチドであるピオチン-Ahx-VLLPKKSF AEPG(配列番号1)(アミドのC末端)のリン酸化を測定する時間分解蛍光エネルギー移動(TR-FRET)キナーゼアッセイを使用して定量した。

10

【1272】

代表的アッセイにおいて、各種濃度の各化合物(0.1 nM、0.33 nM、1.1 nM、3.8 nM、13 nM、44 nM、0.15 μM、0.51 μM、1.7 μM、5.9 μMおよび20 μM)を同じマイクロタイタープレートで二連で試験した。このために、透明低容量384ウェル原料マイクロタイタープレート(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)中で100倍濃縮化合物溶液(DMSO中)を、2 mM原液の連続希釈(1:3.4)により予め調製し、そこから化合物50 nLを、同じ供給者からの黒色低容量試験マイクロタイタープレートに移した。続いて、水性アッセイ緩衝液[50 mM Tris/HCl pH 7.5、10 mM塩化マグネシウム(MgCl₂)、200 mM塩化カリウム(KCl)、1.0 mMジチオトレイトール(DTT)、0.1 mMオルトバナジン酸ナトリウム、1% (v/v)グリセロール、0.01% (w/v)ウシ血清アルブミン(BSA)、0.005% (v/v) Triton X-100 (Sigma)、1×完全EDTA非含有プロテアーゼ阻害剤混合物(Roche)]中のBub1(酵素ロットの活性に応じて、Bub1の最終濃度を調節して、アッセイのリニアダイナミックレンジ内になるようにした。代表的には約200 μg/mLを使用した)2 μLを試験プレート中の化合物に添加し、混合物を22°Cで15分間インキュベートして、キナーゼ反応開始前に推定酵素阻害剤複合体を予め平衡状態とし、アデノシン三リン酸(ATP、10 μM最終濃度)およびペプチド基質(1 μM最終濃度)の1.67倍濃縮溶液(アッセイ緩衝液中)3 μLを加えることで反応開始した。得られた混合物(最終体積5 μL)を22°Cで60分間インキュベートし、TR-FRET検出試薬(0.2 μMストレプトアビジン-XL665 [Cisbio Bioassays, Codollet, France]および1 nM抗ホスホセリン抗体[Merck Millipore、カタログ番号35-002]および0.4 nM LANCE EU-W1024標識抗マウスIgG抗体[Perkin-Elmer、製品番号AD0077、あるいはCisbio Bioassaysからのテルビウム-ク

リプテート標識抗マウスIgG抗体も用いることができる。])も含むEDTA水溶液(100 mM HEPES pH 7.5および0.2% (w/v)ウシ血清アルブミン中50 mM EDTA)5 μLを加えることで反応停止させた。反応停止した反応混合物をさらに1時間、22°Cでインキュベートして、ペプチドと検出試薬の間に複合体を形成させた。次に、ホスホセリン残基を認識するEu-キレート-抗体複合体からペプチドのピオチン部分に結合したストレプトアビジン-XL665への共鳴エネルギー移動の測定により、生成物の量を評価した。このために、330から350 nmで励起後の620 nmおよび665 nmの蛍光発光を、TR-FRETプレートリーダー、例えばRubystarまたはPherastar(いずれもBMG Labtechnologies, Offenbourg, Germany)またはViewlux(Perkin-Elme

20

30

40

50

r) で測定し、発光の比 (665 nm / 622 nm) をリン酸化基質の量の指標として取った。高 (= 阻害剤なしの酵素反応 = 0 % = 最小阻害) および低 (= 酵素以外の全アッセイ成分 = 100 % = 最大阻害) B u b 1 活性についての 2 組の対照ウェルを用いて、データを正規化した。4 パラメータロジスティック方程式に正規化阻害データを適合させることにより、I C ₅₀ 値を計算した (最小、最大、I C ₅₀、H i l l ; $Y = M a x + (M i n - M a x) / (1 + (X / I C_{50})^{H i l l})$)。

【1273】

表 1 : B u b 1 キナーゼの阻害

【表 9】

実施例 番号	I C ₅₀ [nM]

実施例 番号	I C ₅₀ [nM]

実施例 番号	I C ₅₀ [nM]

実施例 番号	IC ₅₀ [nM]
1	13
2	62
3	125
4	33
5	29
6	37
7	70
8	10
9	117
10	10
11	32
12	10
13	20
14	10
15	14
16	45
17	9
18	8

実施例 番号	IC ₅₀ [nM]
26	13
27	47
28	24
29	27
30	8
31	40
32	9
33	16
34	291
35	19
36	8
37	85
39	14
40	5
41	52
42	38
43	65

実施例 番号	IC ₅₀ [nM]
51	8
52	64
53	103
54	15
55	23
56	55
57	69
58	4
59	4
60	14
61	17
62	5
63	4
64	21
65	44
66	19
67	116
68	88

10

20

30

40

実施例 番号	IC ₅₀ [nM]
19	16
20	21
21	25
22	30
23	14
24	10
25	7

実施例 番号	IC ₅₀ [nM]
44	37
45	6010
46	12
47	13
48	7
49	179
50	9

実施例 番号	IC ₅₀ [nM]
69	34
70	34
71	37
72	46
73	19
74	7
75	22

10

20

【 1 2 7 4 】
表 1 （ 続 き ） :

【表 10】

実施例 番号	IC ₅₀ [nM]]
76	7
77	20
78	8
79	37
80	10
81	6
82	68
83	16
84	29
85	3
86	28
87	83
88	153
89	66
90	232
91	16
92	37

実施例 番号	IC ₅₀ [nM]]
101	53
102	5
103	15
104	19
105	14
106	16
107	12
108	35
109	11
110	27
111	21
112	32
113	25
114	14
115	21
116	62
117	56

実施例 番号	IC ₅₀ [nM]]
126	47
127	47
128	38
129	30
130	14
131	81
132	91
133	29
134	18
135	19
136	11
137	173
138	12
139	18
140	65
141	91
142	6

10

20

30

40

表 1（続き）：

93	94
94	15
95	83
96	57
97	13
98	27
99	22
100	65

118	49
119	29
120	31
121	19
122	7
123	19
124	38
125	46

143	7
144	169
145	40
146	59
147	61
148	27
149	17
150	10

10

20

【表 1 1】

実施例 番号	IC ₅₀ [nM]
151	7
152	13
153	12
154	11
155	14
156	9
157	7
158	106
159	18
160	5
161	56
162	8
163	13
164	11
165	161

実施例 番号	IC ₅₀ [nM]
176	131
177	153
178	60
179	932
180	588
181	52
182	236 0
183	89
184	182 0
185	925
186	115 0
187	156
188	480
189	8
190	8

実施例 番号	IC ₅₀ [nM]
202	25
203	7
204	29
205	38
206	22
207	19
208	11
209	16
210	81
211	11
212	37
213	206
214	88
215	19

10

20

30

40

166	573
167	10
168	17
169	26
170	13
171	22
172	400
173	15
174	169 0
175	103

191	19
192	49
193	411
194	63
195	5
196	8
197	7
198	15
199	13
200	38

216	11
217	11
218	17
219	15
220	32
221	40
222	119
223	19
224	142
225	37

10

20

【 1 2 7 6 】
表 1 （ 続 き ） ；

30

【表 1 2】

実施例 番号	IC ₅₀ [nM]
226	18
227	73
228	32
229	8
230	10
231	8
232	12
233	70
234	18
235	13
236	30
237	119
238	247
239	8

実施 例番 号	IC ₅₀ [nM]
240	13
241	56
242	11
243	27
244	60
245	194
246	127
247	639
248	161 0
249	109 0
250	241
251	42
252	19
253	236

実施例 番号	IC ₅₀ [nM]
254	56
255	28
256	31
257	31
258	28
259	136
260	97
261	19
262	9
263	25

10

20

30

40

【1 2 7 7】

表 1（続き）：

【表 1 3】

実施例 番号	IC ₅₀ [nM]
264	462
265	29
266	40
267	15
268	18
269	27
270	20
271	10
274	27
275	58
276	10
277	19
278	30
279	55

実施 例番 号	IC ₅₀ [nM]
280	5
281	23
282	5
283	4
284	9
285	7
286	10
287	7
288	3
290	10
291	10
294	

実施例 番号	IC ₅₀ [nM]
296	11
297	60
298	52
299	60
300	92
301	94
302	99
303	261
304	nd
305	nd
306	nd
307	nd
308	639
309	nd
310	nd
311	nd

10

20

30

40

nd:未測定

【配列表】

50

2018522847000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/063540

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 C07D405/14 C07D401/04 C07D403/04 C07D409/14
 C07D417/14 C07D471/04 C07D491/056 A61K31/4439 A61K31/444
 A61K31/506 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/050438 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; BAYER IP GMBH [DE]) 11 April 2013 (2013-04-11) cited in the application claim 1	1-16
A	WO 2013/167698 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 14 November 2013 (2013-11-14) cited in the application claim 1	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 September 2016

Date of mailing of the international search report

12/10/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel: (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bérillon, Laurent

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/063540

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013050438 A1	11-04-2013	AR 088449 A1	11-06-2014
		AU 2012320582 A1	17-04-2014
		CA 2851037 A1	11-04-2013
		CN 103974948 A	06-08-2014
		CO 6930363 A2	28-04-2014
		CR 20140161 A	03-06-2014
		CU 20140043 A7	28-08-2014
		DO P2014000062 A	15-07-2014
		EA 201400412 A1	29-08-2014
		EC SP14013284 A	31-05-2014
		EP 2763982 A1	13-08-2014
		GT 201400063 A	07-12-2015
		HK 1200449 A1	07-08-2015
		JP 2014531465 A	27-11-2014
		KR 20140075775 A	19-06-2014
		PE 12032014 A1	01-10-2014
		SG 11201400616Y A	26-09-2014
		UA 111754 C2	10-06-2016
		US 2014249133 A1	04-09-2014
		UY 34374 A	31-05-2013
		WO 2013050438 A1	11-04-2013
WO 2013167698 A1	14-11-2013	CA 2872933 A1	14-11-2013
		CN 104411701 A	11-03-2015
		EP 2847180 A1	18-03-2015
		HK 1207861 A1	12-02-2016
		JP 2015520143 A	16-07-2015
		US 2015141372 A1	21-05-2015
		WO 2013167698 A1	14-11-2013

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 491/107 (2006.01)	C 0 7 D 491/107	4 H 0 4 9
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 487/08	
C 0 7 D 491/08 (2006.01)	C 0 7 D 491/08	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/4995 (2006.01)	A 6 1 K 31/4995	
C 0 7 D 213/38 (2006.01)	C 0 7 D 213/38	
C 0 7 D 213/65 (2006.01)	C 0 7 D 213/65	
C 0 7 D 213/73 (2006.01)	C 0 7 D 213/73	
A 6 1 K 31/695 (2006.01)	A 6 1 K 31/695	
C 0 7 F 7/18 (2006.01)	C 0 7 F 7/18	T

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

- (74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦
- (74)代理人 100151448
弁理士 青木 孝博
- (74)代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐
- (74)代理人 100203035
弁理士 五味渕 琢也
- (74)代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和
- (74)代理人 100160749
弁理士 飯野 陽一
- (74)代理人 100160255
弁理士 市川 祐輔
- (74)代理人 100202267
弁理士 森山 正浩
- (74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和

- (74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
- (72)発明者 グラハム, キース
ドイツ国、1 0 4 0 5 ・ベルリン、グライフスヴァルダーシュトラッセ・2 2 8
- (72)発明者 クラー, ウルリッヒ
ドイツ国、1 3 5 0 3 ・ベルリン、イゼーグリムシュタイク・8 ・アー
- (72)発明者 ブリーム, ハンス
ドイツ国、1 0 7 1 9 ・ベルリン、エムザー・シュトラッセ・3
- (72)発明者 ジーマイスター, ゲルハルト
ドイツ国、1 3 5 0 3 ・ベルリン、ライマースヴァルダー・シュタイク・2 6
- (72)発明者 メンニング, ウルスラ
ドイツ国、1 5 5 6 9 ・ヴォルターズドルフ、アイヒェンダム・5
- (72)発明者 バリント, ヨーゼフ
ドイツ国、1 2 5 2 6 ・ベルリン、キルヒシュタイク・9

F ターム(参考) 4C050 AA03 AA04 BB02 BB04 CC04 CC15 CC16 EE01 EE02 FF01
GG01 HH04

4C055 AA01 BA01 BA02 BA52 BB11 CA01 CA02 CA42 CB02 CB07
CB08 DA27 DB03 DB11 FA03 FA15

4C063 AA01 AA03 BB01 BB08 BB09 CC12 CC52 CC54 CC62 CC73
CC78 DD06 DD12 EE01

4C084 AA19 MA16 MA22 MA23 MA34 MA35 MA36 MA37 MA43 MA52
MA55 MA56 MA57 MA58 MA59 MA60 MA65 MA66 MA70 NA05
NA14 ZB261 ZC751

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC17 BC21 BC50 BC69 BC73 BC82
BC84 CB02 CB03 CB22 DA44 GA02 GA07 GA08 GA09 GA10
GA12 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZC75

4H049 VN01 VP01 VQ60 VR23 VR41 VU06 VU07 VW01 VW02